



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 23.IV.1963 (P 101 375)

Pierwszeństwo: 11.V.1962 dla zastrz. 2—4
Węgierska
Republika
Ludowa

Opublikowano: 5. V. 1966

Kl. 12 o, 14

MKP C 07 c

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. dr inż. chem. Laszló Vargha, dypl. inż.
chem. dr Endre Kastreiner, dr med. József
Borsi, dr med. Boris Dumbovich, dr med.
Antal Sólyom

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár, Budapest
(Węgierska Republika Ludowa)

Sposób wytwarzania farmakologicznie czynnych zasadowych estrów kwasów 3,5 — dwumetoksy -4- alkoksybenzoesowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych, zasadowych estrów kwasów 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowych.

Wiadomo, że pewne zasadowe estry kwasu 3, 4, 5, trójmetoksybenzoesowego powodują w organizmie obniżenie ciśnienia krwi i mają działanie uspakajające. (E. M. Miller, M. S. Weinberg: Abstracts of Papers of 130th Meeting of Amer. Chem. Cos., Atlantic City 1956, p. 11., A. Lasslo, W. D. Jordan: J. Org. Chem. **21**, 805 (1956); B. V. Rama Sastry, A. Lasslo: J. Org. Chem. **23**, 1577 (1958); Z.J. Vejdeck, V. Trcka: Chem. Listy, **52** 1622 (1958).

Stwierdzono, że podobne, dotychczas nieznanne związki, w których zastąpiono grupę 4-metoksyłową wyższą grupą alkoksylową, wykazują nieoczekiwanie silne działanie rozkurczowe w przypadkach skurczów gładkich mięśni, jak również działanie miejscowo znieczulające i obniżające ciśnienie krwi.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, farmakologicznie czynnych zasadowych estrów kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego.

Nowe związki odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym R oznacza grupę alkilową, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 2—5 atomów węgla, nasyconą lub nienasyconą, z ewentualnie podstawioną grupą zasadową, zawierającą azot (np. grupę dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową), R¹ i R² oznaczają takie same lub różne nasycone grupy

2

alkilowe, o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, przy czym R¹ i R² mogą również tworzyć z atomem azotu lub ewentualnie przy włączeniu dalszego heteroatomu także grupę cykliczną (np. grupę piperydynową, piryolidynową, morfolinową lub metylomorfolinową). W związkach tych n = 2 lub 3.

Związki z ogólnym wzorze 1 wytwarza się w sposób następujący.

Kwas 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowy (kwas syringowy) lub jego estry, o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru lub ewentualnie resztę alkilową podstawioną zasadową grupą zawierającą azot, wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza zdolną do reakcji resztę estrową, np. resztę kwasu siarkowego albo resztę kwasu alkilo- lub arylosulfonowego i w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 4 X nie oznacza pożądaną grupę o wzorze 5, a w której R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie — wówczas związek ten przeprowadza się w znany sposób bezpośrednio lub poprzez wolny kwas i odpowiedni halogenek kwasowy z zasadowym alkoholem o wzorze 6, w którym R¹, R² i n mają wyżej podane znaczenie, lub z jego zdolnym do reakcji estrem w pożądaną związek końcowy, o wzorze ogólnym 1.

Kwasy 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowe jak i ich zasadowe estry są nowymi, dotychczas nieznanymi związkami.

Wytwarzanie pochodnych kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego, będących produktami przejściowymi o wzorze 4, można prowadzić kilku różnymi sposobami, na przykład można działać na kwas 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowy (kwas syringowy) halogenkiem alkilu albo siarczanem dwualkilu w środowisku alkalicznym, przy czym wprowadza się odpowiednią grupę alkilową jednocześnie lub stopniowo, zarówno do wolnej grupy karboksylowej jak i do grupy 4-hydroksylowej, przy czym powstaje odpowiedni ester alkilowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego. Korzystniejszym jest jednak stosować jako produkt wyjściowy zamiast wolnego kwasu syringowego jego ester (np. ester metylowy, etylowy lub butylowy, który przeprowadza się w odpowiedni ester kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego za pomocą środka alkilującego, po czym grupę estrową ewentualnie poddaje się hydrolizie. Szczególnie korzystna postać opisanego sposobu polega na tym, że na kwas syringowy działa się butanolem i utworzony ester butylowy, bez wyosobniania z mieszaniny reakcyjnej, wprowadza się w reakcję z pożądanym środkiem alkilującym.

Zastosowanie butanolu daje dwie istotne korzyści: z jednej strony można tworzącą się przy estryfikacji wodę usuwać za pomocą azeotropowej destylacji, z drugiej strony wrzący butanol stanowi odpowiednie środowisko dla przeprowadzania alkilowania. Kwasy 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowe można przeprowadzać w zasadowe estry o wzorze ogólnym 1 za pomocą znanych metod. Można na przykład wolny kwas benzoesowy ogrzewać ewentualnie w obecności odpowiedniego katalizatora z zasadowym alkoholem o wzorze 6, przy czym tworzącą się wodę można ewentualnie usuwać przez destylację azeotropową. Można również kwas 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowy albo jego sole wprowadzać

metoksy-4-alkoksybenzoesowych np. halogenków tych kwasów z zasadowym alkoholem o wzorze 6 lub z jego solami addycyjnymi z kwasami.

Również estryfikuje się kwas 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowy za pomocą alkoholu wrzącego w temperaturze powyżej 100°C, ester alkiluje bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej i otrzymany ester kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego poddaje się hydrolizie, po czym wolny kwas przeprowadza się w zasadowy ester.

Wytworzone sposobem według wynalazku zasadowe estry korzystnie stosuje się w terapii w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli addycyjnych z nietoksycznymi kwasami. Preparaty lecznicze, zawierające te estry jako substancję czynną sporządza się w odpowiedniej do stosowania pozajelitowej postaci. Rozkurczowe działanie wytwarzanych sposobem według wynalazku związków zbadano in vitro na jelicie zajęczym metodą Magnusa. Jako środek pobudzający mięśnie stosowano chlorek baru i mierzono 50%-owe działanie (E D 50) rozkurczające. Toksyczność związków stosowanych dożylnie i doustnie oznaczano na myszach. Z ilorazu tych dwóch wartości można wnioskować o doustnej przyswajalności tych związków. Obliczenia 50%-owych dawek śmiertelnych (wartość — L D 50) dokonano metodą Lichtfielda — Wilcoxa.

Toksyczność, doustna przyswajalność i działanie rozkurczające niektórych związków otrzymanych sposobem według wynalazku podano w poniższej tablicy. Podane w tablicy tej wartości są obliczane w stosunku do wolnych zasad.

Jak wynika z wyżej podanej tablicy, działalność rozkurczającą podanych związków przewyższa znacznie działanie papaweryny (stosunkowa aktywność związków otrzymanych sposobem według wynalazku

Tablica

Związek	ED ₅₀ mcg/ml	Stosunkowa aktywność (papaweryna = 1)	LD ₅₀	LD ₅₀	LD ₅₀
			mg/kg (dożylnie)	mg/kg (doustnie)	(doustnie) LD ₅₀
Chlorowodorek papaweryny	10.0	1.0	29.0	440.0	15.2
Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego	2.2	4.55	13.5	800.0	59.0
Ester (N-pirolidyno) -etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego	2.5	4.0	21.0	280.0	13.4
Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4- I rzęd. izobutoksybenzoesowego	2.0	4.55	16.0	370.0	23.0
Ester (N-pirolidyno) -etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4- I rzęd. izobutoksybenzoesowego.	2.6	3.85	25.2	324.0	12.9
Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego	1.8	5.55	18.1	900.0	50.0
Ester (N-pirolidyno) -etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego	2.0	5.0	19.8	1215.0	61.2

w reakcję z halogenkiem zasadowego alkoholu o wzorze 6 lub z solą addycyjną odpowiedniego kwasu. Korzystnym jest także wprowadzanie w reakcję zdolnych do reakcji pochodnych kwasów 3,5-dwu-

wynosi od 3,85 do 5,55); przyswajalność doustna tych związków jest również korzystna. Szczególnie korzystne pod tym względem właściwości wykazuje ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-

4-n-butoksybenzoesowego i ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-1-rzęd. -izobutoksybenzoesowego.

Następujące przykłady wyjaśniają praktyczne przeprowadzenie sposobu według wynalazku.

Przykład I. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowy. 6,95 g sodu rozpuszcza się w 300 ml n-butanolu i otrzymany roztwór zadaje 53 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego oraz 30 ml bromku n-propylowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 godzin stale mieszając. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną sączy się, roztwór odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza w 250 ml eteru i wytrząsa z 250 ml 1n wodorotlenku sodu, po czym roztwór eterowy odparowuje w próżni do suchości. Otrzymany jako pozostałość surowy ester metylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego rozpuszcza się w 460 ml metanolu i hydrolizuje za pomocą 29 ml 43,8%-wego ługu potasowego, ogrzewając do wrzenia w ciągu 1,5 godziny. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w 250 ml wody i roztwór zakwasza stężonym kwasem solnym. Otrzymuje się 43,95 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego. Produkt topnieje w temperaturze 124—126°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzyny i octanu etylu.

Przykład II. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego. Mieszaninę złożoną z 12 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego, 12 ml bezwodnego benzenu i 12 ml chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia do zaprzestania wydzielania się gazu, po czym rozpuszczalnik i nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się w próżni. Jako pozostałość otrzymuje się 13,1 g surowego chlorku kwasowego, który po przekrystalizowaniu w eterze naftowym topnieje w temperaturze 32—33°C.

13 g surowego chlorku kwasowego rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego chloroformu, do utworzonego roztworu wkrapla się podczas mieszania i oziębiania lodem mieszaninę, składającą się z 5,85 g dwuetyloaminoetanolu i 5 ml bezwodnego chloroformu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje z 48 ml acetonu. Otrzymuje się 14,9 g chlorowodoru kwasowego estru; temperatura topnienia 147—149°C.

Przykład III. Ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego.

Surowy produkt otrzymany w sposób podany w przykładzie II z 13 g chlorku 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoilu i 5,75 N-(2-hydroksyetylo)-pirolidyny przekrystalizowuje się dwukrotnie z acetonu. Otrzymuje się 9,45 g chlorowodoru estru o temperaturze topnienia 136—138°C.

Przykład IV. Ester 3'-dwumetyloaminopropylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoesowego.

Surowy produkt otrzymamy w sposób podany w przykładzie II z 7 g chlorku 3,5-dwumetoksy-4-n-propoksybenzoilu i 2,77 g 3-dwumetyloaminopropanolu przekrystalizowuje się z mieszaniny 25 ml acetonu i 2 ml izopropanolu. Otrzymuje się 7,12 g chlorowodoru estru o temperaturze topnienia 140—141°C.

Przykład V. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-n-alliloksybenzoesowy 6,9 g metalicznego sodu rozpuszcza się w 115 ml metanolu i zadaje roztworem 53 g estru metylowego, kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego w 200 ml metanolu. Mieszaninę, w której powstaje osad, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i wkrapla w ciągu 2,5 godzin 28 ml bromku allilu. Ogrzewanie do wrzenia prowadzi się w ciągu dalszych 2 godzin, po czym mieszaninę odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie z 300 ml chloroformu i 250 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodu. Utworzone fazy rozdziela się, przy czym fazę organiczną osusza się bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 60,95 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoesowego, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 77—78°C.

Mieszaninę z 51 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoesowego, 770 ml metanolu i 35,7 g 47%-wego ługu potasowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1,5 godziny, po czym odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml wody i zakwasza się stężonym kwasem solnym. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoesowy wytrąca się z roztworu. Wydajność: 44,94 g. Produkt po przekrystalizowaniu z roztworu wodnego metanolu topnieje w temperaturze 123—125°C.

Przykład VI. Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoesowego.

Mieszaninę z 20 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoesowego, 20 ml absolutnego benzenu i 20 ml chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia aż do zaprzestania wydzielania się gazu, po czym odparowuje w próżni, a pozostałość krystalizuje się z 20 ml eteru naftowego. Otrzymuje się 18,15 g chlorku 3,5-dwumetoksy-4-alliloksybenzoilu, o temperaturze topnienia 60—62°C.

7,55 g powyżej podanego chlorku kwasowego rozpuszcza się w 110 ml absolutnego benzolu, do utworzonego roztworu wkrapla się 6 ml dwumetyloaminoetanolu podczas oziębiania lodem i częstego wstrząsania, po czym otrzymaną mieszaninę ogrzewa 1 godzinę do wrzenia, a następnie powstały ester dwukrotnie wytrząsa się z 50 ml 4%-wego kwasu solnego. Wodny, kwaśny roztwór alkalizuje się węglanem potasu i wytrząsa dwukrotnie, za każdym razem ze 100 ml eteru. Połączone roztwory eteru odwadnia się za pomocą bezwodnego węgla potasu i odparowuje. Otrzymany jako pozostałość w postaci oleju ester rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego eteru i roztwór zadaje mieszaniną z 100 ml eteru i 1 g kwasu maleinowego rozpuszczonego w 4 ml etanolu. Wytrąconą surową sól krystalizuje się z 15 ml butanolu. Otrzymuje się 8,34 g maleinianu estru, o temperaturze topnienia 105—107°C.

Przykład VII. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowy.

A). Postępuje się tak, jak w przykładzie I, z tą różnicą, że zamiast bromku n-propylu stosuje się 34 ml bromku n-butyłu. Po hydrolizie surowego estru metylowego otrzymuje się 45,85 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego, który przekrystalizowuje się z 70%-wego wodnego roztworu metanolu. Temperatura topnienia 107—109°C.

B). Mieszaninę z 53 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-n-hydroksybenzoesowego, 300 ml n-butanolu, 20 g 50%-owego ługu sodowego i 34 ml bromku n-butyłowego ogrzewa się do wrzenia przy stałym mieszanii w ciągu 16 godzin. Następnie postępuje się w sposób podany w przykładzie I. Surowy ester metylowy poddaje się hydrolizie i otrzymuje 49,9 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego.

C). Mieszaninę z 53 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego, 180 ml acetofenonu, 44 g wysuszonego, sproszkowanego węglanu potasu i 34 ml bromku n-butyłu miesza się na łaźni w temperaturze 140–145°C w ciągu 17 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę sączy się i roztwór odparowuje na wrzącej łaźni wodnej w próżni o 4–5 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml eteru, wytrząsa z 250 ml 1 n ługu sodowego i roztwór eterowy odparowuje do suchości. Pozostałość stanowi surowy ester metylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego, który hydrolizuje się w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 58,75 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego.

D). Mieszaninę z 39,6 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego, 200 ml bezwodnego n-butanolu i 2 g kwasu p-toluenosulfonowego destyluje się wolno w ciągu 6 godzin. Oddestylowany butanol w międzyczasie zastępuje się świeżym butanolem. Następnie zadaje się mieszaniną reakcyjną 17 g 50%-owego ługu sodowego i 27,2 ml bromku n-butyłu i ogrzewa do wrzenia przy stałym mieszanii w ciągu 14 godzin. Po oziębieniu mieszaninę sączy się, przesącz odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza w mieszaninie z 300 ml wody i 300 ml eteru, oddziela się fazę eterową, wytrząsa z 200 ml 2%-owego roztworu wodorotlenku sodu i odparowuje do suchości. Pozostałość stanowi surowy ester butylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-butoksybenzoesowego, który hydrolizuje się w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 55,53 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego.

Przykład VIII. Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego.

Mieszaninę z 10,64 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego, 10 ml abs. benzenu i 10 ml chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia aż do zaprzestania wydzielania się gazu. Następnie nadmiar chlorku tionylu oraz rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni. Otrzymany jako pozostałość surowy chlorek kwasowy rozpuszcza się w 90 ml abs. benzenu i do utworzonego roztworu wkrapla przy stałym wstrząsaniu mieszaninę z 7,1 g dwumetyloaminoetanolu i 10 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym utworzony surowy ester wyosobnia się w sposób opisany w przykładzie VI, rozpuszcza w 100 ml eteru i zadaje roztworem 6 g kwasu maleinowego w 15 ml acetonu. Wytrącony surowy produkt przekrystalizowuje się z 15 ml butanonu. Otrzymuje się 7,1 g maleinianu estru, o temperaturze topnienia 87–88°C.

Przykład IX. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego.

Sposób A). 0,53 g sodu rozpuszcza się w 50 ml izopropanolu, roztwór zadaje się 5,95 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego i 4 g chlorowodoru dwuetyloaminoetylowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę odsącza się i przesącz odparowuje się w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny 28 ml acetonu i 3 ml izopropanolu. Otrzymuje się 4,3 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 137–139°C.

Sposób B). Mieszaninę z 13,97 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego, 5,8 g dwuetyloaminoetanolu i 80 ml ksylenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 7 godzin, przy czym tworzącą się w czasie estryfikacji wodę usuwa się z parami toluenu. Mieszaninę reakcyjną traktuje się w sposób opisany w przykładzie VI. Otrzymany w ilości 7,3 g surowy ester rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru i zadaje się nadmiarem etanolowego roztworu kwasu solnego. Wydzieloną surową sól przekrystalizowuje się z mieszaniny 25 ml acetonu i 3 ml etanolu. Otrzymuje się 5,95 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 138–140°C.

Przykład X. Ester (N-pirolidyno-)etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego.

Sposób A). Z 20 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie VIII chlorek kwasowy. Chlorek ten rozpuszcza się w 140 ml abs. benzenu, wkrapla się podczas oziębiania lodem i mieszanina z 11,6 ml bezwodnej trójetyloaminy i następnie 8,7 g N-(2-hydroksyetylo-) pirolidyny. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa do wrzenia 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Zawierającą osad mieszaninę reakcyjną odsącza się i roztwór benzenowy odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml abs. eteru, sączy i zadaje roztworem 9,85 g kwasu maleinowego w 30 ml acetonu. Wydzieloną surową sól przekrystalizowuje się z 45 ml octanu etylu. Otrzymuje się 27,43 g maleinianu estru, o temperaturze topnienia 106–107°C.

Jeżeli roztwór estru w abs. eterze zadaje się roztworem kwasu solnego w etanolu, wytrąca się osad chlorowodoru estru, który po przekrystalizowaniu z acetonu topnieje w temperaturze 121–123°C.

Sposób B). Z 9,52 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie II chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 4,31 g N-(2-hydroksyetylo-)pirolidyny. Otrzymany jako pozostałość podestylacyjna surowy produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie za każdym razem z 30 ml acetonu. Otrzymuje się 7,68 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład XI. Ester dwuizopropylaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego. Z 10,67 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie VIII surowy chlorek kwasowy i wprowadza w reakcję z 11,6 g dwuizopropylaminoetanolem. Mieszaninę reakcyjną traktuje się w sposób opisany w przykładzie VI. Otrzymuje się 14,52 g surowego oleistego estru. Ester ten rozpuszcza się

w 100 ml bezwodnego eteru i zadaje roztworem z 4,4 g kwasu fumarowego rozpuszczonego w 100 ml etanolu. Wydzieloną surową sól przekrystalizowuje się z 180 ml etanolu. Otrzymuje się 14,6 g fumaranu estru, o temperaturze topnienia 163—165°C.

Przykład XII. Ester (N-piperydino)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego. Z 10,67 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie VIII chlorek kwasowy i wprowadza w reakcję z 10,3 g N-(2-hydroksyetylo)-piperydiny. Mieszaninę reakcyjną traktuje się w sposób opisany w przykładzie VI. Otrzymuje się 14,5 g surowego oleistego estru. Ester ten rozpuszcza się w 170 ml bezwodnego eteru i zadaje się roztworem 6,9 g kwasu maleinowego w 20 ml acetonu. Wytrącony krystaliczny osad przekrystalizowuje się z 25 ml acetonu. Otrzymuje się 15,78 g maleinianu estru, o temperaturze topnienia 116—118°C.

Przykład XIII. Ester 3-dwuetyloaminopropylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego. Z 10 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie VIII chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 7,7 g 3-dwuetyloaminopropanolu. Mieszaninę reakcyjną traktuje się w sposób opisany w przykładzie VI. Otrzymuje się 11,6 g surowego oleistego estru, który rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego eteru i utworzony roztwór zadaje nadmiarem etanolowego roztworu kwasu solnego. Wytrącony surowy produkt przekrystalizowuje się z 14 ml butanolu. Otrzymuje się 5,55 g chlorowodoru estru, który topnieje w temperaturze 139—141°C.

Przykład XIV. Ester 1'-dwuetyloaminopropylowy-(2') kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego. Z 5,32 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 2,62 g 1'-dwuetyloamino-2-propanolu. Mieszaninę reakcyjną traktuje się w sposób powyżej opisany i pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformu przekrystalizowuje się z 40 ml acetonu. Otrzymuje się 5,28 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład XV. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-I-rzęd. izobutoksybenzoesowy. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast bromku n-propylu stosuje się 37,5 ml jodku I-rzęd. izobutyli i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 godzin. Otrzymuje się 31,38 g kwasu. Przekrystalizowany z 75%-owego wodnego roztworu metanolu produkt topnieje w temperaturze 123—125°C.

Przykład XVI. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-I-rzęd. izobutoksybenzoesowego. Z 8 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-I-rzęd. izobutoksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie II chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 3,99 g dwuetyloaminoetanolu. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje się z 31 ml acetonu. Otrzymuje się 7,37 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 152—154°C.

Przykład XVII. Ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-I-rzęd. izobutoksybenzoeso-

wego. Z 12 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-I-rzęd. izobutoksybenzoesowego otrzymuje się w sposób podany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 5,43 g N-(2-hydroksyetylo)-pirolidyny. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje się z 40 ml butanolu i otrzymuje 8,65 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład XVIII. Kwas 3,5-dwumetoksy-II-rzęd. butoksybenzoesowy. Postępuje się według sposobu opisanego pod C w przykładzie VII, z tą różnicą, że zamiast bromku n-butyłowego stosuje się 41 ml bromku II-rzęd. butyli i mieszaninę reakcyjną zadaje dodatkowo 7,5 g jodku sodu. Przez hydrolizę surowego estru metylowego otrzymuje się 27,5 surowego kwasu, który przekrystalizowuje się z mieszaniny z 9 części objętościowych benzyny i 1 części objętościowej acetonu. Temperatura topnienia 127—128°C.

Przykład XIX. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-II-rzęd. butoksybenzoesowego. Z 8,7 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-II-rzęd. butoksybenzoesowego wytwarza się w sposób podany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 3,68 g dwuetyloaminoetanolu. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje się z 35 ml acetonu. Otrzymuje się 7,45 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 152—153°C.

Przykład XX. Ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-II-rzęd. butoksybenzoesowego. Z 8 g kwasu 3,5'-dwumetoksy-4-II-rzęd. butoksybenzoesowego otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 3,62 g N-(2-hydroksyetylo)-pirolidyny. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje się dwukrotnie, za każdym razem z 30 ml butanolu. Otrzymuje się 4,7 g chlorowodoru estru, o temperaturze topnienia 127—129°C.

Przykład XXI. Kwas 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowy. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast bromku n-propylowego stosuje się 39 ml bromku n-amyłowego. Przez hydrolizę surowego estru metylowego otrzymuje się 41,5 g kwasu, który przekrystalizowuje z mieszaniny benzyny i acetonu w stosunku 10:1. Temperatura topnienia 109—107°C.

Przykład XXII. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego. Z 13,4 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 5 g dwuetyloaminoetanolu. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje z 20 ml acetonu. Otrzymuje się 15,4 estru, o temperaturze topnienia 126—128°C.

Przykład XXIII. Ester (N-pirolidyno)-etylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego. Z 13,4 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-n-amyloksybenzoesowego wytwarza się w sposób opisany w przykładzie II surowy chlorek kwasowy, który wprowadza się w reakcję z 5,75 g N-(2-hydroksyetylo)-pirolidyny. Pozostałość podestylacyjną roztworu chloroformowego przekrystalizowuje z 40 ml butanu, za-

wierającego 1% wody. Otrzymuje się 6,36 g estru, o temperaturze topnienia 121—123 °C.

Przykład XXIV. Chlorowodorek kwasu 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego. 4 g sodu metalicznego rozpuszcza się w 180 ml metanolu i roztwór zadaje 37 g estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego. Do mieszaniny z utworzonym osadem wkrapla się w ciągu 1/2 godziny 26,8 g chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego rozpuszczonego w 260 mk abs. benzeniu, po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu zadaje się mieszaninę 200 ml benzeniu i 200 ml wody i oddziela utworzone fazy. Roztwór benzenowy wytrząsa się z 200 ml 1 n lugu sodowego i suszy bezwodnym węglanem potasu, przesącza i zadaje nadmiarem roztworu etanolowego kwasu solnego. Wytrącony osad przekrystalizowuje się z mieszaniny z 40 ml acetonu i 34 ml etanolu. Otrzymuje się 19,05 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego, o temperaturze topnienia 191—193 °C.

4,9 g chlorowodoru estru metylowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1½ godziny z mieszaniną z 15 ml stężonego kwasu solnego i 30 ml wody. Mieszaninę odparowuje się w próżni do suchości, krystaliczną pozostałość miesza się z acetonem, przesącza i wysusza. Otrzymuje się 4,42 g chlorowodoru kwasu 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego. Produkt spieka się w temperaturze 244 °C i rozkłada w temperaturze 249—251 °C.

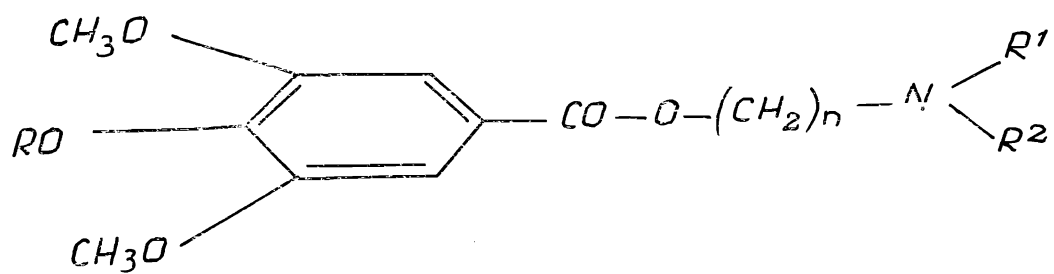
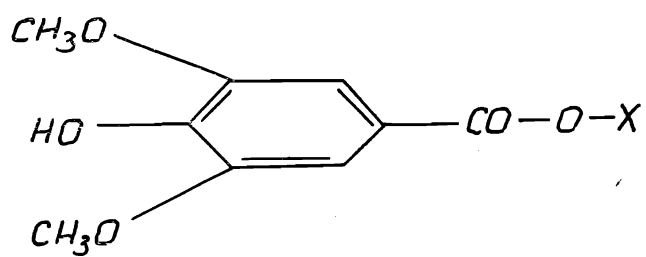
Przykład XXV. Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego. 10,8 g chlorowodoru kwasu 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego ogrzewa się do wrzenia 1 godzinę z 30 ml chlorku tionylu. Następnie oddestylowuje się w próżni nadmiar chlorku tionylu, suchą pozostałość miesza się z bezwodnym eterem, przesącza chroniąc przed zawilgoceniem i suszy. Otrzymuje się 16,65 g chlorowodoru chlorku 3,5-dwumetoksy-4- (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoilu, który przekrystalizowuje się z mieszaniny z chloroformu i acetonu w stosunku 2 : 1. Temperatura rozkładu 200—201 °C.

11,15 g powyższego surowego chlorowodoru chloru kwasowego rozpuszcza się w 160 ml bezwodnego chloroformu, wkrapla się przy chłodzeniu lodem i mieszaninę 8,4 ml dwumetyloaminoetanolu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 1 godzinę. Po oziębieniu wyosabia się otrzymany ester w sposób opisany w przykładzie VI. Do roztworu surowego oleistego estru w absolutnym eterze, po usunięciu środka osuszającego, dodaje się w nadmiarze etanolowy roztwór kwasu solnego. Wytrącony osad przekrystalizowuje się z etanolu zawierającego 1% wody. Otrzymuje się 4,12 g dwuchlorowodoru estru dwumetyloaminoetylowego kwasu 3,5-dwumetoksy-4-2 (2'-dwumetyloaminoetoksy)-benzoesowego. Temperatura topnienia hygroskopijnego produktu wynosi 207—209 °C.

Zastrzeżenia patentowe

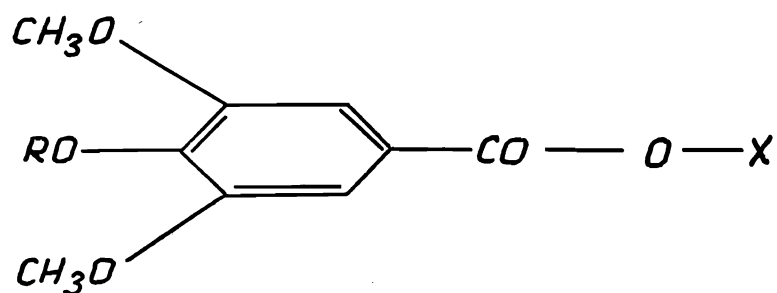
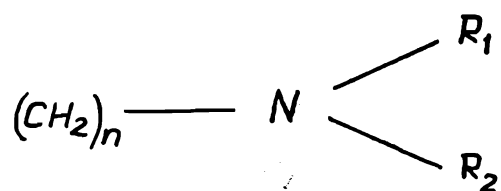
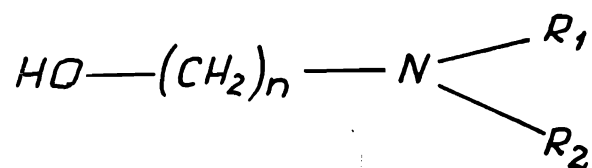
1. Sposób wytwarzania farmakologicznie czynnych zasadowych estrów kwasów 3,5-dwumetoksy-4-

- alkoksybenzoesowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 2—5 atomów węgla, nasyconą lub nienasyconą, ewentualnie grupę alkilową podstawioną grupą zasadową, zawierającą azot, taką jak grupa dwumetyloaminowa lub dwumetyloaminowa, R¹ i R² oznaczają takie same lub różne nasycone grupy alkilowe o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, przy czym R¹ i R² mogą również tworzyć z atomem azotu i ewentualnie z przyłączeniem innego heteroatomu grupę cykliczną, taką jak grupa piperidynowa, piroolidynowa, morfolinowa lub metylomorfolinowa, n = 2 lub 3, **znamienny tym**, że kwas 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowy (kwas syryngowy) lub jego ester, o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru albo resztę alkilową ewentualnie podstawioną zasadową grupę zawierającą azot, wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza zdolną do reakcji resztę estrową, taką jak reszta kwasu siarkowego albo resztę kwasu alkilo- lub arylosulfonylowego i otrzymany produkt o wzorze 4 w przypadku, gdy X nie oznacza żądanej w końcowym związku grupy o wzorze 5, przeprowadza się w znany sposób bezpośrednio lub poprzez wolny kwas i odpowiedni halogenek za pomocą zasadowego alkoholu o wzorze 6, w którym R¹ R² i n mają wyżej podane znaczenie, lub z jego zdolnym do reakcji estrem w pożądaną związek, o wzorze ogólnym 1.
2. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² oznaczają takie same nasycone grupy alkilowe, a R ma wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że kwas 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowy lub jego ester, o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru albo resztę alkilową ewentualnie podstawioną zasadową grupę zawierającą azot, wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza zdolną do reakcji resztę estrową, taką jak reszta kwasu siarkowego albo resztę kwasu alkilo- lub arylosulfonylowego i otrzymany produkt o wzorze 4 w przypadku, gdy X nie oznacza żądanej w końcowym związku grupy o wzorze 5, przeprowadza się w znany sposób bezpośrednio lub poprzez wolny kwas i odpowiedni halogenek za pomocą zasadowego alkoholu o wzorze 6, w którym R¹, R² i n mają wyżej podane znaczenie, lub z jego zdolnym do reakcji estrem w pożądaną związek, o wzorze ogólnym 1.
 3. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że estryfikuje się kwas 3,5-dwumetoksybenzoesowy za pomocą alkoholu wrzącego w temperaturze powyżej 100 °C, utworzony ester alkiluje bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej i otrzymany ester kwasu 3,5-dwumetoksy-4-alkoksybenzoesowego poddaje hydrolizie, po czym wolny kwas przeprowadza w zasadowy ester.
 4. Sposób według zastrz. 1—3 **znamienny tym**, że estryfikację kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego prowadzi się za pomocą n-butanolu.

**Nzör 1****Nzör 2**

R - y

Nzör 3

**Wzór 4****Wzór 5****Wzór 6**