

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66764

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,13

Zgłoszono: 11.III.1969 (P 132 244)

Pierwszeństwo: 12.III.1968 Austria

MKP C07d 43/16

Opublikowano: 30.IV.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Rolf Banholzer, Werner Schulz, Karl Zeile

Właściciel patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania (—)norskopolaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania (—)norskopolaminy i jej soli.

Wiadomo, że (—)skopolaminę można odmetylować przez utlenianie jej za pomocą nadmanganianu potasowego, jeśli w czasie utleniania chroni się pierwszorzędową alkoholową grupę hydroksylową reszty kwasu tropowego, na przykład przez acetylowanie (H.L. Schmidt, G. Werner i G. Kumpe, Liebigs Annalen 688 (1965), strona 228). Zgodnie z wywodami autorów należałoby oczekiwać, że po-

średnia ochrona grupy hydroksylowej jest konieczna.

Stwierdzono, że można wytworzyć (—)norskopolaminę przez oksydacyjne odmetylowanie (—)skopolaminy bez ochrony grupy hydroksylowej.

Sposobem według wynalazku odmetylowanie dokonuje się, kiedy (—)skopolaminę, ewentualnie w postaci soli, na przykład siarczanu lub bromowodorku, w roztworze wodnym, zwłaszcza w temperaturze około 20 do 40°C i przy wartości pH około 6 do 7,5, wprowadza się w reakcję z nadmanganianem, na przykład nadmanganianem potasowym. Reakcja może następować także w wyższych lub niższych temperaturach; w wyższych temperaturach dochodzi jednak do szkodliwych reakcji ubocznych.

Większe odchylenie od wyżej podanego zakresu pH może również odbijać się niekorzystnie. I tak przy wzroście wartości pH powyżej około 9 zachodzi we wzrastającym stopniu zmydlanie, podczas

2

gdy przy wartościach pH poniżej 6, na przykład przy stosowaniu jako surowca bromowodorku (—)skopolaminy, może następować niepożądane utlenianie anionów bromkowych do bromu. Poza tym obniżanie pH i tym samym podwyższanie potencjału utleniającego sprzyja atakowi utleniającemu na grupę hydroksylową reszty kwasu tropowego. Środek utleniający stosuje się w ilości stechiometrycznej lub w niewielkim nadmiarze.

Reakcję można w zasadzie prowadzić także w rozpuszczalniku organicznym, który w warunkach według wynalazku jest wystarczająco obojętny na utlenianie, na przykład w acetonie. Korzystniejsze jest jednak wodne środowisko reakcji, ponieważ można w nim łatwiej utrzymać stałą wartość pH i osiągnąć lepszą wydajność. Otrzymaną bezpośrednio zasadę przeprowadza się ewentualnie zwykłym sposobem w jej sole.

(—)Norskopolamina i jej sole są wartościowymi półproduktami do wytwarzania związków stosowanych w lecznictwie, a ponadto same mogą być także stosowane leczniczo, na przykład jako środki rozkurczowe i uspokajające.

Ilość substancji czynnej w dawce jednostkowej wynosi dla dorosłych około 1 do 50 mg, a zwłaszcza 5 do 15 mg. Wielkość LD₅₀ (—)norskopolaminy względnie jej soli jest mała; wynosi ona dla myszy przy podawaniu podskórnym 350 mg/kg, przy podawaniu doustnym 3850 mg/kg, a dla szczura przy podawaniu doustnym 3200 mg/kg.

Do użytku leczniczego przerabia się (—)norskopolaminę i jej przyswajalne fizjologicznie sole, z zastosowaniem zwyczajnych środków pomocniczych i nośników farmacji galenowej, na preparaty użytkowe, na przykład na tabletki, drażetki, kapsułki i roztwory do wstrzykiwania.

Sposób według wynalazku objaśniają następujące przykłady:

Przykład. Odmetylowanie bromowodorku (—)skopolaminy za pomocą nadmanganianu potasowego.

Roztwór 43,8 g (0,1 mola) bromowodorku (—)skopolaminy. $3H_2O$ w 350 ml wody nastawia się za pomocą węglanu sodowego na wartość $pH=7$ i ogrzewa do $30^{\circ}C$. Przy utrzymywaniu stałej temperatury i wartości pH (przez wkraplanie 1n kwasu siarkowego), wprowadza się mieszając, w ciągu jednej godziny, roztwór 37,9 g (0,24 mola) nadmanganianu potasowego w 500 ml wody. Po jednogodzinnej reakcji uzupełniającej odsysa się wytrącony w czasie reakcji braunsztyn, przemywa wodą i zalkalizowany węglanem sodowym roztwór reakcyjny ekstrahuje się chlorkiem metylenu.

Po wysuszeniu fazy organicznej za pomocą siarczanu sodowego i oddestylowaniu pozostaje 27,8 g krystalicznej (—)norskopolaminy. Za pomocą chlorowodoru otrzymuje się w zwykły sposób chlorowodorek (—)norskopolaminy. Po przekrystalizowaniu z eteru metylowego tworzą się białe kryształy o temperaturze topnienia $219^{\circ}C$ (z rozkładem). $[\alpha]_{20}^D = -32,2^{\circ}$ ($c = 2,0$; woda). Wydajność: 25,5 g (77,3% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenie patentowe

15 Sposób wytwarzania (—)norskopolaminy lub jej soli na drodze utleniania skopolaminy nadmanganianem, **znamienny tym**, że (—)skopolaminę z wolną grupą OH lub jej sól, utlenia się w roztworze wodnym, przy wartości $pH = 6-9$, korzystnie 20 $6-7,5$, w temperaturze $0-60^{\circ}C$, korzystnie $20-40^{\circ}C$ i otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza się zwykłym sposobem w sól.