



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.10.1970 (P. 144009)

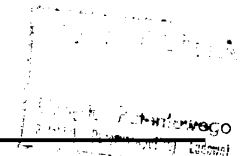
Pierwszeństwo: 01. 08. 1970 Włochy

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1976

MKP C07d 7/20

Int. Cl.² C07D
311/30



Twórca wynalazku: Enrico Sianesi

Uprawniony z patentu: Recordati S. A. Chemical and Pharmaceutical
Company, Lugano (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania estrów kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 z aminoalkoholami

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 z aminoalkoholami.

Sposób ten tym się charakteryzuje, że syntezy estrów dokonuje się poprzez nowy związek pośredni, a mianowicie kwas 3-propionylsalicylowy, o wzorze przedstawionym na rysunku.

W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 2 921 070 podano wzmiankę o powyższym związku, lecz nie podano charakterystyki, umożliwiającej identyfikację tego kwasu. Później stwierdzono, że sposób wytwarzania związku, podany w powyższym opisie, dotyczył kwasu 5-propionylsalicylowego, a nie kwasu 3-propionylsalicylowego.

W sposobie według wynalazku produktem wyjściowym jest znany związek (Takakoshi i inni, J. Pharm. Soc. Jap. 74, 48, 1954), 2-hydrokso-3-alliopropiofenon, który poddaje się izomeryzacji za pomocą zasady, w celu przemiany w 2-hydrokso-3-propenylopropiofenon. Związek ten utlenia się następnie ozonem w temperaturze około 0°C, w środowisku zawierającym mieszaninę kwasu mrówkowego i kwasu octowego i otrzymuje się aldehyd 3-propionylsalicylowy, który poddaje się stapianiu z alkalicznymi w celu utlenienia do kwasu 3-propionylsalicylowego.

Wytworzony powyższym sposobem kwas 3-propionylsalicylowy można stosować do wytworzenia znanych jego pochodnych: estrów alkoholi o niższych rodnikach i kwasu 3-metyloflawonokarbo-

2

ksylowego-8. W tym celu kwas 3-propionylsalicylowy przekształca się w ester alkoholu o niższym rodniku, przykładowo w ester metylowy lub propylowy, korzystnie w ester etylowy, następnie ester ten cyklizuje się w obecności benzoenu sodowego i chlorku benzoulu, w temperaturze około 180—190°C.

Otrzymuje się ester niższego alkilu kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8, z którego łatwo można wytworzyć wolny kwas za pomocą zasadowego zmydlenia. Ilość zasady użytej do zmydlenia nie powinna odbiegać od ilości stechiometrycznej, gdyż pierścień gamma pironu mógłby ulec degradacji.

Niższe estry alkilowe kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 oraz sam kwas są produktami wyjściowymi do wytwarzania estrów tego kwasu z aminoalkoholami. Te zasadowe estry są znanymi środkami terapeutycznymi, zwłaszcza ester β -etylopiperydynowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8, ester β -etylomorfolinowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8, ester β -dwietyloaminoetylowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8, ester β -dwi-n-propyloaminoetylowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 oraz ester β -dwiizopropyloaminoetylowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8.

Ester β -etylopiperydynowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 oraz inne estry tego kwasu z różnymi aminoalkoholami można wytworzyć za pomocą estryfikacji bezpośredniej lub za pomocą

przeestryfikowania, działając na ester etylowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 nadmiarem odpowiedniego aminoalkoholu, w obecności katalizatora, przykładowo sodu metalicznego.

W celu wytworzenia estrów zasadowych w postaci roztworów do iniekcji, można je przekształcać w sole addycyjne z kwasami, wystarczająco rozpuszczalne w wodzie i dopuszczalne farmakologicznie. Ester β -etylopiperidynowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 w postaci chlorowodoru lub winianu jest słabo rozpuszczalny w wodzie i nie można użyć go do przygotowania roztworu iniekcyjnego mającego stężenie wystarczające dla wywołania pożądanego działania terapeutycznego, natomiast inne sole addycyjne estru powyższego kwasu są wystarczająco rozpuszczalne w wodzie, na przykład fosforan i bursztynian.

Poniższe przykłady ilustrują bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Aldehyd 3-propionylo salicylowy.

Wytwarza się zawiesinę 24,4 g 2-hydroksy-3-propenylopropiofenonu w mieszaninie składającej się z 60 ml kwasu octowego i 30 ml kwasu mrówkowego o stężeniu 90%, którą ozonizuje się za pomocą strumienia tlenu zawierającego 7% ozonu, przy natężeniu przepływu wynoszącym 15 l/godz. Utlenianie ozonem prowadzi się w ciągu 4,5 godziny w temperaturze 0°C. Po zakończeniu ozonizacji przez roztwór przepuszcza się strumień czystego tlenu i w ciągu 15 minut ogrzewa do temperatury 40—45°C. W tej temperaturze utrzymuje się mieszaninę w ciągu 15 minut. Następnie mieszaninę wylewa się powoli do wody przy ciągłym mieszaniu. Oddziela się pół stały produkt, który przemywa się dwukrotnie wodą przez dekantację. Produkt ekstrahuje się eterem i roztwór eterowy przemywa roztworem kwaśnego węgla sodowego (za pomocą zakwaszenia tego roztworu kwasem chlorowodorowym można wytrącić 1,3 kg kwasu 3-propionylosalicylowego).

Potem roztwór eterowy przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym.

Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość destyluje w warunkach zmniejszonego ciśnienia, prowadząc destylację w temperaturze 130—135°C, przy ciśnieniu wynoszącym 2,5 mm Hg. Otrzymuje się 14 g żądanego produktu, który została się po schłodzeniu. Produkt ten może być bezpośrednio użyty w następnym etapie. Wydajność całkowita: 67,2%. Produkt czysty otrzymuje się przez przekryształowanie surowego z ligroiny. Temperatura topnienia czystego produktu wynosi 57—59°C.

Analiza elementarna. Dla $C_{10}H_{10}O_3$

Obliczono: C — 67,40%; H — 5,66%

Znaleziono: C — 67,65%; H — 5,38%

Produkt wyjściowy do otrzymania powyższego związku, 2-hydroksy-3-propenylopropiofenon można wytworzyć przez izomeryzację 2-hydroksy-3-allilopropiofenonu w sposób następujący:

Do 110 g 2-hydroksy-3-allilopropiofenonu rozpuszczonego w 156 ml glikolu etylenowego, dodaje się mieszając 49 g wodorotlenku potasowego w pastylkach. Roztwór ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, potem schładza do temperatury 20°C. Następnie do mieszaniny re-

akcyjnej dodaje się 200 ml wody i 200 ml chloroformu i ostrożnie zobojętnia za pomocą stężonego kwasu solnego, doprowadzając wartość pH do 6—7. Mieszaninę wstrząsa się, oddziela dolną warstwę chloroformową, a warstwę wodną ekstrahuje chloroformem w ilości 70 ml. Z połączonych wyciągów chloroformowych odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 61 g produktu o temperaturze topnienia 82—85°C.

Przykład II. Kwas 3-propionylosalicylowy.

Dobrze roztartą mieszaninę, zawierającą 9 g aldehydu 3-propionylosalicylowego i 10 g wodorotlenku potasowego poddaje się powolnemu ogrzewaniu. Już w temperaturze około 110°C obserwuje się dosyć gwałtowne wydzielanie się wodoru. Po stopniowym ogrzewaniu mieszaniny, prowadzonym w ten sposób, że w ciągu pół godziny otrzymuje się najwyższą temperaturę końcową wynoszącą 200°C, mieszaninę całkowicie schładza się i ekstrahuje wrzącą wodą. Po schłodzeniu i ewentualnym przesączeniu, roztwór zakwasza się kwasem solnym i zbiera osad, który przemywa się małą ilością zimnej wody. Po krystalizacji z rozcieńczonego alkoholu, otrzymuje się 8,3 g kwasu 3-propionylosalicylowego o temperaturze topnienia 124—125°C.

Analiza elementarna. Dla $C_{10}H_{10}O_4$:

Obliczono: C — 61,85%; H — 5,19%

Znaleziono: C — 62,32%; H — 5,04%

Przykład III. Ester etylowy kwasu 3-propionylosalicylowego.

W 30 ml absolutnego alkoholu etylowego rozpuszcza się 6 g kwasu 3-propionylosalicylowego i dodaje trochę stężonego kwasu siarkowego. Roztwór ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną i pozostawia do ochłodzenia. Potem rozcieńcza się wodą i dokonuje ekstrakcji eterem. Wyciąg eterowy przemywa się 5% roztworem kwaśnego węgla sodowego, potem wodą, wreszcie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 6,0 g estru etylowego kwasu 3-propionylosalicylowego, który można bezpośrednio użyć do następnego etapu. Ester ten ma temperaturę topnienia 48—49°C.

Analiza elementarna. Dla $C_{12}H_{14}O_4$:

Obliczono: C — 64,85%; H — 6,35%

Znaleziono: C — 64,96%; H — 6,62%

Przykład IV. Ester etylowy kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8.

Mieszaninę 3,4 g estru etylowego kwasu 3-propionylosalicylowego, 19 g benzoesu sodowego i 16 g chlorku benzoilu ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 180—190°C. Mieszaninę zadaje się następnie przy energicznym mieszaniu 4% roztworem Na_2CO_3 z lodem i mieszanie kontynuuje się aż do wytworzenia produktu w postaci stałej. Produkt przemywa się wodą i po krystalizacji z ligroiny otrzymuje się 4,1 g estru etylowego kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 o temperaturze topnienia 97—99°C.

Analiza elementarna. Dla $C_{19}H_{16}O_4$:

Obliczono: C — 74,01%; H — 5,23%

Znaleziono: C — 73,80%; H — 4,97%

Przykład V. Kwas 3-metyloflawonokarboksylo-
owy-8.

Do 1,23 g estru etylowego kwasu 3-metyloflawonokarboksylo-
owego-8 dodaje się 40 ml 0,1 n alkoholo-
wego roztworu wodorotlenku potasowego i roz-
twór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin
pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór zateża
się do małej objętości za pomocą odparowywania
pod ciśnieniem atmosferycznym, ekstrahuje wodą,
w razie potrzeby przesącza i za pomocą kwasu
chlorowodorowego wytrąca wolny kwas. Otrzymuje
się 1,24 g surowego kwasu i po krystalizacji z al-
koholu metylowego uzyskuje się 1,01 g czystego
kwasu o temperaturze topnienia 230—233°C.

Przykład VI. Chlorek kwasu 3-metyloflawo-
nokarboksylo-8.

Mieszaninę 56 g kwasu 3-metyloflawonokarbo-
ksylo-8 i 53 g chlorku tionylu w 500 ml ben-
zenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu
3 godzin. Następnie benzen destyluje się w warun-
kach zmniejszonego ciśnienia, pozostałość wlewa
do kolby i ponownie destyluje dla usunięcia śla-
dowych pozostałości chlorku tionylu i otrzymuje
żądany chlorek w ilości zbliżonej do teoretycznej,
który stosuje się w następnym etapie.

Przykład VII. Chlorowoderek estru β-etylo-
piperidynowego kwasu 3-metyloflawonokarboksylo-
wego-8.

50 g chlorku kwasu 3-metyloflawonokarboksylo-
wego-8 w 650 ml benzenu ogrzewa się w tempera-
turze 50°C i dodaje 22 g β-piperidynoetanolu. Mie-
szaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia w
ciągu 3 godzin, potem ochładza się i przesącza.
Produkt zebrany na sączku krystalizuje się z 95%
alkoholu etylowego i otrzymuje 61 g produktu o
temperaturze topnienia 230—233°C.

Przykład VIII. Chlorowoderek estru β-etylo-
piperidynowego kwasu 3-metyloflawonokarboksylo-
wego-8.

Wytwarza się zawiesinę 7,29 g kwasu 3-metylo-
flawonokarboksylo-8 i 4,49 g chlorowodoru
β-etylopiperidyny w 100 ml izopropanolu. Do za-
wiesiny przy ciągłym mieszaniu dodaje się 24,9 ml
2,09 n roztworu KOH w metanolu. Mieszaninę go-
tuje się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną,
potem chłodzi, odparowuje rozpuszczalnik na łaźni
wodnej pod ciśnieniem 15—20 mm Hg. Pozostałość
ekstrahuje się benzenem, następnie 5% roztworem
Na₂CO₃ i oddziela warstwę organiczną. Warstwę
tę przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siar-
czanem sodowym i pod zmniejszonym ciśnieniem
odparowuje do sucha. Zasadę ekstrahuje się eterem
i dodaje etanolowy roztwór kwasu chlorowodo-
rowego otrzymując chlorowoderek, który po kry-
stalizacji z metanolu ma temperaturę topnienia
230—233°C.

Analiza elementarna. Dla C₂₄H₂₅NO₄ · HCl

Obliczono:

C — 67,62%; H — 6,13%; N — 3,27%; Cl — 8,30%

Znaleziono:

C — 67,54%; H — 6,21%; N — 3,22%; Cl — 8,27%

Przykład IX. Ester β-etylopiperidynowy kwa-
su 3-metyloflawonokarboksylo-8.

100 mg sodu rozpuszcza się w 50 ml piperidyno-
etanolu i dodaje się 6 g estru etylowego kwasu
3-metyloflawonokarboksylo-8. Mieszaninę od-
stawia się na przeciąg 24 godzin w temperaturze
pokojowej, potem ogrzewa do temperatury 90—
100°C w atmosferze azotu i w ciągu 2 godzin po-
woli oddestylowuje się nadmiar aminoalkoholu
i etanolu wytworzonego w reakcji, przy czym de-
stylację prowadzi się pod ciśnieniem 7—8 mm Hg.
Olejową pozostałość rozpuszcza się w zimnym,
0,1 n roztworze kwasu siarkowego. Kwaśny roz-
twór przesącza się z węglem, chłodzi lodem i przy
ciągłym mieszaniu stopniowo dodaje się małe ilo-
ści 5% roztworu węglanu sodowego, dopóki nie
nastąpi całkowite wytrącenie zasady, którą zbiera
się, przemywa i suszy. Wydajność: 6,2 g. Tempe-
ratura topnienia: 80—85°C. Po krystalizacji z cy-
kloheksanu temperatura topnienia podnosi się do
85—86°C.

Analiza elementarna. Dla C₂₄H₂₅NO₄:

Obliczono:

C — 73,64%; H — 6,44%; N — 3,58%

Znaleziono:

C — 73,30%; H — 6,68%; N — 3,63%

Przykład X. Bursztynian estru β-etylo-
piperidynowego 3-metyloflawonokarboksylo-8.
Roztwór 1,95 g estru β-etylopiperidynowego kwa-
su 3-metyloflawonokarboksylo-8 w 10 ml
acetonu wlewa się do roztworu 0,59 g kwasu
bursztynowego w 20 ml acetonu. Roztwór po-
zostawia się przez noc w niskiej temperaturze,
odsącza wydzieloną substancję stałą i krystalizuje
z metyloetyloketonu (lub octanu etylu). Wydaj-
ność: 1,85 g. Można otrzymać dwie postaci krysta-
liczne o temperaturze topnienia 113—115°C i 130—
132°C. Rozpuszczalność w wodzie w temperaturze
pokojowej wynosi 25%.

Analiza elementarna. Dla C₂₄H₂₅NO₄ · C₄H₈O₄:

Obliczono:

C — 65,99%; H — 6,13%; N — 2,75%

Znaleziono:

C — 65,94%; H — 6,24%; N — 2,68%

Przykład XI. Ortofosforan estru 8-etylopipe-
ridynowego kwasu 3-metyloflawonokarboksylo-
go-8.

0,01 mola estru β-etylopiperidynowego kwasu 3-
metyloflawonokarboksylo-8 rozpuszcza się
w temperaturze pokojowej w 10 częściach obję-
tościowych acetonu. Podczas energicznego miesza-
nia powoli dodaje się 0,01 mola 85%-owego roz-
tworu H₃PO₄. Natychmiast wytrąca się sól w sta-
nie półstałym i wskutek silnego mieszania równie
szybko przekształca się w postać krystaliczną. Mie-
szaninę schładza się do temperatury 0°C dla za-
kończenia wytrącenia osadu, przesącza, przemywa
małą ilością acetonu i suszy pod zmniejszonym
ciśnieniem. Surowy produkt jednorazowo krysta-
lizuje się z absolutnego metanolu i otrzymuje biały
krystaliczny produkt o temperaturze topnienia
194—195°C.

Wydajność: 3,0 g. Rozpuszczalność powyższej so-
li w wodzie, w temperaturze pokojowej, wynosi
25%.

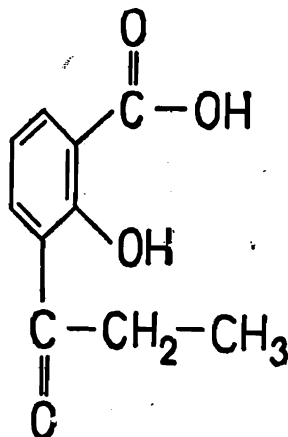
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów kwasu 3-metyloflawonokarboksylowego-8 z aminoalkoholami, **znamienny tym**, że 2-hydrokso-3-allilopropiofenon poddaje się izomeryzacji do 2-hydrokso-3-propenylpropiofenonu, który następnie utlenia się ozonem w temperaturze około 0°C w środowisku reakcji, zawierającym mieszaninę kwasu mrówkowego i kwasu octowego, po czym otrzymany aldehyd 3-propionylsalicylowy poddaje się stapianiu z alkali-
 5
 10

sodowym i chlorkiem benzoilu w temperaturze około 180—190°C, po czym ester niższego alkilu kwasu 3-metyloflawono-8-karboksylowego poddaje się prze-
 estryfikowaniu aminoalkoholem i ewentualnie tworzy się jego sól addycyjną z kwasami lub ester
 niższego alkilu hydrolizuje się i otrzymany wolny kwas 3-metyloflawonokarboksylowego-8 estryfikuje się aminoalkoholem, po czym ewentualnie prze-
 prowadzi się produkt w sól addycyjną z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako aminoalkohol stosuje się β-piperidynoetanol.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że estry przeprowadza się w sole addycyjne z kwasem ortofosforowym lub bursztynowym.



Errata

Pat. 81 054

Lam: 1, wiersz 17

Jest: J. Pharm. Soc. Jap. 74, 48, 1954/, 2-hydrokso-3-
 -alli-

Powinno być: J. Pharm. Soc. Jap. 74, 48, 1954/, 2-hy-
 drokso-3-alli-