POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

149 196

Patent dodatkowy do patentu nr ———

Zgłoszono: 86 04 21 /P. 259070/

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 87 12 14

Opis patentowy opublikowano: 90 04 30

CZYTELNIA Urzędu Patentowego

Int. Cl.[4] C07D 311/16

Twórcy wynalazku: Roman Mazurkiewicz, Andrzej Skibiński, Izabela Fokt, Zbigniew Stec, Jan Zawadiak, Eugeniusz Krop, Henryk Babiński, Jan Zaniuk, Zygmunt Jarczyk, Leszek Parys, Marek Januchowski, Jolanta Żulińska-Skalska

Uprawniony z patentu: Politechnika Śląska im. Wincentego Pstrowskiego, Gliwice; Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa", Grodzisk Mazowiecki; "Prosynchem" Biuro Projektów i Realizacji Inwestycji Przemysłu Syntezy Chemicznej, Gliwice /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA CHLOROWODORKU 3-/2-DIETYLOAMINOETYLO/ -4-METYLO-7-KARBOETOKSYMETOKSYKUMARYNY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/ -4-metylo-7-karboetoksymetoksymetoksykumaryny, związku będącego znanym lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne. Lek ten jest głównie stosowany w zaburzeniach krążenia, szczególnie w dusznicy bolesnej, miażdżycy naczyń krwionośnych, a także jest podawany zapobiegawczo przed i po zawale mięśnia sercowego.

Znany sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny polega na ogrzewaniu chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo - 7-hydroksykumaryny z węglanem potasowym w 2-butanonie w 70°C przez 1 godzinę, a następnie, po dodaniu bromooctanu etylu, dalszym ogrzewaniu w 70°C od 2 do 9 godzin. Typowy sposób przerabiania otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej polega na oddzieleniu soli, oddestylowaniu ketonu, rozpuszczeniu otrzymanej pozostałości w eterze dietylowym, usunięciu produktów ubocznych przez przemycie roztworu eterowego wodnym roztworem ługu i nasyceniu osuszonej warstwy eterowej gazowym chlorowodorem. Metoda ta pozwala uzyskać produkt końcowy z wydajnością w granicach 63 - 70%. Wadą znanych metod wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny jest skomplikowany sposób przerobu mieszaniny poreakcyjnej, w trakcie którego powstaje znaczna ilość substancji odpadowych. Inną wadą omawianych metod jest stosunkowo niska wydajność, co jest szczególnie istotne ze względu na koszt chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksykumaryny.

Sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny według wynalazku polega na tym, że chlorowodorek 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny oraz chlorowcooctanu etylu, zwłaszcza brómooctan etylu, ogrzewa się w rozpuszczalnikach nierozpuszczalnych w wodzie, zwłaszcza węglowodorach aromatycznych lub alkiloaromatycznych, w podwyższonej temperaturze, wobec alkalicznych związków litowców najkorzystniej węglanu potasowego oraz dodatkowo wobec wody, w ilościach 0,25g - 0,350g na 1g substratu korzystnie z dodatkiem emulgatora w ilości do 10% w stosunku do substratu. W rozwiązaniu alternatywnym zamiast wody lub wody i emulgatora stosuje się dodatek uwodnionych soli nieorganicznych w ilości 0,14g - 1,21g na 1,0g substratu. Korzystnie jest jako uwodnione sole nieorganiczne stosować 2 $K_2CO_3 \cdot 3H_2O$, $Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$, $Na_2SO_4 \cdot 10\ H_2O$, handlowe lub bezpośrednio wytworzone przed reakcją. Po zakończeniu reakcji oddziela się sole nieorganiczne, oddestylowuje rozpuszczalnik i zadaje otrzymaną pozostałość roztworem chlorowodoru w rozpuszczalniku organicznym.

W sposobie według wynalazku uzyskuje się wyższe wydajności niż w metodach znanych z literatury, przy znacznym uproszczeniu przerobu mieszaniny poreakcyjnej oraz zmniejszeniu ilości substancji odpadowych. W sposobie według wynalazku wydajność reakcji przekracza 70%, podczas gdy w przypadku reakcji prowadzonej w sposób opisany w wynalazku, lecz bez udziału wody i uwodnionych soli nieorganicznych, wydajność reakcji spada do 41%, przy niezadawalającej czystości produktu /t.t. 127 - 136°C/.

P r z y k ł a d I. W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 70 cm^3 benzenu, oraz 0,55 g /0,55 cm^3/ wody i mieszano zawartość kolby przez 15 minut. Następnie dodano 11,0 g bezwodnego węglanu potasu i kontynuowano mieszanie przez 0,5 godziny, po czym dodano 6,23 g chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny. Po doprowadzeniu do stanu wrzenia zawartości kolby, wkroplono 3,91 g /2,58 cm^3/ bromooctanu etylu w ciągu 0,5 godziny, po czym mieszano w temperaturze wrzenia jeszcze przez 0,5 godziny. Następnie dodano 0,5 g węgla aktywnego i kontynuowano ogrzewanie jeszcze przez 5 minut, po czym odsączono sole nieorganiczne pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 40 cm^3 octanu etylu i zadano 4 molarnym roztworem chlorowodoru w octanie etylu do uzyskania pH 3. Uzyskano 5,71 g /71,8 % wydajności/ chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny o t.t. 158 - 159°C.

P r z y k ł a d II. Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I, używając jednak 0,15 g /0,15 cm^3/ wody. Otrzymano 5,57 g /70,2 % wydajności/ produktu o t.t. 157 - 158°C.

P r z y k ł a d III. Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I, używając jednak jako rozpuszczalnika 70 cm^3 toluenu i 2,2 g /2,2 cm^3/ wody. Otrzymano 5,46 g /70 % wydajności /produktu o t.t. 157 - 158,5°C.

P r z y k ł a d IV. W kolbie zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 70 cm^3 benzenu, 0,31 g emulgatora /handlowa nazwa Rokanol L-10/ oraz 0,55 g /0,55 cm^3/ wody i mieszano zawartość kolby przez 15 minut. Następnie dodano 11,0 g bezwodnego węglanu potasowego i kontynuowano mieszanie przez 0,5 godziny, po czym dodano 6,23 g chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny. Po doprowadzeniu do stanu wrzenia zawartości kolby, wkroplono 3,91 g /2,58 cm^3/ bromooctanu etylu w ciągu 0,5 godziny, po czym mieszano w temperaturze wrzenia jeszcze przez 0,5 godziny. Dalej postępowano w sposób analogiczny, jak w przykładzie I. Otrzymano 5,90 g /74,3 % wydajności/ produktu o t.t. 157 - 158°C.

P r z y k ł a d V. W kolbie zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczo-

no 6,23 g rozdrobnionego chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, 4,74 g rozdrobnionego bezwodnego węglanu potasowego, 7,48 g uwodnionego węglanu potasowego o wzorze 2 $K_2CO_3 \cdot 3H_2O$; 70 cm^3 benzenu oraz 3,91 g /2,58 cm^3/ bromooctanu etylu. Mieszaninę utrzymano w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Dalej postępowano w sposób analogiczny, jak w przykładzie I. Uzyskano 5,63 g /70,8 % wydajności chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny o t.t. 157,5 - 159°C.

P r z y k ł a d VI. Postępowano analogicznie, jak w przykładzie V używając jednak 11,0 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1,31 g dziesięciowodnego węglanu sodowego. Otrzymano 5,66 g /70,9 % wydajności/ produktu o t.t. 157 - 158°C.

P r z y k ł a d VII. Postępowano analogicznie, jak w przykładzie V, używając jednak 11,0 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 0,9 g dziesięciowodnego siarczanu sodowego. Otrzymano 5,71 g /71,8 % wydajności/ produktu o t.t. 157 - 158°C.

P r z y k ł a d VIII. W kolbie zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 70 cm^3 benzenu 0,31 g emulgatora /Rokanol L-10/ oraz 0,55 cm^3 wody i mieszano zawartość kolby przez 15 minut, po czym dodano 0,25 g bezwodnego węglanu sodowego i kontynuowano mieszanie przez 0,5 godziny. Do kolby dodano następnie 11,0 bezwodnego węglanu potasowego i 6,23 g chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, po czym postępowano dalej analogicznie, jak w przykładzie I.
Otrzymano 5,75 g /72,3 % wydajności/ produktu o t.t. 158,5 - 159,5°C.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny przez kontaktowanie chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z chlorowcooctanem etylu, zwłaszcza bromooctanem etylu, w obecności alkalicznych związków litowców, najkorzystniej węglanu potasu, w rozpuszczalnikach nierozpuszczalnych w wodzie, zwłaszcza w węglowodorach aromatycznych lub alkiloaromatycznych w podwyższonej temperaturze, a następnie oddzielenie z mieszaniny poreakcyjnej nieorganicznych soli, oddestylowanie rozpuszczalnika i zadanie otrzymanej pozostałości roztworem chlorowodoru w rozpuszczalniku organicznym, z n a m i e n n y t y m , że do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody w ilościach 0,025 g - 0,350 g na 1,0 g chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, korzystnie z dodatkiem emulgatora w ilościach do 10 % w stosunku do chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny.

2. Sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny przez kontaktowanie chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z chlorowcooctanem etylu, zwłaszcza bromooctanem etylu, w obecności alkalicznych związków litowców, najkorzystniej węglanu potasu, w rozpuszczalnikach nierozpuszczalnych w wodzie, zwłaszcza w węglowodorach aromatycznych lub alkiloaromatycznych, w podwyższonej temperaturze, a następnie oddzielenie z mieszaniny poreakcyjnej nieorganicznych soli, oddestylowanie rozpuszczalnika i zadanie otrzymanej pozostałości roztworem chlorowodoru w rozpuszczalniku organicznym, z n a m i e n n y t y m , że do mieszaniny reakcyjnej dodaje się uwodnionych soli nieorganicznych w ilości 0,14 g - 1,21 g na 1,0 g chlorowodorku 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m , że jako uwodnioną sól nieorganiczną stosuje się $2K_2CO_3 \cdot 3H_2O$.

4. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m , że jako uwodnioną sól nieorganiczną stosuje się $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$.

5. Sposób według zastrz. 2, z n a m ie n n y t y m , że jako uwodnioną sól nieorganiczną stosuje się $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$.

6. Sposób według zastrz. 2 albo 3, albo 4, albo 5, z n a m i e n n y t y m , że dodaje się uwodnionych soli nieorganicznych handlowych lub wytworzonych bezpośrednio przed reakcją.

Pracownia Poligraficzna UP RP. Nakład 100 egz.
Cena 1500 zł