

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61090

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 1/10

Zgłoszono: 06.II.1967 (P 118 871)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d, 33/34

Opublikowano: 15.XII.1970

UKD

Twórca wynalazku: Ernst Seeger

Właściciel patentu: dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Niemiecka
Republika Federalna)Sposób wytwarzania trwałych soli addycyjnych dwu-(4-hydroksy-
fenylo)-(chinolilo-2)-metanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania trwałych soli addycyjnych dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu.

W opisie patentowym NRF nr 1 081 014 omówione jest otrzymywanie dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu o wzorze podanym na rysunku przez działanie fenolem na chinolilo-1-aldehyd.

Otrzymany związek wykazuje wyjątkowe działanie laksatywne przy jednoczesnej bardzo nieznacznej toksyczności.

Okazało się jednak, że dwu(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan, który świeżo otrzymany jest związkiem bezbarwnym zabarwia się w trakcie przechowywania wskutek zachodzących zmian w budowie cząsteczki. Związek ten stanowiący wolną zasadę ulega rozkładowi pod wpływem działania powietrza, pary wodnej i ciepła. Ponadto polarne rozpuszczalniki również ułatwiają rozkład tego związku. Te właściwości dwu(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu uniemożliwiają przerabianie go na preparaty farmaceutyczne o różnych postaciach stosowania. I tak np. dogodną formę stosowania leku w postaci tabletek uniemożliwia fakt rozkładania substancji czynnej przez polarny rozpuszczalnik, taki jak etanol, używany powszechnie przy granulacji stanowiącej wstępny stopień tabletkowania. Ma to zatem znaczny wpływ przy przeróbce związku na preparaty farmaceutyczne.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że można uniknąć tych trudności, przez przeprowadzenie dwu-(4-hy-

2

droksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub dostatecznie silnym kwasem organicznym.

Sole te aczkolwiek są pochodnymi znanego związku nie były dotychczas wytwarzane i nigdzie w literaturze fachowej nie są opisane.

Wynikało to z faktu, że analogowe związki takie jak dwu-(4-hydroksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan i dwu-(4-acetoksyfenylo)-(pirydylo-2)-metan nie są zdolne do tworzenia trwałych soli. Sole tych związków występują w postaci oleju lub syropu, a nawet gdy stanowią substancję stałą jest ona bardzo higroskopijna i wkrótce rozpływa się. W każdym razie wskutek tego nie nadają się do przerobu np. na granulaty, tabletki lub drażetki. W tym stanie rzeczy należało się spodziewać, że odpowiednie sole związków o podobnej budowie chemicznej będą zachowywać się w taki sam sposób.

Możliwość otrzymywania soli dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu i dwu-(4-acetoksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu, odznaczających się bardzo dobrą zdolnością do krystalizacji, a ponadto nie higroskopijnych i posiadających godną uwagi trwałość, była więc zupełnie nie do przewidzenia.

Te właściwości soli otrzymanych sposobem według wynalazku powodują, że nadają się one szczególnie do sporządzania z nich granulatów, tabletek itp., a zważywszy, że ich działanie laksatywne jest takie same jak wolnych zasad, umożliwiają stoso-

wanie ich w formie łatwej do użytku i do dawkowania. Stanowi to znaczny postęp w tej dziedzinie leków.

Następujące przykładowe zestawienie zachowania się dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu i jego chlorowodoru, podczas ogrzewania w polarnym rozpuszczalniku, wykazuje w sposób oczywisty nieoczekiwaną stabilność tego ostatniego.

a) 2 g dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu ogrzewa się lekko pod chłodnicą zwrotną w 60 ml 70% wodnego roztworu etanolu 30 minut, 1 godzinę i 5 godzin.

Po krótkim czasie roztwór zabarwia się na żółto. Podczas oziębiania żółte zabarwienie przybiera odcień czerwony. Przy całkowitym oziębianiu wytrącają się kryształy o brudnym zielono-żółtym kolorze.

b) 2 g chlorowodoru dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu ogrzewa się lekko pod chłodnicą zwrotną w 60 ml 70% wodnego roztworu etanolu 30 minut, 1 godzinę i 5 godzin. Cytrynowo-żółty roztwór nie zmienia zabarwienia nawet po 5 godzinnym ogrzewaniu.

Podczas oziębiania nie występuje ani zmiana zabarwienia, ani wytrącenie kryształów.

c) 1 cm³ roztworu dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu wytworzonego i ogrzewanego sposobem opisanym pod a) zadaje się 9 ml etanolu, sączy i umieszcza w szklanym naczyniu o średnicy 5 cm. Badanie w świetle nadfioletowym (lampa analityczna wysyłająca światło o 336 nm) wykazuje występowanie zielonożółtej fluorescencji przy ogrzewaniu uprzednio roztworu przez 30 minut. Fluorescencja zwiększa się w przypadku roztworu otrzymanego w wyniku ogrzewania w ciągu 1 godziny i 5 godzin.

W przeciwieństwie do tego świeżo wytworzony roztwór nie wykazuje żadnej fluorescencji.

d) 1 cm³ roztworu chlorowodoru dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu wytworzonego sposobem opisanym pod b) i ogrzewanego 30 minut, 1 godzinę lub 5 godzin rozcieńcza się jak pod c) etanolem. Badanie w świetle nadfioletowym nie wykazuje w żadnym przypadku fluorescencji.

Jeżeli ogrzewanie roztworów omówionych pod a) i b) prowadzi się jeszcze dłużej stwierdzono, co następuje:

Po 7—8 godzinym ogrzewaniu roztworu zawierającego dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan występowanie produktu rozkładu tego związku potwierdza analiza za pomocą cienkowarstwowej chromatografii, podczas gdy w przypadku ogrzewania w ciągu takiego samego czasu roztworu etanolowego chlorowodoru dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje absolutnie obecności jego produktu rozkładu.

Do przeprowadzenia badania stosowano płytkę z żelu krzemionkowego G według Stahl'a (Merck), jako eluent użyto benzen (aceton (50 : 50) + 0,5 ml 25% roztworu wodnego amoniaku, a do zabarwienia — reagent Dragendorff'a (według Meunier'a i Macheboefa). Poddawana analizie ilość dwu(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu odpowiadała 100 γ. Produkt rozkładu występował w postaci plamy powyżej

plamy z dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu.

Długotrwałe ogrzewanie roztworu opisanego pod a) prowadzi do powstawania coraz większych ilości produktu rozkładu. Produkt ten wyosobniono i zidentyfikowano jako 10-hydroksy-7-(4-hydroksyfenylo)-indolo [1, 2-a]-chinolinę, o temperaturze topnienia 225—226°.

Ogrzewanie roztworu omówionego pod b) w ciągu takiego samego okresu czasu i poddanie go analogicznym badaniom wykazało, że produkt rozkładu występuje jedynie w ilościach śladowych.

Z wyżej przytoczonych danych wynika w sposób oczywisty, że dwu(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan już po krótkim czasie ulega zmianom chemicznym, podczas gdy u jego soli, w postaci chlorowodoru zmiany te nie występują.

Według wynalazku nowe sole wytwarza się przez działanie na dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan farmaceutycznie dopuszczalnym, kwasem nieorganicznym lub organicznym. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

Jako rozpuszczalniki stosuje się ketony jak aceton lub alkohole, jak metanol i etanol.

Jako farmaceutycznie dopuszczalne kwasy nieorganiczne stosuje się kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, jako kwasy organiczne — kwas metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy i benzenosulfonowy.

Organizm ludzki bardzo dobrze znosi sole dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu. Jak już wspomniano wyżej sole te wykazują wybitne działanie laksatywne. Np. chlorowodorek dwu(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu wywołuje objawy laksacji już w dawce 30 mg. Z soli tych można wytwarzać trwałe preparaty farmaceutyczne jak tabletki, czopki i zawiesiny. Ponieważ żołądek bardzo dobrze znosi sole dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu, odpada konieczność powlekania tabletek warstwą ochronną. Dawkowanie u dorosłych 30—250 mg.

Następujące przykłady bliżej określają wynalazek. Przykład. 40 g dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu zawiesza się w 200 ml acetonu. Przez mieszaninę przepuszcza się mieszając i chłodząc, chlorowódor aż do nasycenia. Jasno żółtą masę krystaliczną odsąca się i suszy. Otrzymuje się 39 g chlorowodoru dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu o temperaturze topnienia 205°C.

W wyniku działania odpowiedniego kwasu w roztworze acetonu lub etanolu na dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan otrzymano niżej wymienione sole:

kwaśny siarczan o temperaturze topnienia	238°C
metanosulfonian	224°C
toluenosulfonian	136°C
benzenosulfonian	138°C
bromowodorek	218°C
kwaśny fosforan	226°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania trwałych soli addycyjnych dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metanu z kwasami, **znamienny tym**, że dwu-(4-hydroksyfenylo)-(chinolilo-2)-metan przeprowadza się działaniem

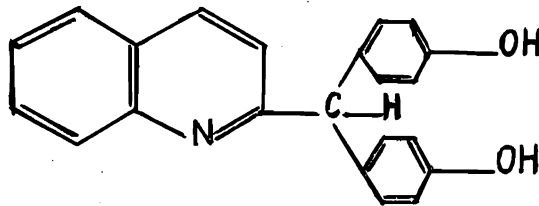
kwasy nieorganiczne lub silnego kwasu organicznego w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dwu-(4-hydroksyfenilo)-(chinolino-2)-metan przeprowadza się w odpowiednie sole addycyjne za po-

mością kwasu solnego, bromowodorowego, fosforowego, siarkowego, metanosulfonowego, toluenosulfonowego, benzosulfonowego.

3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że syntezę soli addycyjnych prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

Dokonano jednej poprawki



Wzór 1