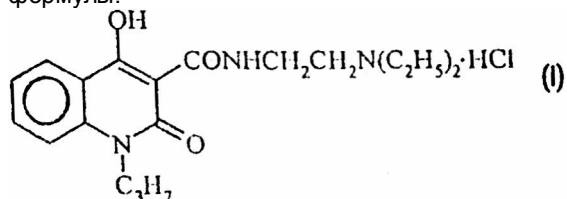


Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения биологически активных веществ, конкретно гидрохлорида 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты формулы:



проявляющего анестезирующее, противаритмическое, антиоксидантное, антимикробное и фунгицидное действие.

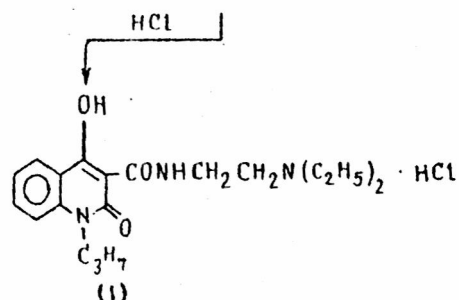
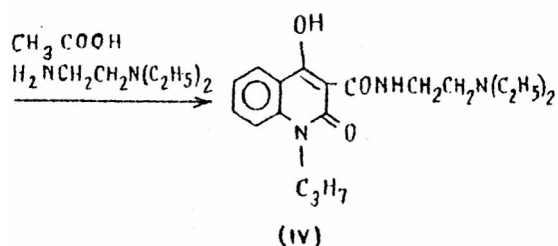
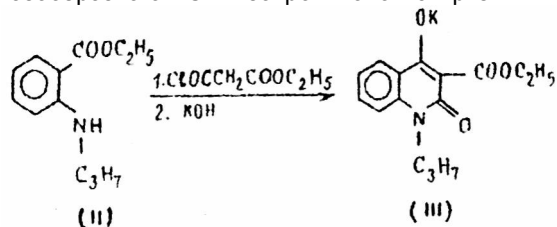
Известен способ получения указанного соединения, заключающийся в ацилировании этилового эфира N-пропилаптантриловой кислоты (II) этоксималонилхлоридом в среде ацетона в присутствии триэтиламина с последующей обработкой реакционной смеси водным раствором KOH и подкислением HCl. Образующийся при этом 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолин подвергают амидированию диэтиламиноэтиламином в среде метанола и полученное основание (IV) переводят в гидрохлорид (I) действием раствора HCl в метаноле с добавлением гексана.

Особенности медицинского применения местных анестетиков - в основном это инъекционные лекарственные формы - накладывают чрезвычайно высокие требования к чистоте их субстанций. В то же время, исследование методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) чистоты субстанции хиноксикаина (I), полученного по известному способу показывает, что препарат зачастую содержит примесь (иногда до 8 - 10%) неалкилированного по положению I хинолинового цикла продукта. Источником этой примеси является этилантрилат, избавиться от которого при синтезе этиловых эфиров N-алкилантриловых кислот очень сложно. Другими словами, для воспроизведения известного метода необходим этиловый эфир N-пропилаптантриловой кислоты (II) высокой степени чистоты, что сильно удорожает производство. Кроме того, известный способ предопределяет необходимость выделения хиноксикаина-основания (IV), что также весьма затруднительно, особенно, при крупномасштабном производстве, поскольку это соединение имеет низкую температуру плавления (46 - 48°C).

Задачей настоящего изобретения является разработка способа, позволяющего синтезировать гидрохлорид диэтиламиноэтиламида 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты по более простой технологической схеме с использованием более доступных реагентов при обеспечении высокой степени чистоты и выхода целевого продукта.

Решение поставленной задачи достигается тем, что указанное соединение получают ацилированием технического этилового эфира N-пропилаптантриловой кислоты этоксималонилхлоридом в среде несмешивающего с водой органического растворителя в присутствии водного раствора

карбоната натрия; обрабатывают реакционную смесь водным раствором гидроксида калия; 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолин выделяют в виде калиевой соли (III), которую подвергают амидированию диэтиламиноэтиламином в среде 95° этилового спирта в присутствии уксусной кислоты; хиноксикаин-основание (IV) извлекают гексаном и переводят в гидрохлорид действием раствора газообразного HCl в изопропиловом спирте.



В результате предлагаемых новых совокупностей действий, их взаимосвязи и последовательности, предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Замена дорогостоящего триэтиламина дешевым карбонатом натрия на стадии ацилирования.

2. Выделение 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина в виде калиевой соли позволяет легко отделить его от растворимого в щелочах 1Н-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина и, следовательно, отпадает необходимость тщательной очистки этилового эфира N-пропилаптантриловой кислоты от этилантрилата.

3. Калиевая соль (III) переводится в 4-оксипроизводное и подвергается амидированию в одном реакционном сосуде, минуя стадии подкисления HCl, выделения и сушки 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина.

4. Извлечение хиноксикаина-основания (IV) органическим растворителем исключает трудоемкую операцию выделения и сушки этого продукта.

В целом, предлагаемый способ позволяет синтезировать хиноксикаин, минуя самые трудоемкие и дорогостоящие стадии известного метода, и обеспечивает содержание основного вещества не менее 98%.

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Гидрохлорид диэтиламиноэтиламина 1-пропил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (хиноксикаин).

К раствору 207,3г (1моль) технического этилового эфира N-пропилантралиновой кислоты в 500мл хлористого метилена (возможно использование и других несмешивающихся с водой органических растворителей) прибавляют при перемешивании и охлаждении проточной водой раствор 171г (1,1моль) этоксималонилхлорида (Пат. СССР №1474159) в 200мл хлористого метилена. Перемешивают 3ч при комнатной температуре. Затем, продолжая перемешивание, прибавляют раствор 63,6г (0,6моль) карбоната натрия в 300мл воды. Через 3ч органический слой отделяют, растворитель отгоняют (под конец в вакууме). К остатку прибавляют 500мл воды и порциями при перемешивании 112,2г (2моль) КОН. Перемешивают 5ч. Выделившуюся калиевую соль III отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой. Для определения количества полученной соли III ее можно высушить, однако более рационально УФ-спектрофотометрическое определение (см. пример 2). Выход соли III прямо пропорционально зависит от содержания этилового эфира N-пропилантралиновой кислоты в техническом продукте. В случае хроматографически чистого эфира II он составляет в среднем 85%.

К раствору 313,4г (1моль) влажной калиевой соли III (в пересчете на фактическое содержание) в 500мл 95° спирта прибавляют 60г (1моль) ледяной уксусной кислоты (см. Примечание), 122г (1,05моль) диэтиламиноэтиламина и кипятят с обратным холодильником 5ч. Обратный холодильник заменяют на нисходящий и отгоняют спирт (в конце при пониженном давлении). К остатку прибавляют 2л воды, подкисляют HCl до pH 4 и добавляют 500мл бензола. Перемешивают. Дают отстояться 1 - 1,5ч, после чего водный слой отделяют, обрабатывают активированным углем (10г) и гидросульфитом натрия (7г). Фильтруют. К фильтрату прибавляют 5г трилона Б и подщелачивают водным раствором NaOH до pH 8. Выделившийся маслянистый осадок хиноксикаина-основания (IV) извлекают гексаном (4 × 500мл). Объединенные вытяжки фильтруют, после чего прибавляют при перемешивании раствор 40г (1,1моль) газообразного HCl в 200мл изопропилового спирта. Выдерживают 5 - 6ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок хиноксикаина (I) отфильтровывают, промывают охлажденным изопропиловым спиртом. После дополнительной кристаллизации из изопропилового спирта выход в среднем 345г (~90%), считая на соль III. Содержание основного вещества - не менее 98% (см. пример 3). Температура плавления 172 - 174°С (по методике Государственной фармакопеи СССР XI издания, вып.1. - М.: Медицина, 1987. - С.16, метод 1а).

Примечание. Прибавление уксусной кислоты необходимо для перевода соли III в 4-оксипроизводное, т.к. сама соль III не амидируется (Украинец И.В. и др. // ХГС. - 1993. - №8. - С.1101).

Пример 2. УФ-спектрофотометрическое определение количественного содержания

калиевой соли 1-пропил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина (III).

Около 0,0025г (точная навеска) калиевой соли III помещают в мерную колбу на 100мл растворяют при нагревании в 95° этиловом спирте. Доводят объем раствора до метки 95° спиртом. Далее 1 - 1,5мл раствора вносят в мерную колбу на 10мл, доводят объем до метки 95° спиртом и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 236нм в кювете с толщиной слоя 1см. Контрольный раствор - 95° этиловый спирт.

Содержание вещества в % рассчитывают на основании вычисленного удельного показателя поглощения  $E_{1\text{см}}^{1\%} = 1244$  по формуле:

$$\% = \frac{D \cdot b}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a} \cdot 100$$

где D - оптическая плотность испытуемого раствора; b - разведение; a - навеска вещества в граммах.

Примечание. УФ-спектрофотометрические исследования проведены на приборе Specord M-40.

Пример 3. Определение хроматографической чистоты хиноксикаина.

От 0,072г до 0,088г препарата растворяют в 20мл воды. 2мкл полученного раствора хроматографируют, получая не менее 5 хроматограмм, на жидкостном хроматографе "Милихром", снабженным электронным интегратором, при следующих условиях:

- детектор ультрафиолетовый, длина волны 230нм, A = 3,2, интеграция сигнала 0,6сек;
- колонка стальная размером 2 × 80мм, заполненная сорбентом "Separon SGX CM" с эффективностью по антрацену не ниже 4000т.т.;
- скорость подачи элюента 100мкл/мин.

На полученных хроматограммах вычисляют площади всех пиков, методом внутренней нормализации определяют долю площади основного пика (хиноксикаина) в суммарной площади всех пиков и усредняют ее по 5 хроматограммам.

Площади пика хиноксикаина, полученного по разработанному способу, составляют не менее 98% суммарной площади всех пиков на хроматограмме.

Примечание. Приготовление элюента. От 0,055 до 0,065г тетрабутиламмония помещают в коническую колбу вместимостью 100мл, растворяют в 60мл воды, прибавляют 40мл ацетонитрила квалификации "ОСЧ", перемешивают и фильтруют полученный раствор через стеклянный фильтр ПОР 16 под вакуумом. Элюент годен в течение 1 месяца при хранении в герметически закрытой посуде в защищенном от света месте.