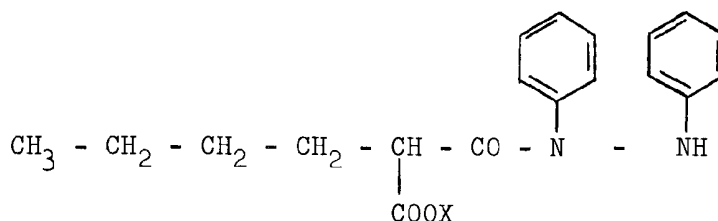


Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av høyrene salter av substituerte malonsyrehydrazider med formelen

120524

2



hvor X står for en ekvivalent av en Ca- eller Mg-ion.

Disse salter egner seg særlig for behandling av revmatiske tilstander av morbus Bechterew, spondylosis, arthrosis, diskopathie, gikt, fibrosis, periarthrit, neuritis, neuralgi og overflatisk thrombophlebitis.

Etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen går man ut fra oppløsninger, særlig vandige oppløsninger, av natriumsaltene av de angitte malonsyrehydrazider, slik som de er beskrevet i det tyske patent 1.257.152 såvel som i det norske patent 109.161. Disse oppløsninger omsettes med kalsium- eller magnesiumsalter, fortrinnsvis i vandig oppløsning. Karakteren for den anioniske rest som ligger til grunn for disse salter, er uten betydning for gjennomførbarheten for foreliggende fremgangsmåte, for såvidt en tilstrekkelig oppløselighet av det anvendte salt særlig i vann er gitt. Ved omsetningen av natriumsaltoppløsningene av de angitte malonsyrehydrazider med metallsaltoppløsningen oppstår i de fleste tilfeller i vann tungt oppløselige, fargeløse felling, som består av de ifølge oppfinnelsen fremstilte salter av de angitte malonsyrehydrazider. Disse filtreres fra, vaskes med vann og oppløses eventuelt i et med vann ikke eller bare noe blandbart oppløsningsmiddel. Som slike kan anvendes: dietyleter, diisopropyleter, di-n-butyleter, metyletylketon, dietylketon, di-n-butylketon, cyklopentanon, cykloheksanon, cykloheptanon, estere av eddiksyre med alkoholer inntil 6 C-atomer, klorhydrokarboner som metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, klorerte etaner og etylen, videre aromatiske oppløsningsmidler såvel som deres metyl- og/eller klorsubstitusjonsprodukter. Fraskillelsen av de tungt oppløse-

lige fellingene fra det foreliggende reaksjonsmedium er dog ikke ubetinget nødvendig, men reaksjonsblandingen kan tilsettes et ekstraksjonsmiddel av den angitte art, og saltet overføres i den organiske fase. For ytterligere

rensning vaskes den organiske fase med vann, behandles på vanlig måte med et tørremiddel og filtreres, slik at etter avdampningen av ekstraksjonsmidlet oppnås de salter som ligger til grunn for oppfinnelsen, i meget ren form.

En modifisert utførelsesform for foreliggende fremgangsmåte består i at de i ekstraksjonsmediene oppløste salter ved felling med et annet oppløsningsmiddel, i hvilket saltene er uoppløselige, men dog blandbart med ekstraksjonsmediet, kan isoleres i den samme meget høyrene form. Som slike for felling av saltene egnede andre oppløsningsmidler kommer fortrinnsvis mettede alifatiske og cykloalifatiske hydrokarboner som pentan, heksan, heptan, oktan såvel som de analoge cykloparafiner og deres metylsubstitusjonsprodukter, videre nitrometan, nitroetan og nitropropan i betraktning.

I det norske patent 109.161 er riktignok fremstillingen av salter ved omsetning av substituerte malonsyrehydrazider med en uorganisk base, fortrinnsvis alkalihydroksyd beskrevet. Det har dog vist seg at på denne måte kan bare meget forurensede salter oppnås, hvorved som forurensning i første rekke de ringsluttete 3,5-dioksopyrazolidiner som tilsvarende de innførte malonsyrehydrazider, kommer i betraktning. Den nærmere undersøkelse av disse forhold har gitt at substituerte malonsyrehydrazider i det alkaliske miljø som her foreligger, ikke er bestandig og derfor ualminnelig fort fører til en ringslutning til 3,5-dioksopyrazolidiner. Allerede en overskridelse av nøytralproduktet i kort tid i det alkaliske området som ikke helt kan utelukkes som ved i det anførte norske patent beskrevne nøytralisasjon med baser, bevirker en ringslutning på angitt måte. Utover dette er det i det norske patent ikke angitt på hvilken måte eventuelt dannede 3,5-dioksopyrazolidiner skilles fra saltene av substituerte malonsyrehydrazider, og hvordan disse kan oppnås i fast form.

Disse mangler fjernes ved foreliggende fremgangsmåte. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen beror i det vesentlige på følgende erkjennelser:

- 1.) De salter av substituerte malonsyrehydrazider som fremstilles ifølge oppfinnelsesfremgangsmåten, kan fremstilles fra de kjente oppløsninger av sine natriumsalter med dobbelt omsetning med kalsium- eller magnesiumsalter.
- 2.) Saltene som fremstilles ifølge nærværende oppfinnelse, lar seg ekstrahere i med vann ikke blandbare medier, mens saltene av eventuelt som forurensning oppstående 3,5-dioksopyrazolidiner ikke er oppløselige, og disse blir tilbake i det vandige reaksjonsmedium. Dessuten oppstår ved disse ekstraksjoner ingen forstyrrende og vanskelige fraskillbare emulsjoner, som vanskeliggjør fremstillingen av saltene i vannfri form.

Saltene som fremstilles ifølge nærværende fremgangsmåte, oppnås med så stor renhet at smeltepunktet er et kriterium for renheten. Disse salter er anvendelige for terapeutiske formål, idet som ytterligere fordel den store stabilitet og forenelighet med andre legemiddelstoffer har vist seg. Det ble videre fastslått at natriumsalter av substituerte malonsyrehydrazider bare oppnås med store vanskeligheter i fast form og som følge av sin hygroskopiske karakter er de også ualminnelig vanskelige å tørre, da vanligvis brunfarging og spaltning inntreffer, særlig ved temperaturer over 25°C. Av denne grunn er tørretidene usedvanlig lange og er for en sats på 500 g-Charge ca. 3 - 4 dager.

Dessuten har det vist seg at selv et fullstendig tørt natriumsalt av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid ikke kan bringes i en for oral administrasjon tilstrekkelig stabilitet, da i løpet av tiden en omdannelse til det tilsvarende 3,5-dioksopyrazolidin skjer som fremmes av det ved dragering eller tableettering tilkommende vann.

En ytterligere teknisk ulempe av natriumsaltene av angitt art består i at de ikke kan kombineres med andre legemiddelstoffer. Således har det f.eks. vist seg at en kombinasjon av natriumsaltet av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid med prednisolon etter 2 måneders lagring bare oppviser ca. 50% av den innførte prednisolonmengde.

I motsetning til dette er de ifølge nærværende fremgangsmåte fremstilte nye salter stabile, oppnås på enkel måte i vannfri og høyren form og lar seg uten ulemper kombinere med andre legemiddelstoffer, som steroider.

De ifølge nærværende fremgangsmåte og de etter denne fremstilte salter danner således et vesentlig teknisk fremskritt. Dessuten var de funn som ligger til grunn for nærværende fremgangsmåte, ikke å vente og er derfor fullstendig overraskende.

Følgende eksempler forklarer oppfinnelsen:

Eksempel 1

Kalsiumsalt av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid

I en 2 liters kolbe forsynt med røreverk og CaCl_2 -rør innføres 5,7 liter toluen og 2,16 kg (9,55 mol) N-acetylhydrazobenzen.

Etter avkjøling av suspensjonen til $10-15^\circ\text{C}$ tilsettes på en gang 1,873 kg n-butylmalonsyrediklorid (9,55 mol). Deretter tilsettes dråpevis en oppløsning av 1,16 kg (9,55 mol) dimetylanilin i 4,3 liter toluen i løpet av 2 timer under god røring, slik at temperaturen ikke overskrider 15°C .

Etter avsluttet tilsetning røres ennå videre i 10 minutter, reaksjonsblandingen ekstraheres med 1,8 liter 2-n saltsyre, og den organiske fase vaskes med 1 liter vann. Toluenen avdampes så langt som mulig, resten tilsettes 8 liter vann og etter oppvarmning av blandingen destilleres med vanndamp inn til ingen toluen mer går over. Den tilbakeblivende reaksjons-

blanding befris mens ennå varm fra vann ved avdekantering, og den brune grovkornede rest suges av etter flere gangers digering med vann. Det således erholdte rå α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid innføres i 17 liter til $95-98^{\circ}\text{C}$ forvarmet 2-n natronlut og røres i 45 minutter ved denne temperatur, hvorved ennå rester av toluen-vann azeotropt destillerer av. Etter avslutning av røreverket skiller en oljelignende fase seg ut (4,8 liter), som røres med det samme volum vann. Etter oppvarming av blandingen til 35°C filtreres det utfelte hydrazobenzen fra, filtratet avkjøles til 5°C og tilsettes 400 ml mett natriumkloridoppløsning. Etter 5 timers henstand ved 5°C suger man bunnfallet skarpt fra, oppløser filterresten i 25 liter vann, filtrerer og ekstraherer oppløsningen i en ekstraksjonsskolonne med petroleter (kp. $40-70^{\circ}\text{C}$). Den således rene ca. 10%ige oppløsning av natriumsaltet av α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid oppvarmes til $45-50^{\circ}\text{C}$ og tilsettes under kraftig røring 2 kg av en 20%ig kalsiumkloridoppløsning i løpet av 30 minutter. Røringen fortsettes ennå i 1 time, hvorefter bunnfallet suges mest mulig tørt av og oppløses deretter i 10 liter toluen. Oppløsningen vaskes med 1 liter vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og avdampes til tørrhet tilslutt i vakuum, hvorefter kalsiumsaltet av α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid oppnås rent.

Utbytte: 2,16 kg = 65,4% av teorien
beregnet på n-butylmalonsyrediklorid;
= 96,5% beregnet på natriumsaltet av
 α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid.
Smeltepunkt 154° (spaltning).

Eksempel 2

Magnesiumsalt av α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid

70 ml av den etter eksempel 1 erholdte oppløsning av natriumsaltet av α -karboksylaproyl-N,N'-difenyldiazid med et innhold på 6,96 g (0,02 mol) fast salt tilsettes en oppløsning av 2,47 g (0,01 mol) magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ i 60 ml vann. Det

utfelte bunnfall suges av, vaskes med vann og oppløses i 110 ml kloroform. Denne oppløsning utrystes med 30 ml vann, kloroformskiktet tørkes over magnesiumsulfat og fordampes til tørrhet i vakuum.

Utbytte: 5,76 g = 85,5% av teorien.
Smeltepunkt 143-145° (spaltning).

For undersøkelse av stabiliteten av de ifølge oppfinnelsen fremstilte salter i forbindelse med prednisolon i sammenligning med de i det norske patent 109.161, side 3, spalte 2, 2. avsnitt, angitte utførelser for fremstilling av lignende eller analoge salter ble følgende forsøk utført:

a) Fremstilling av dragéer med det etter eksempel 1 fremstilte kalsiumsalt av α -karboksykaproyl-N,N'-difenyldiazid med følgende sammensetning:

Kalsiumsalt av α -karboksy-	
kaproyl-N,N'-difenyldiazid	79,5 mg
Prednisolon USP	1,25 "
Potetstivelse Erg.	30 "
Formalin-casein	30 "
Maisstivelse Erg.	4 "
Talkum DAB 6	6 "
Mg-stearat USP XVII	1,5 "
Melkesukker DAB 6	47,80 "
<u>Dragéeskikt:</u>	
Sukker og noe talkum	<u>150,00 "</u>
Totalvekt	350,00 mg

b) Det fremstilles de samme dragéer under anvendelse av den samme mengde kalsiumsalt av α -karboksykaproyl-N,N'-difenyldiazid, som fremstilles ved nøytralisasjon av den tilsvarende syre med kalsiumhydroksyd tilsvarende angivelsene i det norske patent 109.161:

5,6 g friskt glødet kalsiumoksyd tilsettes i 120 ml vann og røres i 1 time. Denne suspensjon av kalsiumhydroksyd tilsettes

langsomt til en godt rørt oppløsning av 65,2 g α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid i 350 ml etanol. pH-verdien innstilles nøyaktig på 7,0. Den erholdte suspensjon er vanskelig å filtrere; derfor fjernes oppløsningsmidlet gjennom frysetørking ved -40°C . Det erholdte hvite amorfe pulver av kalsiumsaltet av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid er delvis oppløselig i de ifølge nærværende ansökning for rensning anvendte oppløsningsmidler som benzen, kloroform og diisopropyleter; den uoppløste del er kalsiumsaltet av det dannede 4-n-butyl-3,5-diokso-N,N'-difenylpyrazolidin ved ringslutning.

En 3%ig suspensjon av saltet i på forhånd nøyaktig nøytralisert vann viser en pH-verdi på 7,4.

c) Dragéer på basis av magnesiumsaltet av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid tilsvarende eksempel 2 i nærværende ansökning.

Under anvendelse av 77,7 mg av det nevnte salt fremstilles på vanlig måte samme dragée som under a).

d) En oppslemning av 4,03 g friskt glödet magnesiumoksyd i 65 ml vann röres på kokende vannbad i 1 time. Etter avkjöling til romtemperatur tilsettes blandingen til en oppløsning av 65,2 g α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid i 350 ml etanol. pH-verdien innstilles nøyaktig på 7,0. Reaksjonsblandingen underkastes deretter frysetörking ved -40°C , hvoretter man oppnår et hvitt voluminöst pulver, hvis 3%ige oppslemning i vann viser en pH-verdi på 7,3. Produktet er ikke helt oppløselig i kloroform eller benzen; det uopplöste stoff er magnesiumsaltet av 4-n-butyl-3,5-diokso-N,N'-difenylhydrazid.

Under anvendelse av 77,7 mg av det således fremstilte magnesiumsalt fremstilles en dragée tilsvarende den under a).

e) Under anvendelse av 75,2 mg av natriumsaltet av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid fremstilles dragéer etter a).

Natriumsaltet oppnås analogt angivelsene i det norske patent

109.161 som følger:

4,0 g natriumhydroksyd oppløses i 65 ml vann og tilsettes til en oppløsning av 32,6 g α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid i 210 ml etanol. Temperaturen holdes ved avkjøling på ca. 35°C. Den klare oppløsning, som er innstilt på en pH-verdi på nøyaktig 7,0, underkastes frysetørking ved -40°C, hvorved saltet oppnås som voluminöst pulver. Det er merkbart hygroskopisk.

20 dragéer, som er fremstilt etter a) - e), lagres i et skap ved en temperatur på 21° og en relativ luftfuktighet på 78%. Etter 1, 2, 3 og 6 måneder finmales 5 dragéer og undersøkes på deres prednisoloninnhold. Verdiene er angitt i den etterfølgende tabell og viser midlet med hver to bestemmelser:

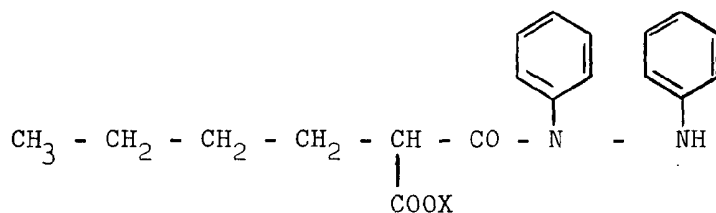
		Innhold av en dragée av prednisolon i % av begynnelsesverdien etter			
		1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
Dragée- sammen- setning	a	99,6	99,5	99,5	99,1
	b	94,1	88,2	81,6	74,1
	c	98,9	97,3	97,1	95,6
	d	96,3	88,2	83,5	71,2
	e	89,3	50,2	36,7	28,7

Av tabellen fremgår det at den stabiliserende virkning av de etter den krevede fremgangsmåte fremstilte høyrene salter er utpreget overfor prednisolon. Derimot utöver de etter den kjente teknikkens stilling fremstilte salter en avbyggende virkning av prednisolon, som er overordentlig sterk ved natrium-saltene.

Dessuten har de etter kjente fremgangsmåter fremstilte salter den ulempe at de - som vist - er urene og derfor ikke kan bli eksakt dosert.

Patentkrav

Frengangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme, stabile og høyrene salter av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid med formelen



hvor X står for en ekvivalent av en Ca- eller Mg-ion,

karakterisert ved at natriumsaltet av α -karboksykaproyl-N,N'-difenylhydrazid i oppløsning omsettes med salter med formelen



hvor X har den foran angitte betydning, og

Y betegner en anionisk rest,

eventuelt etterfulgt av ekstraksjon med et med vann ikke eller bare lite blandbart oppløsningsmiddel, hvorefter saltene isoleres ved opparbeidning av ekstraktene.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 109.161 (12q-13)