

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 32451

Kl. 12 p, 8/01

Dr. A. Wander, Spółka Akcyjna, Krakau

MPK 607 d 49/14

Sposób otrzymywania związków kwasu glikonowego z pirazonem lub pochodnymi pirazonu

Zgłoszono 12 sierpnia 1938

Udzielono 11 grudnia 1943

Stwierdzono, że związki kwasu glikonowego z pirazonem lub pochodnymi pirazonu posiadają korzystniejsze działanie lecznicze, niż same pochodne pirazonu, które — zażywane w większych ilościach — mogą często powodować niepożądane działania uboczne.

Cennymi właściwościami wspomnianych nowych związków są: łatwiejsza rozpuszczalność w gorącej wodzie, szybsza resorpcja, działanie już w małych dawkach i przy tym silnie zmniejszona toksyczność.

Na przykład związek antypiryny z kwasem glikonowym posiada właściwości znacznego obniżania gorączki i uśmierzania bólów i nie wykazuje niepożądanych działań ubocznych, podczas gdy toksycz-

ność tego związku jest bardzo silnie zmniejszona.

Podobne korzystne właściwości pod względem leczniczym posiadają związki kwasu glikonowego z innymi pochodnymi pirazonu, np. z dwumetyloaminofenylo-dwumetylopirazonem.

Przykład I. Związek antypiryny z kwasem glikonowym.

Równocząsteczkowe ilości antypiryny i kwasu glikonowego (tj. 188 g antypiryny i 196 g kwasu glikonowego) stapia się w temperaturze 100—110°C i po krótkim utrzymywaniu stopu w tej temperaturze ochładza się do temperatury pokojowej. Tworzy się przy tym masa twarda dająca się łatwo sproszkować. Związek ten mięk-

nie w temperaturze 85°C i topi się w temperaturze 90—92°C, jest rozpuszczalny w wodzie o temperaturze pokojowej w stosunku 1:2, natomiast bardzo słabo rozpuszczalny w alkoholu i eterze. Jego toksyczność w porównaniu z antypiryną jest mniejsza, niż to wynika z procentowej zawartości antypiryny w tym związku, a działanie przeciwgorączkowe o wiele wybitniejsze.

Przykład II. Związek amidopiryny z kwasem glikonowym.

Równocząsteczkowe ilości amidopiryny i kwasu glikonowego (231 g amidopiryny i 196 g kwasu glikonowego) stapia się w temperaturze 120—125°C. Ochłodzona masa daje się łatwo proszkować, jest w wodzie rozpuszczalna w stosunku około 1:5, w cieplej wodzie bardzo dobrze rozpuszczalna, w alkoholu natomiast bardzo trudno. Punkt topnienia 104°C.

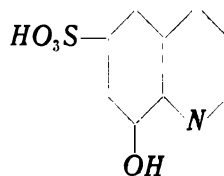
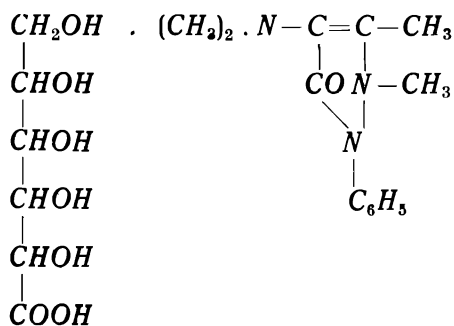
Toksyczność tego związku jest mniejsza, niż wolnej amidopiryny, działanie przeciwgorączkowe i uśmierzające bóle znacznie wybitniejsze.

Przykład III. Związek amidopiryny z kwasem glikonowym i sulfooksychinoliną.

231 g amidopiryny stapia się z 196 g

kwasu glikonowego, jak podano w przykładzie II, a następnie dodaje się 645,5 g 8-oksy-6-sulfochinoliny do gorącego stopu, dokładnie mieszając. Uzyskany związek jest rozpuszczalny w wodzie o temperaturze pokojowej w stosunku 1:100, w alkoholu i eterze nierozpuszczalny, nie topi się, całkowity rozkład następuje w temperaturze 175—180°C.

Przykład IV. 231 g amidopiryny i 196 g kwasu glikonowego ogrzewa się w ciągu ½—1 godziny w 500 cm³ alkoholu przy użyciu chłodnicy zwrotnej. Po odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymuje się białą masę. Jedną część wagową otrzymanej w ten sposób substancji (100 g) miesza się z 1,5 częściami wagowymi (150 g) 8-oksy-6-sulfochinoliny, rozpuszcza w 400 ccm ksyleny i ogrzewa do wrzenia na łaźni parafinowej. Po odpędzeniu ksyleny wydziela się po pewnym czasie nieco lepka żółta masa, która po przemyciu ksylenem oraz małą ilością zimnego alkoholu i następnym wysuszeniu w próżni tworzy masę stałą. Jest to kwas 8-oksy-6-sulfochinolinodwumetyloaminofenyldwumetylopirazolonopentaoaksykapronowy (kwas pentaoksykapronowy = kwas glikonowy) o wzorze ogólnym $C_{28}H_{36}O_{12}N_4S$ i wzorze strukturalnym:



Otrzymany w ten sposób związek badano farmakologicznie i klinicznie zarówno na jego działanie przeciwgorączkowe, jak i uśmierzające bóle.

Toksyczność otrzymanego związku porównywano z toksycznością „Causythu”

za pomocą zastrzyków podskórnych myszom roztworów wodnych tych związków.

Dawka maxima tolerata związku otrzymanego według wynalazku wynosi 0,55 g na kg wagi ciała, „Causythu” zaś 0,45 g na kg wagi ciała, a zatem związek otrzyma-

ny według wynalazku jest o 20% mniej toksyczny od tego ostatniego.

Działanie przeciwgorączkowe wypróbowane na szczurach, doprowadzonych do wysokiej gorączki przez zastrzyknięcie zawiesiny *Bacterium subtilis*. Najmniejsza dawka kuracyjna związku, otrzymanego według wynalazku, wynosząca 0,003 g na kg, powoduje obniżkę temperatury o 0,5°C. Dawki 0,006 g na kg wywołują spadek temperatury o 1,4°C względnie o 1,5°C. Obniżenie temperatury następuje powoli i utrzymuje się czas dłuższy.

„Causyth” powoduje w dawkach:

0,003 g na kg	obniżenie temperatury o 0,3°C
0,02 „ „ „ „	„ „ 0,6°C
0,03 „ „ „ „	„ „ 0,9°C
0,06 „ „ „ „	„ „ 1,5°C

„Causyth” działa zatem 2—10 razy słabiej.

Klinicznie badano ten związek na jego działanie przeciwgorączkowe i uśmierzające bóle w przypadkach sepsis i poly-

arthritis. Przy sepsis (cryptogenes i abortum septicum) dawki po 1 g 3 razy dziennie powodowały długotrwałe spadki temperatury przy równoczesnym polepszeniu samopoczucia. Przy polyarthritis dawki po 1 g 3 razy dziennie powodowały ustąpienie bólów, czego w badanych wypadkach nie można było osiągnąć innymi środkami uśmierzającymi.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e .

Sposób otrzymywania związków kwasu glikonowego z pirazonem lub pochodnymi pirazonu, znamieny tym, że stapia się lub poddaje się wzajemnemu oddziaływaniu roztwory w organicznych rozpuszczalnikach równocząsteczkowych ilości kwasu glikonowego i pirazonu względnie jego pochodnych, po czym oczyszcza wytworzone związki.

Dr. A. W a n d e r
S p ó ł k a A k c y j n a
Zastępca: inż. St. Głowacki
rzecznik patentowy