

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

77714

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.07.1971 (P. 149536)

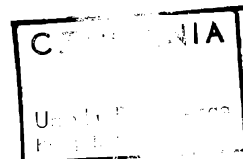
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.06.1975

Kl. 12p, 14

MKP C07d 7/00



Twórcy wynalazku: Feliks Kaczmarek, Teresa Kubala, Piotr Gorecki,
Jan Maciejewski, Tadeusz Wrociński

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Zielarskiego,
Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania estru dwunikotynowego eskuletyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estru dwunikotynowego eskuletyny. Związek ten, według badań H. A. Oelkera („Untersuchungen über einen Aesculetinester” Arzneimittel-Forschung 1965, t.15, nr 12, s. 1416–1417) już w małym stężeniu rozszerza wyraźnie naczynia wieńcowe serca i wszystkie naczynia krwionośne. Przewyższa on w tym działaniu związki purynowe, dipirydamol, kelinę i wyciągi z głogu w dawkach równoważnikowych, a także aktywizuje oddychanie tkankowe.

Na podstawie badań farmakologicznych estru dwunikotynowego eskuletyny otrzymanego sposobem według wynalazku stwierdzono, że związek ten najsilniej wzmacnia przepływ wieńcowy w stężeniu 5 mg/l płynu Tyrode'a – wzrost przepływu wieńcowego wynosi ponad 80%.

W doniesieniu Oelkera nie podano sposobu otrzymywania estru dwunikotynowego eskuletyny, natomiast z francuskiego opisu patentowego nr 5383 Méd. znany jest sposób otrzymywania pokrewnego związku, a mianowicie 6,7-dwunikotynianu 4-metyloeskuletolu na drodze estryfikacji 4-metyloeskuletolu bezwodnikiem kwasu nikotynowego w chloroformie, w obecności trójmetyloaminy. Materiałem wyjściowym jest innego typu hydroksykumaryna, otrzymywana na drodze skomplikowanej syntezy, podczas gdy w sposobie według wynalazku substancją wyjściową jest eskuletyna, kumaryna pochodzenia roślinnego.

Sposób według wynalazku polega na estryfikacji 1 mola eskuletyny 3,5 molami bezwodnika kwasu nikotynowego w bezwodnej pirydynie w podwyższonej temperaturze. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 60–80°, w warunkach zabezpieczających przed dostępem wilgoci; wydajność praktyczna reakcji wynosi 57% wydajności teoretycznej. Ester dwunikotynowy eskuletyny uzyskuje się również według wynalazku przez estryfikację 1 mola eskuletyny 4 molami chlorowodoru chorku kwasu nikotynowego w bezwodnej pirydynie. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze pokojowej, w warunkach zabezpieczających przed dostępem wilgoci; wydajność praktyczna wynosi 70–80% wydajności teoretycznej.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do 1,0 g eskuletyny rozpuszczonej w 60 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 4,5 g bezwodnika kwasu nikotynowego. Mieszaninę ogrzewa się 3 h w 80°C w warunkach zabezpieczających przed dostępem wilgoci. Po oziębieniu mieszaniny poreakcyjnej wytrąca się osad estru dwunikotynowego eskuletyny, który po

krystalizacji z etanolu z dodatkiem węgla aktywnego wykazuje t.t. 223–227° i $(\alpha)_D = +13,5^\circ$ ($c = 0,5$ w CHCl_3); wydajność 1,2 g, co stanowi 57,1% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do roztworu 2 g eskuletyny w 8 ml bezwodnej pirydyny dodaje się przyrządzony na gorąco roztwór 7,4 g chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego w 29,6 ml bezwodnej pirydyny (stosunek molowy substratów 1 : 4) i pozostawia na 1 godzinę w ciemnym miejscu w warunkach zabezpieczających przed dostępem wilgoci. Następnie odsącza się powstały osad, przemywa wodą do zaniku zapachu pirydyny i po wysuszeniu krystalizuje z etanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się ester dwunikotynowy eskuletyny o t.t. 223–227° i $(\alpha)_D = +12,8^\circ$ ($c = 0,5$ w CHCl_3); wydajność 3,45 g, co stanowi 80,2% wydajności teoretycznej.

Analiza:

Dla wzoru $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}_2$ (c.c. 388,3)	Obliczono:	Otrzymano:
	65,0% C	64,68% C
	3,09% H	3,43% H
	7,21% N	7,46% N

Ester dwunikotynowy eskuletyny ma postać bezbarwnego, krystalicznego proszku o t.t. 223–227°, rozpuszcza się dobrze w chloroformie i 80% kwasie octowym, słabo w eterze etylowym i benzenie, nie rozpuszcza się w zimnym etanolu, acetonie, dioksanie, octanie etylu i wodzie. W środowisku wodnym o wartości pH 1 rozpuszcza się całkowicie. Widmo absorpcji w nadfiolecie estru dwunikotynowego eskuletyny wykazuje dwa maksima absorpcji, przy λ_{max} 273 i 320 nm.

Z analizy chromatograficznej wynika, że otrzymany związek jest jednorodny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estru dwunikotynowego eskuletyny, **znamienny tym**, że na eskuletynę w środowisku bezwodnej pirydyny działa się bezwodnikiem kwasu nikotynowego lub chlorowodorkiem chlorku kwasu nikotynowego, po czym produkt reakcji krystalizuje się z etanolu z dodatkiem węgla aktywnego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wzajemny stosunek eskuletyny do bezwodnika kwasu nikotynowego wynosi w molach 1 : 3,5, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 60–80°C najlepiej w 80°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wzajemny stosunek eskuletyny do chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego wynosi w molach 1 : 4, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej.