

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64424

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.XI.1969 (P 130 806)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 29.II.1972

Kl. 12 q, 24

MKP C 07 d, 7/28

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Jerzy Wrotek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowcowodorków 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowcowodorków 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny.

Chlorowcowodorek 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny jest podstawowym produktem pośrednim w syntezie estru etylowego kwasu [3-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-metylo-7-kumarynoksy]-octowego, którego chlorowodorek jest znanym lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne i jest stosowany w zaburzeniach krążenia, a zwłaszcza w dusznicy bolesnej, miażdżycy naczyń wieńcowych, zapobiegawczo przed zawałem i po zawale mięśnia sercowego.

Według opisanego w literaturze sposobu (francuski opis patentowy nr 1451667; angielski opis patentowy nr 1067626) chlorowodorek 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny można otrzymać przez kondensację dwuetyloaminy z 3-(2-bromoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryną. Warunków reakcji ani wydajności nie podano, jednak według wymienionej literatury tego typu kondensacje przeprowadza się w roztworze takich rozpuszczalników jak 2-metoksytanol, dwumetyloformamid, dioksan lub w mieszaninach ich z etanolem i często przez wielogodzinne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w zatopionej rurze w temperaturze 150–160°C uzyskując wydajności rzędu 50%. Produkt reakcji przeprowadza się do roztworu metanolowego i wytrąca w postaci chlorowcodorku roztworem chlorowodoru w eterze dwuetylowym.

Wyjściową 3-(2-bromoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumarynę można otrzymać według literatury (francuski opis

2

patentowy nr 1441921; angielski opis patentowy nr 1044608) z wydajnością 60% przez kondensację α -acetylo- γ -butyrolaktanu z rezorcyną w kwasie octowym i w obecności 68% kwasu bromowodorowego.

Okazało się, że chlorowcowodorki 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny można otrzymać w sposób prostszy, ekonomicznie i technologicznie bardziej uzasadniony i z wysoką wydajnością przez kondensację łatwo dostępnych estrów alkilowych kwasu 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctowego z rezorcyną w obecności chlorowcowodoru, omijając w ten sposób niebezpieczny etap ogrzewania związków zawierających układ kumarynowy z aminami. Jak bowiem wiadomo z literatury [W. A. Zagorewski, N. W. Dudykina, W. L. Sawieljew, Żurn. Obszcz. Chim., **33**, 1695 (1963)] w tych warunkach może zachodzić rozszczepienie układu kumarynowego.

Sposobem według wynalazku chlorowcowodorek 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny wytwarza się przez kondensację 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctanu alkilu z rezorcyną w obecności chlorowcowodoru.

W tym celu 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctan alkilu i rezorcynę miesza się w stosunkach stechiometrycznych lub zbliżonych do stechiometrycznych, przy czym w tym ostatnim przypadku korzystnie jest stosować nadmiar rezorcyny, po czym do mieszaniny doprowadza się suchy chlorowcodór. Reakcję można prowadzić zarówno w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak alkanole, lodowaty kwas octowy i

inne, jak i bez rozpuszczalnika. Mieszaninę pozostawia się do przereagowania na kilkanaście do kilkudziesięciu godzin w temperaturze pokojowej, albo też ogrzewa się w ciągu kilkunastu minut do kilku godzin w temperaturze wyższej.

Po zakończeniu reakcji wydzielony produkt odsącza się po ewentualnym uprzednim przedmuchaniu mieszaniny np. suchym powietrzem, przemywa się i suszy. Otrzymuje się chlorowcowoderek z wydajnością co najmniej 60% o wysokim stopniu czystości. Po dodatkowym przekrystalizowaniu z niższego alkanolu uzyskuje się substancję o zawartości powyżej 99% chlorowcowodorku 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny.

Przykład I. Ochłodzony lodem roztwór 114,7 g (0,5 mola) 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctanu etylu i 55 g (0,5 mola) rezorcyny w 175 ml metanolu wysycono suchym chlorowodorem i pozostawiono na 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przedmuchano suchym powietrzem, po czym ochłodzono, wydzielony produkt reakcji odsączono, przemyto 125 ml metanolu i wysuszono. Otrzymano 88 g chlorowodorku 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny o temperaturze topnienia 273—275°C (z rozkładem). Przez zateżenie przesączy metanolowych dodatkowo wydzielono 12 g produktu. Łącznie otrzymano 100 g (64% wydajności teoretycznej) chlorowodorku 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny. Po krystalizacji z etanolu produkt wykazuje temperaturę topnienia 276°C (z rozkładem).

Przykład II. Ochłodzony roztwór 11,5 g (0,05 mola) 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctanu etylu i 5,5 g (0,05 mola) rezorcyny w 20 ml metanolu wysycono suchym bromowodorem i pozostawiono na 48 godzin w

temperaturze pokojowej. Wydzielony produkt odsączono, przemyto 45 ml metanolu i wysuszono. Otrzymano 11,8 g (66% wydajności teoretycznej) surowego bromowodorku 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny o temperaturze topnienia 259—263°C. Po krystalizacji z metanolu temperatura topnienia 268—269°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{22}NO_3Br$ (356,28)

Obliczono: 53,94% C, 6,22% H, 3,93% N, 22,43% Br; otrzymano: 54,28% C, 6,72% H, 4,05% N, 22,47% Br.

Przykład III. Ochłodzony roztwór 11,5 g (0,05 mola) 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctanu etylu i 5,5 g (0,05 mola) rezorcyny w 20 ml lodowatego kwasu octowego wysycono suchym bromowodorem i pozostawiono na 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przedmuchano suchym powietrzem, po czym ochłodzono, wydzielony produkt reakcji odsączono, przemyto 60 ml etanolu i wysuszono. Otrzymano 10,6 g (60% wydajności teoretycznej) surowego bromowodorku 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny o temperaturze topnienia 262—264°C. Po krystalizacji z metanolu temperatura topnienia 268—269°C. Otrzymany produkt nie daje depresji temperatury topnienia ze związkiem opisanym w przykładzie II.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowcowodorków 3-(2-dwuetyloaminoetylo)-7-hydroksy-4-metylokumaryny, **znamienny tym**, że 2-(2-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctan alkilu poddaje się kondensacji z rezorcyną w obecności chlorowcowodorku.