

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 149 194

CZYBELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 85 10 28 /P. 255992/

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 87 05 18

Opis patentowy opublikowano: 90 04 30

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 311/16

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

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

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

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodorku 3-/2-dietylaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny, 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-dietylaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny polega na ogrzewaniu chlorowodorku 3-/2-dietylaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z węglanem potasu 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-dietylaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny jest ich stosunkowo niska wydajność, co jest szczególnie istotne ze względu na wysoki koszt jednego z substratów-chlorowodorku 3-/2-dietylaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny. Inną wadą omawianych metod jest stosunkowo skomplikowany sposób przerobu mieszaniny poreakcyjnej, w trakcie którego powstaje znaczna ilość

substancji odpadowych. Sposób otrzymywania chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny według wynalazku polega na tym, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatorów przeniesienia fazowego typu czwartorzędowych soli amoniowych lub fosforowych o długości łańcuchów węglowych 1 - 8 atomów węgla i łącznej ilości atomów węgla do 25, korzystnie halogenków oraz polieterów liniowych, cyklicznych lub hydroksypolieterów zawierających 6 - 25 jednostek eterowych, użytych w ilości 1 - 10% w stosunku do ilości chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny.

W sposobie według wynalazku wydajność produktu dochodzi do 83%. Mieszaninę poreakcyjną przerabia się w sposób znacznie prostszy niż w metodach dotąd stosowanych. W przypadku przeprowadzenia reakcji w sposób opisany w wynalazku, lecz bez udziału katalizatora przeniesienia fazowego uzyskuje się produkt z wydajnością 41%, o niezadawalającej czystości /t.t. 127 - 136°C/.

**P r z y k ł a d I.** Do kolby, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną wprowadzono 31,2 g rozdrobnionego chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, 55,0 g rozdrobnionego bezwodnego węglanu potasu, 350 cm<sup>3</sup> benzenu, 3,1 g chlorku metylotrioktyloamoniowego oraz 18,3 g /13 cm<sup>3</sup>/ bromooctanu etylu.

Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 0,3 godziny, po czym odsączano sole nieorganiczne, a z przesączu oddestylowano benzen. Otrzymaną pozostałość rozpuszczano w 200 cm<sup>3</sup> octanu etylu z dodatkiem 17 cm<sup>3</sup> bezwodnego etanolu i zadawano 25 cm<sup>3</sup> 15,3 % roztworu chlorowodoru w octanie etylu. Uzyskiwano 31,1 g /78,4% wydajności/ chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksymetoksykumaryny o t.t. 158 - 159°C.

**P r z y k ł a d II.** 3,12 g rozdrobnionego chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, 5,00 g rozdrobnionego bezwodnego węglanu sodu oraz 25 cm<sup>3</sup> metanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Następnie oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem metanol, do pozostałości dodano 35 cm<sup>3</sup> benzenu, 1,83 g /1,3 cm<sup>3</sup>/ bromooctanu etylu oraz 0,31 g chlorku metylotrioktyloamoniowego, po czym postępowano analogicznie, jak w przykładzie I. Otrzymano 3,06 g /77,3% wydajności/ produktu o t.t. 157 - 158,5°C.

**P r z y k ł a d III.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I z tym, że zastosowano jako katalizator przeniesienia fazowego bromek tetrabutylamoniowy w ilości 1,5 g. Otrzymano 32,0 g /80,6% wydajności/ produktu o t.t. 158 - 159°C.

**P r z y k ł a d IV.** Reakcję przeprowadzono z dziesięciokrotnie mniejszej ilości reagentów, niż w przykładzie I, z tym, że jako katalizator przeniesienia fazowego zastosowano 0,3 g eteru dioktylowego glikolu polietylenowego typu 400, zawierającego 10 jednostek eterowych. Proces prowadzono w analogiczny sposób, jak opisano w przykładzie I. Otrzymano 3,30 g /83,1 % wydajności/ produktu o t.t. 158 - 159°C.

**P r z y k ł a d V.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I, używając jednak jako katalizatora przeniesienia fazowego 3,1 g glikolu polietylenowego typu 1000 /25 jednostek eterowych/.

Otrzymano 29,0 g /73,2 % wydajności/ produktu o t.t. 157,5 - 159°C.

**P r z y k ł a d VI.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I używając jednak jako katalizatora przeniesienia fazowego 3,1 g chlorku tetrabutylfosfoniowego. Otrzymano 29,5 g /74,4 % wydajności/ produktu o t.t. 157 - 159°C.

**P r z y k ł a d VII.** Do reakcji użyto reagentów w ilościach, podanych w przykładzie IV z tym, że reakcję prowadzono w toluenie wobec 0,031 g eteru koronowego /18-crown-6, polieter cykliczny, 6 jednostek eterowych/ w temperaturze pokojowej przez 36 go-

dzin. Dalej postępowano analogicznie, jak w przykładzie IV. Otrzymano 3,07 g /77,4% wydajności/ produktu o t.t. 157,5 - 159°C

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

Sposób wytwarzania chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-karboetoksy-metoksykumaryny przez kontaktowanie chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z chlorowcooctanem etylu, zwłaszcza bromooctanem etylu, w obecności alkalicznych związków litowców, najkorzystniej węglanu potasu, w aprotycznych rozpuszczalnikach organicznych, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, 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 reakcję prowadzi się wobec katalizatorów przeniesienia fazowego typu czwartorzędowych soli amoniowych lub fosfoniowych o długości łańcuchów węglowych 1 - 8 atomów węgla i łącznej ilości atomów węgla do 25, korzystnie halogenków oraz polieterów liniowych, cyklicznych lub hydroksypolieterów, zawierających 6 - 25 jednostek eterowych, użytych w ilości 1 - 10% w stosunku do ilości chlorowodoru 3-/2-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny.