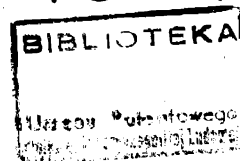


Warszawa 30 października 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07c 143/46

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23764.

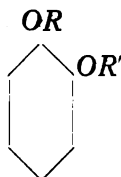
Kl. 12 q, 14/04.

Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn
Spółka Akcyjna
(Warszawa, Polska).

Sposób wytwarzania cennych preparatów leczniczych z kwasu pyrokatechinosulfonowego i jego pochodnych, zwłaszcza pochodnych gwajakolowych.

Zgłoszono 7 maja 1936 r.
Udzielono 25 sierpnia 1936 r.

Przedmiotem wynalazku niniejszego jest sposób wytwarzania cennych preparatów leczniczych, pochodnych związków o wzorze ogólnym:



w którym litery R i R' oznaczają wodór lub grupę alkylową. Według wynalazku niniejszego związki te w znany sposób sulfonuje się, poczem otrzymane kwasy sulfonowe poddaje się reakcji z zasadami or-

ganicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

Z pośród związków o podanym wyżej wzorze ogólnym największe zastosowanie w lecznictwie ma dotychczas gwajakol, czyli eter jednometylowy pyrokatechiny. Znany jest szereg pochodnych gwajakolu, wykazujących cenne właściwości lecznicze, między innymi również sole kwasów gwajakolosulfonowych. Z soli tych opisane były dotychczas jedynie sole potasowe, największe zaś zastosowanie znalazła sól potasowa kwasu gwajakolosulfonowego.

Obecnie okazało się, że można otrzymać sole kwasu gwajakolosulfonowego znacznie lepsze pod względem działania

farmakologicznego, jeżeli kwas gwajakolosulfonowy podda się reakcji z zasadami organicznymi.

W myśl wynalazku niniejszego do reakcji z kwasem gwajakolosulfonowym można użyć zasady organicznej, która sama wykazuje właściwości farmakologiczne i uzyskać w rezultacie preparaty o cennych właściwościach leczniczych.

Sposobem według wynalazku niniejszego otrzymywać można nietylko sole kwasu gwajakolosulfonowego. Cenne preparaty uzyskuje się również, stosując do reakcji z zasadami organicznymi inne kwasy sulfonowe ortodwufenoli: pyrokatechinosulfonowe, weratrolosulfonowe, gwajakolodwusulfonowe i inne.

Jako zasady organiczne mogą być użyte związki najrozmaitsze. Bardzo odpowiednimi zasadami okazały się, naprzykład, aminy alkylowe i alkarylowe, aminy oksyalkylowe, dwuaminy, zasady heterocykliczne, pochodne ksantyny i inne.

Z pomiędzy tych zasad specjalne znaczenie posiadają te związki, które wykazują pożyteczne właściwości farmakologiczne, albo nadają produktom, otrzymywanym według wynalazku niniejszego, inne właściwości dodatnie, jak np. dobrą rozpuszczalność, wchłanianiałość.

Zamiast zasad wolnych mogą być użyte do reakcji związki względnie mieszaniny je wydzielające. Można np. zamiast aminy wolnej użyć chlorowodoru aminy oraz odpowiedniej ilości ługu i wytworzony chlorek metalu oddzielić następnie od produktu.

Przykład I. 40 g kwasu gwajakolosulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 4,5 g jednoetyloaminy w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Otrzymany roztwór soli etyloaminowej odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Suchą sól przemywa się acetonem. Otrzymuje się sól jedno - etyloaminową kwasu gwajakolosulfonowego w

postaci białego proszku krystalicznego, który przekrystalizowuje się z alkoholu absolutnego. Sól ta topnieje w temperaturze 177°C, nadzwyczaj łatwo rozpuszcza się w wodzie i w alkoholu, natomiast słabo w acetonie.

Postępując w sposób zupełnie podobny, a stosując zamiast jednoetyloaminy dwuetyloaminę (kwasu gwajakolosulfonowego 400 g i dwuetyloaminy 73 g) otrzymuje się sól dwuetyloaminową kwasu gwajakolosulfonowego (punkt topnienia 143°C), a przy zastosowaniu trójetiloaminy (10,1 g) i kwasu gwajakolosulfonowego (40 g w 50%-owym roztworze) uzyskuje się sól trójetiloaminową kwasu gwajakolosulfonowego o punkcie topnienia 140° — 143°C.

Przykład II. 40 g kwasu gwajakolosulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 8,5 g piperydiny w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Otrzymany roztwór soli piperydynowej odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Sól piperydynową kwasu gwajakolosulfonowego otrzymuje się w postaci gęstego syropu, bardzo trudno krystalizującego. Sól ta rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie i alkoholu, trudno zaś w acetonie.

Przykład III. 80 g kwasu gwajakolosulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 6 g etylenodwuaminą w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Otrzymany roztwór soli etylenodwuaminowej chłodzi się w mieszaninie oziębiającej, przyczem wykrysztalizowuje sól pod postacią bezbarwnych kryształów. Kryształy te odsącza się i przekrystalizowuje z 95%-owego alkoholu. Czysta sól etylenodwuaminowa kwasu gwajakolosulfonowego krystalizuje z czterema cząsteczkami wody, topnieje w temperaturze 226°C, rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie, trudniej w alkoholu, natomiast nie rozpuszcza się w acetonie i w eterze.

Zastępując w powyższym przykładzie

etylenodwuaminę dwuaminą cykliczną, jaką jest piperazyna (stosując na 200 g 50%-owego roztworu kwasu — 48,5 g wodoru piperazyny) otrzymuje się w sposób podobny sól piperazynową kwasu gwasjakolosulfonowego (punkt topnienia 228°C).

Przykład IV. 40 g kwasu gwasjakolosulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 16,5 g 1-efedryny. Otrzymany roztwór soli efedrynowej odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Sól efedrynową kwasu gwasjakolosulfonowego otrzymuje się w postaci bezbarwnej, przezroczystej masy, trudno krystalizującej. Sól ta bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie i w alkoholu, trudno zaś w acetonie.

Przykład V. 60 g kwasu gwasjakolosulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 21,2 g kofeiny. Do otrzymanego roztworu soli kofeinowej dodaje się alkoholu, przyczem wytrąca się sól w postaci kryształów, które odsącza się. Czysta sól kofeinowa kwasu gwasjakolosulfonowego topnieje w temperaturze 220°C z rozkładem. Przy rozpuszczaniu jej w wodzie następuje rozkład z wydzielaniem wolnej kofeiny.

W sposób zupełnie podobny otrzymane mogą być łatwo sole kwasu gwasjakolosulfonowego: teobrominowa (o punkcie topnienia 203°C z rozkładem) i teofilinowa (punkt topnienia 228°C z rozkładem).

Przykład VI. 285 g kwasu gwasjakolodwusulfonowego w postaci roztworu wodnego poddaje się reakcji z 73 g dwuetyloaminy w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Roztwór reakcyjny odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymaną sól dwuetyloaminową kwasu gwasjakolodwusulfonowego przekrystalizowuje się z alkoholu. Sól ta topnieje w temperaturze 200°C z rozkładem. Rozpuszcza się dobrze w wodzie, trudniej — w rozpuszczalnikach organicznych.

Przykład VII. 220 g kwasu gwajetolo-

sulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 73 g dwuetyloaminy w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Roztwór wytworzonej soli dwuetyloaminowej kwasu gwajetolosulfonowego odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymaną sól przekrystalizowuje się z alkoholu bezwodnego. Czysta sól dwuetyloaminowa kwasu gwajetolosulfonowego stanowi biały proszek krystaliczny, topnieje w temperaturze 150°C, rozpuszcza się łatwo w wodzie i alkoholu, trudno zaś — w acetonie i eterze.

Przykład VIII. 220 g kwasu weratrololosulfonowego w postaci roztworu wodnego poddaje się reakcji z 73 g dwuetyloaminy w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Roztwór wytworzonej soli odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymaną sól dwuetyloaminową kwasu weratrololosulfonowego przekrystalizowuje się z alkoholu. Stanowi ona biały proszek krystaliczny o punkcie topnienia 150°C i rozpuszcza się łatwo w wodzie i alkoholu.

Przykład IX. 190 g kwasu pyrokatechinosulfonowego poddaje się reakcji z 73 g dwuetyloaminy w postaci 30%-owego roztworu wodnego. Roztwór wytworzonej soli odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymaną sól dwuetyloaminową kwasu pyrokatechinosulfonowego przekrystalizowuje się z alkoholu. Sól ta topnieje w temperaturze 200°C, rozpuszcza się łatwo w wodzie, trudno — w rozpuszczalnikach organicznych.

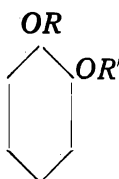
Przykład X. 200 g kwasu gwasjakolodwusulfonowego w postaci 50%-owego roztworu wodnego poddaje się reakcji z 120 g dwuetyloaminoetanolu w postaci 50%-owego roztworu wodnego. Wytworzony roztwór soli dwuetyloaminoetanolowej odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym. Otrzymuje się sól dwuetyloaminoetanolową kwasu gwasjakolosulfonowego w postaci gęstego syropu, bardzo trudno krystalizującego. Sól ta rozpuszcza się łatwo w

wodzie i alkoholu, trudno zaś — w acetonie.

W sposób zupełnie podobny otrzymuje się sól trójetanolooaminową kwasu gwałokosulfonowego przy zastosowaniu trójetanolooaminy (150 g) zamiast dwuetyloaminoetanolu. Sól ta posiada właściwości podobne do właściwości soli poprzednio opisanej.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania cennych preparatów leczniczych z kwasu pyrokatechinosulfonowego i jego pochodnych, zwłaszcza pochodnych gwałokosulfonowych, znamienny tem, że otrzymywane według znanych sposobów produkty sulfonowania związków o wzorze ogólnym



w którym litery R i R' oznaczają wodór lub grupę alkylową, poddaje się reakcji z zasadami organicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy pyrokatechinosulfonowe, zawierające jedną lub większą liczbę grup sulfonowych, poddaje się reakcji z zasadami organicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy gwałokosulfonowe, zawierające jedną lub większą liczbę grup sulfonowych, poddaje się reakcji z zasadami organicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy gwałokosulfonowe, zawierające jedną lub większą liczbę grup sulfonowych, poddaje się reakcji z zasada-

mi organicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że kwasy weratrosulfonowe, zawierające jedną lub większą liczbę grup sulfonowych, poddaje się reakcji z zasadami organicznymi albo związkami względnie mieszaninami, zasady te wydzielającymi.

6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się aminy alifatyczne albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się aminy oksyalkylowe albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

8. Sposób według zastrz. 6, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się dwuaminy alifatyczne albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

9. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się aminy alkarylowe, np. benzyloaminę, homopiperonyloaminę, tyraminę i związki podobne, albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

10. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się zasady heterocykliczne albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

11. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamienny tem, że jako zasady organiczne stosuje się pochodne ksantyny, np. kofeinę, teobrominę, teofilinę i związki podobne, albo związki względnie mieszaniny, zasady te wydzielające.

Przemysłowo-Handlowe
Zakłady Chemiczne
Ludwik Spiess i Syn
Spółka Akcyjna.