



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

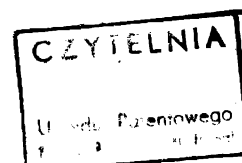
Int. Cl.³ C07D 311/56

Zgłoszono: 83 07 28 (P. 243209)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 84 07 16

Opis patentowy opublikowano: 1986 11 29



Twórcy wynalazku: Bohdan Szczypiński, Elżbieta Boguszevska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wyodrębniania czystego chlorowodorku 3-/β- -dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania czystego chlorowodorku 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z mieszaniny po reakcji 3-/β-halogenoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z dwuetyloaminą. Chlorowodorek 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny stanowi produkt pośredni w syntezie leku nasercowego carbocromen.

W patencie francuskim nr 1451667 opisano wyodrębnianie chlorowodorku 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny przez wytrącanie go z roztworu zasady rozpuszczonej w etanolu działaniem eterowego roztworu chlorowodoru. Tym sposobem otrzymuje się produkt zanieczyszczony związkami o podobnej rozpuszczalności co produkt główny, a mianowicie: 3-/β-hydroksyetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryną i 3-/β-halogenoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryną. Obydwa te zanieczyszczenia są produktami wartościowymi, natomiast poddawane wraz z chlorowodorkiem 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny reakcji z bromooctanem etylu reagują z nim konkurencyjnie obniżając wydajność carbocromenu w większym stopniu niż wynikało by to z ich procentowego udziału.

Nieoczekiwanie okazało się, że poddając surowy chlorowodorek 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny ekstrakcji wodą w środowisku kwaśnym w temperaturze pokojowej pozostawia się w osadzie oba wymienione wyżej zanieczyszczenia oraz trudno rozpuszczalne w wodzie zanieczyszczenia smoliste, a do roztworu wodnego przechodzi chlorowodorek 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, który wyodrębnia się w postaci chromatograficznie czystego monohydratu, nie opisanego w literaturze, z wydajnością bliską ilościowej.

Sposobem według wynalazku surowy produkt po reakcji 3-/β-halogenoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny z dwuetyloaminą przeprowadza się w chlorowodorek, odmywa smoły rozpuszczalnikami organicznymi typu alkoholi zwłaszcza etanolem, a następnie poddaje ekstrakcji wodą w warunkach kwaśnych korzystnie przy pH 1-4 i w temperaturze nie wyższej niż 60°C, zwłaszcza 20-30°C. W warunkach procesu do kwaśnego roztworu wodnego przechodzi chlorowodorek 3-/β-dietyloaminoetylo/-4-metylo-7-hydroksykumaryny, a nierozpuszczone zanieczyszczenia pozostają w osadzie. Po oddzieleniu osadu, z wodnego roztworu wydziela się w typowy sposób

produkt w postaci monohydratu chlorowodorku 3-/β-dietyloaminoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny.

Osad zawierający nierozpuszczalne w warunkach ekstrakcji zanieczyszczenia, a mianowicie mieszaninę 3-/β-hydroksyetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny i 3-/β-halogenoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny oraz innych produktów smolistych, po oczyszczeniu zawraca się do procesu syntezy 3-/β-halogenoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny.

Przykład. Produkt reakcji 3-/β-halogenoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny z dwuetyloaminą, po oddestylowaniu z niego produktów lotnych przeprowadza się działaniem etanolowego HCl w chlorowodorek kumaryny, odmywa etanolem smoły, suszy i ekstrahuje wodą w temperaturze pokojowej stosując 20 ml wody na 1 g produktu surowego. Ekstrakt wodny zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/3 początkowej objętości, schładza i odsącza krystaliczny produkt. Jest to monohydrat chlorowodorku 3-/β-dietyloaminoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny chromatograficznie czysty.

Analiza dla wzoru: $C_{16}H_{21}O_3N \cdot HCl \cdot H_2O$ % zawartość H_2O : obliczono — 5,43; znaleziono — 5,47.

Z ługów pokrystalicznych odzyskuje się po zatężeniu dodatkowe ilości produktu o nieco niższej jakości. Wydajność sumaryczna bliska ilościowej.

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

1. Sposób wyodrębniania czystego chlorowodorku 3-/β-dietyloaminoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny z mieszaniny po reakcji 3-/β-halogenoetylo/ -4-metylo-7-hydroksykumaryny z dwuetyloaminą, **znamienny tym**, że produkt surowy przeprowadza się w chlorowodorek, odmywa się smoły rozpuszczalnikami organicznymi typu alkoholi, a następnie poddaje ekstrakcji wodą w warunkach kwaśnych, w temperaturze nie wyższej niż 60°C i wyodrębnia z wody w typowy sposób w postaci krystalicznego monohydratu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wymywanie produktu surowego od smół prowadzi się etanolem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pH wodnego roztworu w ekstrakcji wynosi 1–4.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że temperatura ekstrakcji wynosi 20–30°C.