

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

100 701

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.10.75 (P. 183757)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
(Polska, Republika Niemiecka, Łódź)

Int. Cl.² C07D 307/83

Twórcy wynalazku: Teodor Zawadowski, Jerzy Kossakowski, Józef Jeske,
Anna Dorociak

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych chlorowodorków aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego

Dziedzina techniki. Wynalazek dotyczy wytwarzania chlorowodorków aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, w którym $n = 1, 2, 3$ a X jest podstawnikiem o wzorze 3 lub 4 lub 5. Wiele pochodnych benzofuranu wykazuje działanie spazmolityczne i hipotensyjne. Stało się to powodem intensywnych poszukiwań nowych dobrze rozpuszczalnych w wodzie pochodnych benzofuranu o spodziewanym działaniu farmakologicznym. Szczególne zainteresowanie budzą aminowe pochodne benzofuranu, a wśród nich chlorowodorki aminoestrów.

Stan techniki. Znane jest stosowanie sposobu otrzymywania chlorowodorków aminoestrów z grupy benzofuranu, polegające na tym, że kwas benzofuranokarboksylowy przeprowadza się w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu. Następnie prowadzi się reakcję chlorku kwasowego z odpowiednim aminoalkoholem w wyniku czego tworzy się aminoester. Znany jest również sposób przeprowadzania aminoestrów w chlorowodorki.

W znanych dotychczas sposobach występuje wiele niedogodności związanych z tym, że chlorek kwasowy jest mocno zanieczyszczony, reakcja długotrwała i wydajność reakcji nie jest zbyt wysoka i wynosi około 30%.

Celem wynalazku jest usunięcie tych niedogodności czyli wyeliminowanie długotrwałości i pracochłonności postępowania.

Istota wynalazku. Zgodnie z wynalazkiem chlorowodorki aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego wytwarza się przeprowadzając reakcję kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego z chlorowodorkiem chloroalkiloaminy. Reakcję prowadzi się w środowisku izopropanolu i metanolowym roztworze zasady potasowej. Aminoestry oczyszcza się przez ekstrakcję wodnym roztworem węgla sodowego odzyskując tym sposobem nieprzereagowany kwas. Chlorowodorki aminoestrów otrzymuje się działając na aminoestry rozpuszczone w eterze metanolem wysyconym gazowym chlorowodorem. Wydajność reakcji przekracza 50%. Chlorowodorki aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego wykazują działanie spazmolityczne i hipotensyjne oraz charakteryzują się niską toksycznością.

Stosowanie wynalazku. Wynalazek znajduje zastosowanie zwłaszcza w lecznictwie gdzie prowadzi się obecnie badania kliniczne związków otrzymanych sposobem według wynalazku stosowanych jako środki lecznicze o działaniu spazmolitycznym i hypotensyjnym.

Sposób wytwarzania chlorowodorków aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego ilustruje przykład.

Przykład. 1,1 g (0,0047 mola) kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego, 25 cm³ alkoholu izopropylowego, 2,1 g (0,012 mola) chlorowodorku N,N-dwumetylo-2-chloroetyloaminy i 8 cm³ 2N metanowego roztworu zasady potasowej ogrzewa się na łaźni wodnej przez 30 minut. Rozpuszczalniki oddestylowuje się a do suchej pozostałości dodaje 100 cm³ wody i 1 g węgla sodowego. Mieszaninę wytrząsa się w rozdzielaczu i warstwę benzenową suszy siarczanem sodowym. Benzen oddestylowuje się a pozostałość ekstrahuje eterem. Do eterowego ekstraktu dodaje się kilka kropli metanolu wysyconego gazowym chlorowodorem. Osad odsącza się i krystalizuje z metanolu z dodatkiem eteru. Otrzymuje się 0,85 g (54%) bezbarwnych igieł chlorowodorku N,N-dwumetyloaminoetylowego kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego o temperaturze topnienia 215°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych chlorowodorków aminoestrów kwasu 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowego o wzorze ogólnym 1, w którym $n = 1, 2, 3$ a X jest podstawnikiem o wzorze 3 lub 4 lub 5, z n a m i e n n y t y m, że kwas 3-metylo-6-hydroksy-7-acetylokumaronowy poddaje się reakcji w środowisku izopropanolu i metanowego roztworu wodorotlenku potasu z chlorowodorkiem chloroalkiloaminy o wzorze ogólnym 2, w którym n i X mają wyżej podane znaczenie, po czym surowy produkt oczyszcza się przez ekstrakcję nieprzereagowanych substratów wodnym roztworem węgla sodowego a otrzymany aminoester przeprowadza się w chlorowodorek przy pomocy alkoholowego roztworu chlorowodorku, po czym oczyszcza się go przez krystalizację z metanolu z dodatkiem eteru.

