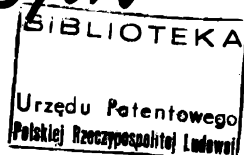


Opublikowano dnia 15 sierpnia 1963 r.



COyc 55/02



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47161

Kl. 12 o, 26/01
Kl. internat. C 07 c

Rhône — Poulenc S. A.

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych adamantany

Patent trwa od dnia 23 stycznia 1961 r.

Pierwszeństwo: 2 lutego 1960 r. dla zastrz. 2 (Francja)

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych adamantany o ogólnym wzorze 1, jak również ich soli.

We wzorze 1, A oznacza dwuwartościowy, nasycony lub nienasycony alifatyczny rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym najwyżej 4 atomy węgla, albo dwuwartościowy, jednopierścieniowy rodnik aromatyczny.

Nowe pochodne adamantany o wzorze 1 można wytworzyć według wynalazku działaniem bezwodnika kwasowego o ogólnym wzorze 2, w którym A ma znaczenie podane powyżej, na 1-hydroksyadamantanę.

Reakcję prowadzi się ogrzewając reagenty do temperatury między 50 a 150°C, najkorzystniej w rozpuszczalniku rodzaju trzeciorzędowych amin aromatycznych, jak pirydyna.

Sole otrzymywane sposobem według wynalaz-

ku są przede wszystkim solami utworzonymi z metalami alkalicznymi, z metalami ziem alkalicznych, a niektóre są solami amin, jak sole etanoloaminy. Sole te otrzymuje się przez bezpośrednie działanie estru adamantolu na pochodną metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, takiego jak na przykład wodorotlenek, węglan lub kwaśny węglan, albo na aminę. Reakcję można prowadzić w środowisku wodnym lub w środowisku cieczy organicznej. Otrzymaną w tych warunkach sól można wyosobnić przy zastosowaniu zwykłych metod.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku mają ciekawe właściwości farmakologiczne. Są one zwłaszcza silnymi środkami żółciopędnymi, które okazały się bardzo skutecznymi zarówno jeśli chodzi o ilość (objętość), jak i rodzaj wydzielonej żółci.

Przykład I. Roztwór 15 g 1-hydroksyada-

mantany i 10 g bezwodnika kwasu bursztynowego w 100 cm³ bezwodnej pirydyny utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 77 godzin. Następnie oziębia się i odparowuje pirydynę na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymaną w ten sposób czarną pozostałość rozpuszcza się w 150 cm³ eteru i ekstrahuje trzykrotnie 50 cm³ 4%-owego roztworu węglanu sodowego, a następnie dwa razy 25 cm³ wody destylowanej. Połączone warstwy wodne odbarwia się przez szybkie ogrzanie do wrzenia z węglem kostnym i przesączenie na gorąco. Następnie otrzymany roztwór oziębia się do 0°C, po tym zakwasza 20 cm³ 35%-owego kwasu solnego. Wolny kwas ekstrahuje się 5 razy po 50 cm³ eteru, roztwór organiczny suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje na łaźni wodnej. W ten sposób otrzymuje się 11 g 1-sukcyniloksyadamantany, która po przekrystalizowaniu z metanolu występuje pod postacią białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 80°.

1-hydroksyadamantanę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez hydrolizę 1-bromoadamantany według H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhorn, *Berichte*, 92, 1629 (1959).

Przykład II. Mieszaninę 5 g adamantolu i 5 g bezwodnika ftalowego w 50 cm³ bezwodnej pirydyny utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 5 dni.

Następnie postępuje się, jak w przykładzie I i otrzymuje po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu (3/2), 5 g jednoestru ftalowego adamantolu, o temperaturze topnienia 149°C.

Przykład III. Mieszaninę 20 g adamantolu i 17 g bezwodnika kwasu glutarowego w 250 cm³ bezwodnej pirydyny utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 9 dni. Następnie postępuje się, jak w przykładzie I.

Otrzymany kwas w roztworze eterowym przemywa się wodą, aż do całkowitego usunięcia nadmiaru kwasu glutarowego.

Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 12,6 g 1-glutaryloksyadamantany, o temperaturze topnienia 55°C.

Przykład IV. Mieszaninę 30 g adamantolu i 27 g bezwodnika kwasu 2,3-dwumetylobursztynowego, o temperaturze topnienia 87°C w 200 cm³ bezwodnej pirydyny, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu około 9 dni.

Postępuje się, jak w przykładzie poprzednim i otrzymuje 16 g α , β -dwumetylo-1-sukcynilo-

ksyadamantany, o temperaturze topnienia 75°C. Przykład V. Tworzy się zawiesinę z 1,752 g 1-sukcyniloksyadamantany w 25 cm³ wody destylowanej i dodaje do niej ostrożnie po kropliczce roztwór, 0,583 g kwaśnego węglanu sodowego w 40 cm³ wody destylowanej (w temperaturze 35°C).

Po zakończeniu wkraplania miesza się nadal mieszaninę reakcyjną w ciągu 15 minut. Otrzymuje się przezroczysty roztwór, lekko zabarwiony na żółto, który przesącza się i liofilizuje (zamrożony produkt odwadnia się przez sublimację w próżni).

W ten sposób otrzymuje się 2,887 g soli sodowej 1-sukcyniloksyadamantany pod postacią białego proszku rozpuszczającego się łatwo w wodzie.

Przykład VI. Do gorącego roztworu 36,5 g surowej α , β -dwumetylo-1-sukcyniloksyadamantany w 250 cm³ octanu etylu dodaje się w trakcie mieszania roztwór 7 g jednoetanoloaminy w 100 cm³ octanu etylu.

Z roztworu przezroczystego na gorąco, wytrąca się przy oziębianiu sól etanoloaminy α , β -dwumetylo-1-sukcyniloksyadamantany, o temperaturze topnienia 120°C po przekrystalizowaniu w butanonie. Otrzymuje się w ten sposób 24,5 g rozpuszczalnej w wodzie soli.

Dla celów leczniczych produkty wytworzone sposobem według wynalazku można stosować pod postacią ciał stałych lub cieczy, podawanych doustnie, doodbytnicy lub pozajelitowo.

Preparaty stałe dla stosowania doustnego mają najczęściej postać pastylek, pigułek, proszków i granulek. W preparatach tych jeden lub kilka czynnych związków, otrzymanych sposobem według wynalazku, stanowi lub stanowią mieszaninę lub mieszaniny jednego lub kilku obojętnych rozcieńczalników, takich jak węglan wapnia, skrobia, kwas alginowy, laktoza. Preparaty te mogą także zawierać inne substancje poza rozcieńczalnikami, jak na przykład stearynian magnezowy.

Dla stosowania doodbytniczego preparaty otrzymane sposobem według wynalazku używa się w czopkach z masła kakaowego lub w czopkach parafinowych.

Preparaty ciekłe dla stosowania doustnego stanowią najczęściej farmaceutycznie dopuszczalne emulsje, roztwory, zawiesiny, syropy i eliksiry, zawierające obojętne rozcieńczalniki, takie jak woda lub olej parafinowy. Preparaty te mogą także zawierać inne substancje niż rozcieńczalniki, na przykład produkty zwiłżające, słodzące lub zapachy.

Preparaty do stosowania pozajelitowego mogą obejmować sterylne roztwory wodne lub bezwodne, zawiesiny lub emulsje. Jako rozpuszczalnik lub nośnik można stosować glikol propylenowy, glikole polietylenowe, oleje roślinne, a zwłaszcza olej oliwkowy i nadające się do zatrzyków estry organiczne, na przykład cleinian etylu. Preparaty te mogą również zawierać środki pomocnicze, a zwłaszcza środki zwilżające, tworzące emulsje i dyspersje. Sterylizację można prowadzić kilkoma sposobami, na przykład przez przesączenie przez filtr bakteriologiczny, przez w mieszanie do mieszaniny środków sterylizujących, przez poddawanie napromieniowaniu lub ogrzewaniu. Można je przygotować zarówno w postaci związków stałych wyjałowionych, które przed natychmiastowym użyciem rozpuszcza się lub tworzy się z nich zawiesinę w sterylizowanej wodzie lub w innym jałowym ośrodku, nadającym się do zastrzyków.

Dawki dzienne uzależnia się od pożądanego efektu leczniczego, od sposobu stosowania preparatu i czasu leczenia.

Poniżej podane przykłady przedstawiają kilka preparatów leczniczych nadających się do użytku.

Przykład VII. Pastyłki o wadze 250 mg zawierające:

1-sukcyniloksyadamantana	200 mg
skrobia	35 mg
stearynian magnezowy	10 mg
talk	5 mg

Przykład VIII. Pastyłki o wadze 250 mg zawierające:

sól sodowa 1-sukcyniloksyadamantany	200 mg
skrobia	35 mg

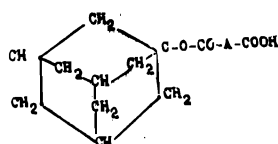
stearynian magnezowy 10 mg
talk 5 mg
Przykład IX. Roztwór nadający się do zastrzyków:

Do 12,5 g 1-glutaryloksyadamantany dodaje się 50 cm³ normalnego wodnego roztworu monoetanoloaminy, po czym dopełnia się wodą destylowaną do 250 cm³. Otrzymany przezroczysty roztwór o pH 6,5—7 wyjaławia się przez przesączenie przez filtr bakteriologiczny Seitz'a, a następnie przenosi w warunkach sterylnych do ampulek w ilości 2 cm³ na ampulkę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych adamantany o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony lub nienasycony alifatyczny rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym najwyżej 4 atomy węgla lub dwuwartościowy, jednopierścieniowy rodnik aromatyczny, jak również ich soli, znamienny tym, że działa się bezwodnikiem kwasowym o ogólnym wzorze 2 na 1-hydroksyadamantanę.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki, o wzorze 2, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony lub nienasycony alifatyczny rodnik węglowodorowy, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym najwyżej 4 atomy węgla.

Rhône — Poulenc S.A.
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



WZOR 1



WZOR 2