

Warszawa, dnia 1 sierpnia 1951 r.



C07d 7/30

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34211

Kl. 12 q, 24

Spojené Farmaceutické Závody
národní podnik
(Praga, Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania pochodnej kwasu benzotetronowego

Zgłoszono 10 lutego 1947 r.

Udzielono 28 sierpnia 1950 r.

Pierwszeństwo: 18 marca 1944 r. (Niemcy)

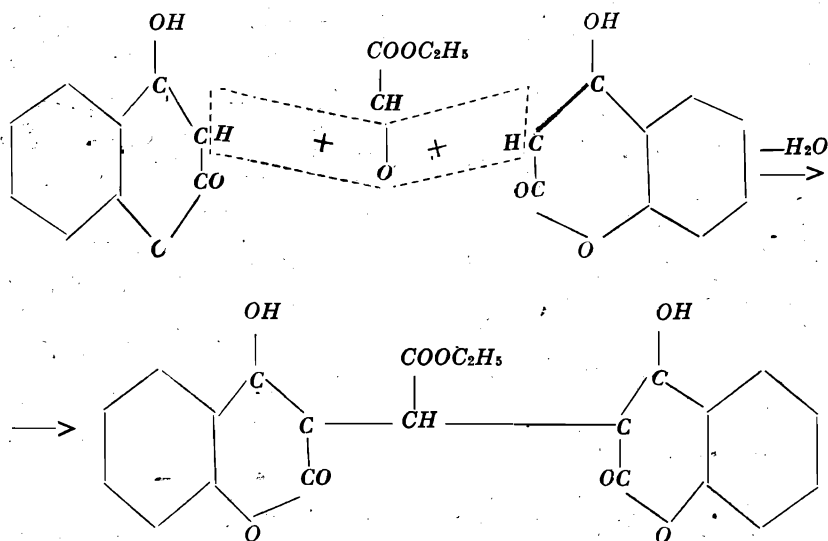
Wiadomo, że metyleno-bis--(4-oksykumaryna-3-) przy nagromadzeniu w organizmie może w znacznym stopniu obniżyć wskaźnik prothrombinowy krwi. Zmniejsza się przez to krzepliwość krwi i przedłuża czas jej krzepnięcia. Przy doświadczeniach na zwierzętach okazało się, że działanie tego związku jest długotrwałe, tak iż na przykład po jednorazowej dawce 5 mg/kg u królików punkt szczytowy uderzenia prothrombiny osiąga się mniej więcej w ciągu 2 dni, utrzymuje się 2 — 3 dni i dopiero na 6 i 7 dzień rozpoczyna się powrót do stanu normalnego. Okoliczność ta jest w wielu przypadkach bardzo niedogodna dla stosowania klinicznego, ponieważ ewentualne przerwanie tego stanu nie jest możliwe, gdyż na przykład nawet duże dawki witaminy K nie są zdolne do spowodowania normalizacji zawartości prothrombiny.

Byłoby rzeczą korzystną stosowanie do tego

celu preparatu stosunkowo szybciej rozpoczynającego działanie i szybciej usuwalnego z organizmu, gdyż przez to dana byłaby możliwość przerywania działania lub przez powtórzenie dawki utrzymywanie jego działania.

Stwierdzono, że można otrzymać związek o właściwościach pod tym względem korzystnych, jeżeli sprzęga się kwas benzotetronowy z estrem kwasu glioksalowego. Sprzęganie można przeprowadzać w obecności rozpuszczalników, np. wrzącej wody. Przy ogrzewaniu z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasu produkt nie podlega rozszczepieniu.

Przyjmując, że dwie cząsteczki kwasu benzotetronowego sprzęgają się z jedną cząsteczką estru kwasu glioksalowego, np. estru etylowego, można uważać produkt końcowy za ester etylowy kwasu bis--(4-oksykumarynylo-3-)-octowego według poniższego wzoru reakcji:



Spostrzeżono ciekawe zjawisko przy ustalaniu temperatury topnienia. Surowy produkt końcowy posiada temperaturę topnienia 172—174°C. Przy przekrystalizowaniu spada ona do 153—154°C. Ten produkt o niższej temperaturze topnienia może się znowu zmienić na produkt o wyższej temperaturze topnienia. Zachowuje się on jak słaby kwas i rozpuszcza się w roztworze kwaśnego węgla sodu oraz w roztworach wodorotlenków potasowców, z których można go z powrotem strącić. Obydwa produkty o różnych temperaturach topnienia są chemicznie te same. Chodzi tu o różne postacie tautomeryczne, które przez przekrystalizowanie z odpowiednich rozpuszczalników mogą być przemieniane jedna w drugą. Obydwa produkty są fizjologicznie bardzo czynne.

Przy doświadczeniach na zwierzętach produkt według wynalazku zachowuje się jak następuje.

Jeżeli zadać królikowi doustnie 5 mg na każdy kg jego wagi, to już po upływie krótkiego czasu ustaje spadek prothrombiny krwi, osiągając szczyt po 18 godzinach, przy czym miano w porównaniu do zwykłej krwi (według Quick'a) waha się między 25 — 33% wartości zwykłej. Po upływie około 30 godzin poziom prothrombiny jest znowu przywrócony.

Badania histologiczne narządów nie wykazały żadnych zmian, jedynie stwierdzono zmagazynowanie glikogenu w tkance wątroby. Zwłaszcza

nie zauważono uszkodzeń naczyń włoskowatych nawet po długo trwającym stosowaniu, co się zdarza przy stosowaniu metylenobisoksykumaryny.

Przykład. 7 g kwasu benzotetronowego rozpuszcza się w 750 cm³ gotującej się wody i następnie dodaje 7 g estru etylowego kwasu glioksalowego. Po krótkim czasie ciecz mętnieje i stopniowo wydziela się biały osad estru etylowego kwasu bis(-4-oksykumarynylo-3-)-octowego. Osad ten odsącza się i suszy w próżni. Temperatura topnienia wynosi 172 — 173°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura topnienia zmienia się na 153 — 154°C.

Produkt surowy wyługowuje się za pomocą roztworu kwaśnego węgla sodu, sący przez węgiel zwierzęcy, strąca kwasem solnym i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 153 — 154°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnej kwasu benzotetronowego, znamienny tym, że kwas benzotetronowy sprzęga się z estrem kwasu glioksalowego przy stosowaniu rozpuszczalników, np. wody.

Spojené Farmaceutické Závody
národní podnik
Zastępca: inż. Jerzy Hanke
rzecznik patentowy

