



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 1.IV.1963 (P 101 192)

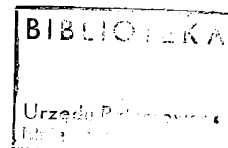
Pierwszeństwo: 10.IV.1962 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 12.X.1965

Kl. 12p, 2

MKP C 07 d 27/48

UKD



Współtwórcy wynalazku: inż. Andreas Schuhmann, dr Joachim Szmidt
Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden Radebeul (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób otrzymywania nowych fizjologicznie przyswajalnych soli — 5-amino-izoindoliny

1
Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych soli 5-amino-izoindoliny. Roztwory tych fizjologicznie czynnych i przyswajalnych soli mają zastosowanie w terapii.

5-amino-izoindolina (= 1,3-dwuhydro-5-amino-izoindol), o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, jest związkiem otrzymywanym przez nitrowanie izoindoliny i redukcję aromatycznej grupy nitrowej w znany sposób. Dotychczas związek ten opisany był tylko w postaci jego pikrynianu. Działanie fizjologiczne pikrynianu i zasady nie jest znane. 5-amino-izoindolina jako drugorzędowa aralifatyczna amina jest zbyt silną zasadą, aby mogła w postaci roztworów być zastosowana

2
w terapii. Właściwości toksyczne pikrynianów uniemożliwiają stosowanie ich jako środków terapeutycznych.

5
Stwierdzono, że z powyższej zasady można otrzymywać liczne sole, odpowiednie do wytwarzania fizjologicznie przyswajalnych roztworów. Sole, a w szczególności wytwarzane z nich środki lecznicze działają w wysokim stopniu uśmierzająco i przeciwgorączkowo jak wynika z tabeli, w której uwidoczniono działanie dwuchlorowodoru 5-amino-izoindoliny w porównaniu z innymi znanymi środkami uśmierzającymi na podstawie testów przeprowadzonych na myszach.

Substancja	Toksyczność LD ₅₀		Działanie uśmierzające		Potęgowanie działania uśmierzającego przez aminofenazon i morfinę i.p. (mg/kg)	Działanie przeciwgorączkowe dla obniżenia gorączki pirazydowej u królików wymagana dawka (mg/kg)
	i.p.**) mg/kg	s.c.**) mg/kg	metoda bodźca termicznego D ₅₀ i.p. (mg/kg)	metoda elektrycznego drażnienia ogona myszy (średnia skuteczna dawka) i.p. (mg/kg)		
5-amino-izoindolina jako dwuchlorowodorek)	540	800	2,9	8	5	1
Chlorowodorek morfiny	370	390	0,95	2	—	—
Chlorowodorek kodeiny	250	280	10,0	8	5	—
Aminofenazon	320	400	20—30	40—60	—	10

*) i.p. oznacza wprowadzanie środka śródtrzewnie

**) s.c. oznacza wprowadzanie środka podskórnie

Roztwory soli, w przeciwieństwie do alkalicznie reagujących roztworów zasady, posiadają wartość pH w zakresie obojętnym do słabo kwaśnego.

Według wynalazku można wytwarzać sole z fizjologicznie przyswajalnych kwasów takich jak na przykład kwas jabłkowy, benzoesowy, bursztynowy, bromowodorowy, octowy, maleinowy, malanowy, fosforowy, azotowy, siarkowy, winowy, cytrynowy.

Otrzymywanie soli następuje albo przez zateżanie zobojętnionego jednym z wymienionych kwasów, wodnego roztworu 5-amino-izoindoliny, albo przez wytrącanie soli z roztworu kwasu i zasady w organicznym rozpuszczalniku, na przykład alkoholu etylowym, innym rozpuszczalnikiem np. eterem dwuetylowym.

Wszystkie sole mają zdolność krystalizowania. Do celów terapeutycznych sole te można stosować w postaci roztworów ampulkowych, kropli, tabletek lub drażetek.

W następujących przykładach opisano tylko niektóre z wielu możliwych odmian postępowania.

Przykład I. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 3 ml wrzącego alkoholu etylowego dodając 0,60 g (10 milimoli) octanu żelaza, roztwór chłodzi się i przez dodanie 10 ml eteru etylowego wytrąca sól.

Wydajność: 1,15 g = 91%, temperatura topnienia 152°

Rozpuszczalność: 10,0 g w 10 ml wody (20°)

Wzór: $C_8H_{10}N_2 \cdot 2C_2H_4O_2$

Przykład II. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 3 ml wrzącego alkoholu etylowego i dodaje 0,67 g (5 milimoli) gorącego roztworu kwasu jabłkowego w 3 ml alkoholu etylowego. Wytrąca się natychmiast oleisty osad, który krystalizuje się przy oziębianiu i zmieszaniu z 10 ml eteru.

Wydajność: 1,30 g = 97%, temperatura topnienia 151°

Rozpuszczalność: 2,5 g w 10 ml wody

Wzór: $C_8H_{10}N_2 \cdot C_4H_6O_5$

Przykład III. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 3 ml wrzącego alkoholu etylowego i dodaje gorący roztwór 0,64 g (3,3 milimola) kwasu cytrynowego w 3 ml alkoholu etylowego. Wytrąca się oleisty osad, który po dekantacji z alkoholu zadaje się 10 ml benzenem, przy czym następuje krystalizacja.

Wydajność: 1,16 g = 89%, temperatura topnienia 160°

Rozpuszczalność: 3,5 g w 10 ml wody

Wzór: $3C_8H_{10}N_2 \cdot 2C_6H_8O_7$

Przykład IV. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 2 ml wrzącej wody

i dodaje 1,89 g (10 milimoli) 48%-owego kwasu bromowodorowego, roztwór ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym, filtruje, zateża do rozpoczęcia krystalizacji, poczym pozostawia się w spokoju aż całość wykrystalizuje i odsączone kryształy suszy się.

Wydajność: 1,41 g = 92% temperatura topnienia 260° (rozkład)

Rozpuszczalność: 3,3 g w 10 ml wody

Wzór: $C_8H_{10}N_2 \cdot 2HBr$

Przykład V. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 5 ml wody i wkrapla 0,50 g. (5 milimoli) kwasu siarkowego (98%), roztwór ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym, filtruje, zateża aż do rozpoczęcia krystalizacji, poczym pozostawia do dalszej krystalizacji. Odsączone kryształy suszy się.

Wydajność: 0,95 g = 82% rozkład w wyniku ogrzewania bez topnienia

Rozpuszczalność: 0,416 g w 10 ml wody

Wzór: $C_8H_{10}N_2 \cdot H_2SO_4$

Przykład VI. 0,67 g (5 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 3 ml gorącej wody i dodaje 0,40 g kwasu fosforowego (80%-owego) (3,3 milimola). Roztwór ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym, filtruje i zateża aż do rozpoczęcia krystalizacji. Otrzymane po odsączeniu kryształy suszy się.

Wydajność: 1,15 g = 87%, temperatura topnienia 194°

Rozpuszczalność: 0,83 g w 10 ml wody

Wzór: $5C_8H_{10}N_2 \cdot 7N_3PO_4$

Dla wytworzenia preparatów farmaceutycznych, sól (na przykład finian, mrówczan, maleinian, siarczan, chlorowodorek itd) przerabia się w zwykły sposób na tabletki, drażetki, roztwory ampulkowane lub tabletkowane, ewentualnie z dodatkiem innych środków uśmierzających lub przeciwgorączkowych.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych, fizjologicznie przyswajalnych soli 5-amino-izoindoliny, **znamienny tym**, że do wodnych lub alkoholowych roztworów 5-amino-izoindoliny dodaje się organiczne lub nieorganiczne kwasy, a zwłaszcza kwas mrówkowy, jabłkowy, benzoesowy, bursztynowy, bromowodorowy, chlorowodorowy, octowy, maleinowy, malonowy, fosforowy, azotowy, siarkowy, winowy i cytrynowy w odpowiednich ilościach i powstająca sól wyosobnia w znany sposób przez zateżanie lub wytrącanie innym rozpuszczalnikiem, w którym utworzona sól jest nierozpuszczalna lub trudno rozpuszczalna.

