



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 31.XII.1965 (P 112 312)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.XI.1968

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 93/20

CZYTELNIJA

UKD
Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: dr Tadeusz Zawisza, dr Zdzisław Machoń, prof.
dr Leonard Kuczyński, mgr Stanisław Żydzik

Właściciel patentu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Syntofarma”,
Rzeszów (Polska)

Sposób otrzymywania farmakologicznie czynnych pochodnych benzoilocholiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania pochodnych benzoilocholiny, podstawionych w położeniu orto lub para o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym jeden z podstawników R i R' oznacza grupę OH, OCOCH₃ lub Cl, a drugi ozna-

cza wodór.
Spośród związków pochodnych benzoilocholiny o ogólnym wzorze podanym na rysunku opisane zostały jedynie salicyloilocholina i jej acetylowa pochodna. Związki te oprócz znanego działania terapeutycznego w przeprowadzonych badaniach wykazały również działanie przeciwwirusowe. Z pozostałych pochodnych benzoilocholin istnieją wzmianki literaturowe odnośnie o-chlorobenzoilocholiny, jednak bez podania danych fizykochemicznych tego związku.

Według opisanych metod salicyloilocholina otrzymywana jest w zasadzie dwoma sposobami i wyłącznie w postaci hydratu.

Sposobem pierwszym działa się chlorohydryną glikolu etylenowego na chlorek kwasu salicylowego i otrzymany ester ogrzewa z trójmetyloaminą (wydajność 25%). Drugi sposób polega na bezpośredniej reakcji chlorku choliny z chlorem kwasu salicylowego. Wadą tego sposobu jest stosowanie silnie higroskopijnego chlorku choliny, a reakcja przebiega bardzo powoli i z małą wydajnością.

Stwierdzono, że związki o wzorze podanym na rysunku można wytwarzać na drodze reakcji chlorku metylu z estrami dwumetyloaminoetylowymi

2

kwasu chloro-, hydroksy- i acetoksy-, orto- lub para-benzoowego, w środowisku acetonowym, benzenowym lub eterowym, w temperaturze 0—5°C, w ciągu 6 godzin. W wyniku reakcji uzyskuje się produkt w postaci chlorku orto- lub para-podstawionej benzoilocholiny. Stwierdzono ponadto, że jeżeli wyżej wymienione estry podstawione w położeniu orto chlorem lub grupą OH podda się reakcji z chlorkiem metylu w środowisku wodno-acetonowym, wówczas jako produkt uzyskuje się dwuhydrat chlorku o-chloro-, lub o-hydroksybenzoilocholiny. W tym ostatnim przypadku reakcję prowadzi się również w temperaturze 0—5°C i w czasie 6 godzin. Hydraty nie są higroskopijne i mogą być w tej postaci stosowane jako środki lecznicze.

Para-pochodne benzoilocholin nie dają hydratów. Stosowane w sposobie według wynalazku estry dwumetyloaminoetylowe otrzymuje się przez działanie dwumetyloaminoetanolu na chlorki kwasowe chloro-, hydroksy- lub acetoksybenzoilowe. Sposób według wynalazku jest prosty, czas trwania reakcji krótki, a wydajność wysoka, w granicach 80—90%.

Przykład I. 10 g kwasu o-hydroksybenzoowego ogrzewa się 3 godziny z 60 ml chlorku tionylu. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w eterze i oddestylowuje eter. Pozostały olej rozpuszcza się w 150 ml benzenu i w temperaturze 15° wkrapla stopniowo 12 g dwumetyloaminoetanolu w 60 ml benzenu i całość ogrzewa przez 1 godzin-

nę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Wydzielony biały chlorowodorek estru odsąca się uzyskując 7 g produktu o temperaturze topnienia 139—142°. Przez rozpuszczenie chlorowodoru w 7 ml wody i neutralizację amoniakiem otrzymuje się 5,5 g o-hydroksybenzoesanu dwumetyloaminoetylowego (temperatura topnienia 127—130°). Po krystalizacji z mieszaniny aceton — benzyna otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 134—136°.

W 100 ml bezwodnego acetonu rozpuszcza się 10 g o-hydroksybenzoesanu dwumetyloaminoetylowego i po ochłodzeniu do temperatury 0—5° wysyca chlorkiem metylu do przyrostu ciężaru o 6 g. Następnie zamyka się naczynie reakcyjne i po 6 godzinach odsąca wydzielone kryształy chlorku o-hydroksybenzoilocholiny w ilości 10 g.

W sposób analogiczny otrzymano dalsze pochodne benzoilocholiny, które przedstawia poniższa tabela; zamieszczono w niej także związek wyżej otrzymany.

R	R'	Wzór sumaryczny	Temperatura topnienia °C	Wydajność %
OH	H	$C_{12}H_{18}ClNO_3$	146—148	81
$OCOCH_3$	H	$C_{14}H_{20}ClNO_4$	192	74
Cl	H	$C_{12}H_{17}Cl_2NO_2$	144—146	92
H	Cl	$C_{12}H_{17}Cl_2NO_2$	223—225	96
H	OH	$C_{12}H_{18}ClNO_3$	263—264	95
H	$OCOCH_3$	$C_{14}H_{20}ClNO_4$	194—196	76

Przykład II. W 100 ml acetonu rozpuszcza się 10 g o-hydroksybenzoesanu dwumetyloaminoetylowego, dodaje 1,5 wody i wysyca chlorkiem metylu w temperaturze 0—5° do przyrostu ciężaru o 6 g. Następnie zamyka się naczynie reakcyjne i po 6 godzinach odsąca wydzielone kryształy dwuhydratu chlorku o-hydroksybenzoilocholiny w ilości 11,3 g, o temperaturze topnienia 76°C, (wydajność wynosi 81%).

W sposób analogiczny otrzymuje się dwuhydrat chlorku o-chlorobenzoilocholiny o temperaturze topnienia 61—62°, (wydajność wynosi 92%).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania farmakologicznie czynnych pochodnych benzoilocholiny o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym jeden z podstawników R i R' oznacza grupę OH, $OCOCH_3$ lub Cl, a drugi oznacza wodór **znamienny tym**, że na estry dwumetyloaminoetylowe kwasu benzoesowego podstawionego w położeniu orto lub para chlorem, grupą hydroksy- lub acetoksy- działa się chlorkiem metylu w środowisku acetonowym, benzenowym lub eterowym w temperaturze 0—5°C w ciągu 6 godzin, przy czym wytrąca się produkt w postaci chlorku orto- lub para-podstawionej benzoilocholiny, albo na wymienione estry podstawione w położeniu orto chlorem lub grupą hydroksylową działa się w poprzednio podanych warunkach chlorkiem metylu w środowisku wodno-acetonowym, przy czym wytrąca się produkt w postaci dwuhydratu chlorku o-chloro- lub o-hydroksybenzoilocholiny.

