

ŘÁD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216526
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 05 03 80
(21) [PV 1530-80]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 03 79
(79 07932) Velká Británie

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/18
C 07 C 69/30
//A 61 K 31/22

(40) Zveřejněno 31 12 81

(45) Vydáno 15 12 84

(72)
Autor vynálezu

CHIGNAC MICHEL, SISTERON, GRAIN CLAUDE, VOLONNE, JAMMOT
FERNAND, SISTERON, PIGEROL CHARLES, SAINT-OUEN, EYMARD
PIERRE, FONTAINE, FERRANDES BERNARD, CLAIX (Francie)

(73)
Majitel patentu

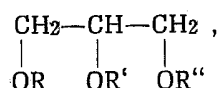
SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby esterů glycerolu

1

2

Estery glycerolu nebo jejich směsi obecného vzorce I,



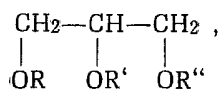
(I)

v němž R znamená di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionylový zbytek a R' a R'', které jsou různé, jednotlivě znamenají atom vodíku nebo di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionylový zbytek, přičemž R a R' nebo R a R'' jsou stejné, se podle vynálezu vyrábějí tak, že se 1 ekvivalent 1,3-dichlor-2-propanolu esterifikuje 2 ekvivalenty, s výhodou v nadbytku, soli alkalického kovu di-n-propyloctové kyseliny, di-n-propylmethoxyoctové kyseliny nebo di-n-propylpropionové kyseliny v N,N-dimethylformamidu jako rozpouštědel při teplotě 100 až 110 °C a po dobu 5 až 10 hodin, načež se získaná směs esterů podrobí rektifikaci a popřípadě se ze směsi oddělí dva diestery.

Uvedené estery nebo jejich směsi jsou užitečné pro léčení poruch centrálního nervového systému, a to zvláště konvulsivních stavů a záchvatů a poruch neuropsychiatrických.

Vynález se týká způsobu výroby nových esterů glycerolu s farmakologickým účinkem.

Farmakologicky účinné sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mohou být charakterizovány obecným vzorcem I,



(I)

v němž R znamená di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionový zbytek a R, a R'', které jsou různé, značí jednotlivě atom vodíku, nebo di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionový zbytek, přičemž R a R' nebo R a R'' jsou stejné.

Výhodné sloučeniny spadající do rozsahu uvedeného obecného vzorce I jsou takové sloučeniny, v nichž R znamená di-n-propylacetylový zbytek a R' a R'', které jsou různé, znamenají jednotlivě atom vodíku nebo di-n-propylacetylový zbytek.

Tyto sloučeniny odpovídají 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny a 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny.

Jak bude popsáno dále, bylo nalezeno, že zvláště účinné jsou vhodné směsi esterů výše uvedeného vzorce I.

Dále se tedy vynález týká způsobu přípravy směsí esterů glycerolu, například směsí 1,2-diesteru a di-n-propyloctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, směsí 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propylpropionové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propylpropionové kyseliny a směsí 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propylmethoxyoctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propylmethoxyoctové kyseliny.

Jak bude dále podrobněji popsáno, bylo zjištěno, že estery připravené způsobem podle vynálezu a jejich směsi mají biochemické a farmakologické vlastnosti, kterými jsou zvláště užitečné při léčení patologických stavů poruch centrálního nervového systému a poruch neuropsychiatrických.

Při podávání člověku je denní dávka s výhodou 10 mg/kg až 50 mg/kg účinné složky, připravené podle vynálezu.

Sloučeniny vzorce I je možno připravit esterifikací jednoho ekvivalentu 1,3-dichlor-2-propanolu dvěma ekvivalenty, s výhodou v nadbytku, soli alkalického kovu, s výhodou sodné soli di-n-propyloctové kyseliny, di-n-propylmethoxyoctové kyseliny nebo di-n-propylpropionové kyseliny v N,N-dimethylformamidu jako rozpouštědla při teplotě 100 až 110 °C a po dobu 5 až 10 hodin a následnou rektifikací takto získané směsi esterů, například destilací ve vysokém vakuu, molekulární centrifugací nebo plynovou chromatografií. Tímto postupem se vyrobí směs odpovídajících 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu ve výtěžku vyšším než 85 %.

Při výhodných reakčních podmínkách se směs těchto 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu získává reakcí 1,3-dichlor-2-propanolu s dvěma ekvivalenty di-n-propylacetátu sodného, di-n-propylmethoxyacetátu sodného nebo di-n-propylpropionátu sodného, s výhodou v nadbytku asi do 5 %, při teplotě 100 °C po dobu 8 hodin a následující rektifikací směsi takto získaných diesterů, například destilací ve vysokém vakuu, molekulární centrifugací nebo plynovou chromatografií. Vyrobí se tak směs 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu ve výtěžku asi 88 až 95 %.

Takto získané směsi se potom popřípadě mohou dělit konvenčními způsoby, například destilací ve vysokém vakuu, molekulární centrifugací nebo plynovou chromatografií, čímž se připraví žádané estery v čisté formě.

Sůl alkalického kovu pro výše uvedený postup je možno použít buď jako takovou v pevném stavu, nebo jako vodný roztok, připravený „in situ“ z di-n-propyloctové kyseliny, di-n-propylmethoxyoctové kyseliny nebo z di-n-propylpropionové kyseliny a z 50% vodného roztoku odpovídajícího hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného.

Je zřejmé, že při použití uvedeného vodného roztoku jako výchozí sloučeniny se do reakčního prostředí zavádí voda. Jestliže objem této vody nepřesahuje 5 % objemu N,N-dimethylformamidu, potom toto množství vody neovlivňuje výtěžek konečné směsi diesterů.

N,N-dimethylformamid se používá v množství 3- až 5krát vyšším, než je celkové množství reakčních složek ve shora uvedeném postupu, aniž je ovlivněn celkový výtěžek konečné směsi diesterů.

Kyseliny používané pro přípravu soli alkalického kovu potřebné pro způsob podle vynálezu, tj. di-n-propyloctová, di-n-propylmethoxyoctová a di-n-propylpropionová kyselina, jsou buď známé sloučeniny, nebo sloučeniny, které je možno připravit v souladu se známými postupy, například podle USA patentů č. 3 325 361 a č. 4 025 649.

Bylo pozorováno, že působením soli alkalického kovu, odvozené od di-n-propyloctové, di-n-propylmethoxyoctové nebo di-n-propylpropionové kyseliny, nevzniká očekávaný 1,3-diester, ale vlivem tepelného přesmyku směs 1,2- a 1,3-diesterů.

Mimo to bylo překvapivě nalezeno, že při přípravě směsí 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny vzniká směs uvedených 1,3- a 1,2-diesterů v poměru asi 1,43 až 1,54. Tato směs je označována dále jako „Směs A“ a obsahuje:

1-monoester glycerolu	≈ 1 %
1,2- a 1,3-diester glycerolu	≈ 98 %
1,2,3-triester glycerolu, di-n-propyloctovou kyselinu a 1,3-dichlor-2-propanol	≈ 1 %

Popsaný postup, zvláště pro přípravu směsí 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, přináší četné výhody, například v porovnání s jedním z nejjednodušších postupů, kterého je možno použít pro přípravu esterifikovaných derivátů glycerolu. Takovým postupem může být pouhá reakce glycerolu a chloridu kyseliny.

Při pracích souvisejících s vývojem vynálezu bylo použito tohoto postupu:

1 ekvivalent glycerolu se esterifikoval 2 ekvivalenty di-n-propyloctové kyseliny nebo 2 ekvivalenty jejího chloridu při teplotě -5 až $+10^{\circ}\text{C}$ v přítomnosti pyridinu jako akceptoru kyseliny. Následovala rektifikace směsi takto získaných esterů buď destilací ve vysokém vakuu, nebo molekulární centrifugací, nebo plynovou chromatografií. Vyrobita se směs esterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny ve výtěžku 73 až 74 %.

Tato směs obsahovala:

monoestery di-n-propyloctové kyseliny	$\leq 10 \%$
1,2- a 1,3-diestery di-n-propyloctové kyseliny	$\geq 88 \%$
1,2,3-triestery di-n-propyloctové kyseliny, di-n-propyloctovou kyselinu a glycerol	$\leq 2 \%$

Zmíněný postup však nevede, jako je tomu u způsobu podle vynálezu, ke směsi prakticky konstantního složení. Tuto směs není možno připravit reprodukovatelným způsobem, což je z komerčního hlediska faktor primárně důležitý. Kromě toho směs získaná výše uvedeným postupem má nízkou čistotu: množství monoesteru a triesteru může činit až do 10 % a popřípadě 2 %.

Proti tomu způsobem podle vynálezu se získává izolovaná konečná směs vysoké čistoty, zvláště v případě 1,2- a 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny. Surové produkty neobsahují žádný triester. Po pouhé jediné mžikové destilaci je celkový obsah diesterů ve směsi $\geq 98 \%$. Směs 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, získaná způsobem podle vynálezu, má velkou komerční hodnotu: snadno se vyrábí, výroba je snadno reprodukovatelná, v podstatě bez nečistot a je levná, protože se složky produktu nemusí dělit.

Kromě toho tato směs má farmakologické a farmakokinetické účinky prvořadého významu, jak je diskutováno dále.

Bylo nalezeno, že sloučeniny připravené podle vynálezu a jejich směsi mají cenné biochemické vlastnosti, zvláště vykazují významný kompetitivní inhibiční účinek vzhledem k účinku γ -aminobutyrové α -ketoglutarové transaminázy.

Estery připravené podle vynálezu vykazují také různě intenzivní cenné neurotropní a psychotropní vlastnosti. Vyznačují se zvláště antianoxickými, antikonvulzivními, anxiolytickými a antipsychotickými vlast-

nostmi. Estery připravené podle vynálezu mohou také působit jako regulátory centrálního nervového systému a jako činidla, která zvyšují účinky depresant centrálního nervového systému.

Tyto vlastnosti sloučenin připravených podle vynálezu, uvažovány jako celek, jsou užitečné pro léčení různých druhů centrálních neurologických poruch a poruch neuropsychiatrických.

Jako příklady takových neurologických poruch a poruch vyvolaných špatnou centrální neurologickou funkcí mohou být uvedeny tyto poruchy: křečovitě stavy a záchvaty, jako je například epilepsie, choreické stavy, jako je tanec sv. Víta, problémy týkající se paměti, rovnováhy a soustředění a také neurózy a psychózy různého původu.

Glycerolové deriváty, které jsou použitelné ve farmacii, jsou již známy. Je možno se zmínit o USA patentu č. 3 686 238, který popisuje glycerolové deriváty se zvýšenou a prodlouženou účinností při orálním podávání.

Některé z těchto glycerolových derivátů spočívají na glycerolu, jehož jedna hydroxylová skupina je substituována drogovou částí, přičemž jedna nebo obě zbývající hydroxylové skupiny jsou substituovány přírodní mastnou kyselinou s 8 až 24 atomy uhlíku.

Nyní bylo zcela neočekávaně nalezeno, že lze dosáhnout pomalého uvolňování drogové části z esteru výše uvedeného vzorce I, aniž je zapotřebí substituovat alespoň jednu hydroxylovou skupinu polyolu přírodní mastnou kyselinou.

Vynález nemohl být navržen ani odvozen ze znalostí dosud známých odborníkům. Sloučeniny připravené podle vynálezu představují pokrok vzhledem k esterům dosud známým v tom, že molekula esterů připravených podle vynálezu neobsahuje žádnou přírodní mastnou kyselinu. Odstranil se tedy jeden stupeň v syntéze, tj. substance jedné nebo dvou hydroxylových skupin glycerolu mastnou kyselinou. Sloučeniny připravené podle vynálezu mají proto jednodušší strukturu než sloučeniny známé z dosavadního stavu techniky.

Acylový zbytek mastné kyseliny v molekule esterů podle USA patentu č. 3 686 238 nemá tedy žádné zvláštní výhody. Zdá se, že tento acylový zbytek má pouze roli vehikula spolu s glycerolem nesoucím drogovou část.

Je třeba si dále uvědomit fakt, že žádná drogová část popsaná ve shora citovaném USA patentu neodpovídá di-n-propyloctové, di-n-propylmethoxyoctové nebo di-n-propylpropionové kyselině.

Navíc není v USA patentu č. 3 686 238 uveden žádný důkaz výroby a užitečnosti derivátů podle tohoto patentu, zatímco tento patent obecně pokrývá tisíce sloučenin.

Hydrolýzou, jak u zvířat, tak u lidí, esterů připravených podle vynálezu se tedy uvolňuje glycerol a di-n-propyloctová, di-n-

-propylmethoxyoctová nebo di-n-propylpropionová kyselina.

Jako výsledek této hydrolýzy bylo pozorováno, že sloučeniny připravené podle vynálezu je možno považovat za formu, která pomalu uvolňuje příslušné kyseliny a tím se dosáhne dlouhotrvající terapeutické hladiny u zvířat a/nebo u lidí.

Tyto kyseliny jsou ve skutečnosti farmakologickou částí ve sloučeninách připravených podle vynálezu.

Di-n-propyloctová kyselina, di-n-propylpropionová kyselina a jejich deriváty jsou již známá neurotropní a psychotropní činidla, která byla publikována například ve výše citovaných USA patentech č. 3 325 361 a č. 4 025 649.

Bylo nalezeno, že estery připravené podle vynálezu jsou cennější než výchozí kyselina vzhledem k toxicitě.

Bylo zjištěno, že estery, které jsou podle vynálezu zvláště užitečné při léčení centrálních neurologických poruch, zejména epilepsie, jsou ty estery, jejichž acylový zbytek R, R' nebo R'' v obecném vzorci I znamená di-n-propylacetylový zbytek.

Bylo nalezeno, že u lidí je zvláště cenný

1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny a 1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny spolu se shora popsanou směsí těchto diesterů glycerolu (Směs A).

I. Farmakologické studie

Dále jsou uvedeny výsledky pokusů s di-n-propylacetylovými deriváty, při kterých se stanoví jejich antikonvulzivní působení.

Chronická epilepsie vyvolaná kobaltem

Tato zkouška se provádí ve srovnání se sodnou solí di-n-propyloctové kyseliny. Skupině krys byly po dobu 14 dnů podávány buď dvakrát denně (ráno a večer) intraperitoneální dávky 200 mg/kg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny, nebo jedna (večer) intraperitoneální dávka 400 mg/kg směsi 1,2- a 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (Směs A).

Elektroencefalografické záznamy byly prováděny každý den ráno ve srovnání s kontrolními zvířaty. Výsledky jsou uvedeny v tabulce:

	kontroly	dipropylacetát sodný	směs diglyceridů
počet krys s alespoň jedním záchvatem	7/7	3/4	0/2
počet záchvatů mezi 7. a 14. dnem	3,57	1,25	0

II. Farmakokinetická studie

Farmakokinetické studie prováděné s di-estery připravenými způsobem podle vynálezu, výše uvedeného obecného vzorce I, v němž R a R' nebo R'' znamenají di-n-propylacetylovou skupinu, ukázaly, že tyto sloučeniny vykazují zcela překvapivé rozdíly ve srovnání s triesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny.

Posledně jmenovaná sloučenina je známá sloučenina, kterou popsali Meijer a Meinardi v článku „Clinical and Pharmacological aspects of sodium valproate (Epilim) in the treatment of epilepsy“, str. 71 až 74 (Proceedings of a Symposium held at Nottingham University, 23. až 24. 9. 1975). Tento triester byl označen jako „pozoruhodně užitečná sloučenina, která má všechny vlastnosti očekávané od pomalu se uvolňujícího preparátu“.

J. W. A. Meijer a R. Kalff na symposiu BETHEL (1974, Německá spolková republika, „Antiepileptic Drugs“, str. 222 až 228, Schneider, Heidelberg) došli také k závěru, že triester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny může působit jako pomalu se uvolňující forma di-n-propyloctové kyseliny. Prokázali, že při orálním podání člověku dávky 600 mg triesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, odpovídající asi 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ kyseliny di-n-propyloctové, se dosáhne maximální hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi 8 hodin po podání.

Triester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny však nemůže být cenným terapeutickým činidlem, protože s ním dosažené průměrné hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi jsou v rozmezí 10 až 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, tj. z terapeutického hlediska jsou příliš nízké.

V rámci této studie v souvislosti s vynálezem byly prováděny zkoušky s triesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny.

Tyto zkoušky, při nichž se krysám podávalo orálně 600 mg/kg zkoumaného triesteru, ukázaly, že di-n-propyloctová kyselina se v krvi neobjevila do 150 minut po podání a že maximální hladina této kyseliny v krvi nepřesáhla 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Špatná biologická užitelnost tohoto triglyceridu je pravděpodobně způsobena neuspokojivým metabolismem tohoto produktu na glycerol a di-n-propyloctovou kyselinu.

Z těchto výsledků je zřejmé, že triester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny nemá žádnou hodnotu jako činidlo s pomalým uvolňováním di-n-propyloctové kyseliny, navzdory faktu, že tento triester je v literatuře popsán jako forma pomalu uvolňující di-n-propyloctovou kyselinu.

Při farmakokinetických zkouškách na zvířatech bylo objeveno, že 1-ester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, 1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny a 1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny mají potřebné vlastnosti umožňující, aby se di-n-propyloctová kyselina uvolňovala v organismu zvířete nízkou rychlostí.

Tato kyselina, která je známa jako valproová kyselina, a její soli jsou jedním z nejlepších dnes známých antiepileptických činidel a pro tyto účely jsou ve velkém rozsahu k dispozici na trhu.

Avšak zcela překvapivě a neočekávaně bylo nalezeno, že z esterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny pouze diestery, zejména 1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny a 1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, mohou zajistit pomalé uvolňování di-n-propyloctové kyseliny v lidském těle v takovém stupni, kterým lze dosáhnout terapeutické hladiny této kyseliny v krvi.

Hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi po orálním podání 950 mg triesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny byly u lidí ve skutečnosti příliš nízké a ve všech případech byla získána maximální hladina v krvi nižší než 20 $\mu\text{g/ml}$, zatímco terapeutické hladiny této kyseliny v krvi, které jsou požadovány, jsou v rozmezí 50 až 100 $\mu\text{g/ml}$, tj. asi 300 až 600 $\mu\text{mol/l}$.

Tento závěr je v souladu se shora citovanými výsledky, které našli J. W. A. Meijer a R. Kalff.

Špatná biologická použitelnost tohoto triglyceridu je pravděpodobně způsobena nespokojivým metabolismem této sloučeniny, stejně jako tomu bylo u zvířat.

Co se týče 1-ester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, bylo srovnávacími zkouškami nalezeno, že metabolismus vedoucí ke glycerolu a di-n-propyloctové kyselině je příliš rychlý.

Výsledky, které byly zjištěny při farmakokinetických studiích esterů připravených podle vynálezu, budou objasněny následujícím popisem s odkazem na obr. 1, 2, 3 a 4 připojených výkresů.

A. Farmakokinetická studie na zvířatech

První série výkresů reprezentuje hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi (vynesené v grafech na ose Y) v závislosti na čase (v hodinách — vyneseno v grafech na ose X). Tato kyselina se uvolňuje buď ze své soli, nebo z esteru připraveného podle vynálezu.

Obr. 1 udává hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi (mg/l), pocházející z:

a) krysám podané orální dávky 600 mg/kg , a to buď 1-esteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (křivka 1), nebo 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (křivka 2),

nebo 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (křivka 3) a

b) krysám podané intravenózní dávky 200 mg/kg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny (křivka 4).

Křivky ukazují, že u zvířat 1-ester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny při meta-

bolismu na di-n-propyloctovou kyselinu odolává rychlému odstraňování této kyseliny a udržuje vysokou hladinu této kyseliny v krvi.

Farmakokinetické chování těchto dvou di-esterů je velmi podobné. Hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi pocházející z těchto esterů jsou velmi podobné tomu, co bylo nalezeno mezi 2. a 24. hodinou po injekčním podání di-n-propylacetátu sodného.

B. Farmakokinetická studie na člověku

Obr. 2 udává hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi (v $\mu\text{mol/l}$) pocházející z:

a) orální dávky 600 mg 1-esteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (křivka 1),

b) orální dávky 476 mg 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (křivka 2) a

c) orální dávky 460 mg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny (křivka 3).

Výsledky ukazují, že hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi, v případě, kdy di-n-propyloctová kyselina pochází z metabolismu 1-esteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, jsou velmi blízké hladinám získaným po podání sodné soli di-n-propyloctové kyseliny (460 mg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny je, pokud jde o množství di-n-propylacetylového aniontu, ekvivalentní 600 mg 1-esteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny).

Orální podávání 600 mg 1-esteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny neznamena žádnou výhodu ve srovnání se 460 mg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny.

Tyto výsledky ukazují, že uvedený mono-ester není vůbec schopen indukovat pomalé uvolňování di-n-propyloctové kyseliny v krvi.

Obr. 3 udává hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi (v $\mu\text{mol/l}$) pocházející z orálního podávání 1000 mg 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny každých 24 hodin po dobu 4 dnů.

Výsledky ukazují, že hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi se pohybují asi od 300 do 550 $\mu\text{mol/l}$ (50 až 90 g/ml).

Tento výsledek dokazuje, že pouhé jedno orální podávání tohoto 1,2-diesteru každých 24 hodin je schopno udržovat terapeutické hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi. Tohoto stavu není možno dosáhnout třemi každodenními dávkami (orálně) sodné soli di-n-propyloctové kyseliny po 400 mg .

Velmi podobné výsledky byly získány u lidí s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny. Zdá se, že tato sloučenina má dokonce vyšší biologickou upotřebitelnost než odpovídající 1,2-diester.

Obr. 4 udává hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi (v $\mu\text{mol/l}$) pocházející z:

a) orální dávky 1000 mg směsi 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (směs A) (křivky 1 až 5) a

b) orální dávky 1000 mg sodné soli di-n-propyloctové kyseliny (křivka 6).

Výsledky ukazují, že kinetiku uvolňování

di-n-propyloctové kyseliny z výše uvedené směsi jsou velmi podobné výsledkům získaným se samotným 1,2-diesterem nebo se samotným 1,3-diesterem. Zřetelný poločas uvolňování di-n-propyloctové kyseliny z této směsi je 20 hodin 20 minut, zatímco poločas uvolňování di-n-propyloctové kyseliny po orálním podání její sodné soli je 11 hodin 35 minut.

Ze souhrnných výsledků shora uvedených pokusů na člověku lze vyvodit, že 1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, 1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny a směs esterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny, jak byly výše definovány, vykazují značné výhody, které je možno shrnout takto:

— lze se vyhnout vysokým hladinám di-n-propyloctové kyseliny v krvi, které se objevují 30 minut až 1 hodinu po orálním podání 300 až 500 mg sodné soli kyseliny di-n-propyloctové a které vyvolávají nežádoucí vedlejší účinky, jako jsou závratě,

— dávkování je snadnější, protože jedna jednotlivá denní dávka, tj. asi 500 mg/25 kg tělesné hmotnosti/24 hodin, poskytuje od čtvrtého dne po prvním podání konstantní terapeutické hladiny di-n-propyloctové kyseliny v krvi, které se pohybují od 50 do 100 $\mu\text{g/ml}$. Této výhody není možno dosáhnout několika denními dávkami sodné soli di-n-propyloctové kyseliny tak, jak je tato dnes komerčně dostupná, dokonce ani tehdy, jestliže se tato sůl podává ve známé galenické, pomalu se uvolňující formě,

— terapeutická ochrana je lepší, protože hladina di-n-propyloctové kyseliny v krvi je stabilnější.

Dále bylo demonstrováno, že sloučeniny připravené podle vynálezu mají mimořádně nízkou toxicitu.

Výsledky testů akutní toxicity, získané se sloučeninami připravenými podle vynálezu, jsou uváděny dále:

a) 1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny

LD₀ u krys orální cestou: > 5000 mg/kg,

LD₀ u krys intraperitoneální cestou:

> 2000 mg/kg.

Podobné výsledky byly získány u myši.

b) Směs 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (směs A)

LD₀ u krys orální cestou: > 5000 mg/kg,

LD₅₀ u krys intraperitoneální cestou:

2368 mg/kg,

LD₅₀ u myši orální cestou: 5597 mg/kg a

LD₅₀ u myši intraperitoneální cestou:

1920 mg/kg.

Pro srovnání: LD₅₀ sodné soli di-n-propyloctové kyseliny orální cestou u krys a myši je 1530 mg/kg, popřípadě 1700 mg/kg.

Pro terapeutické použití se sloučeniny připravené podle vynálezu podávají normálně ve formě farmaceutických nebo veterinárních prostředků v jednotkových dávkách odpovídajících požadovanému způsobu podá-

vání. Prostředek obsahuje jako podstatnou účinnou složku alespoň jednu sloučeninu připravenou podle vynálezu a farmaceutický nosič nebo excipient.

Prostředek pro orální podávání se může používat ve formě například tvrdých nebo měkkých želatinových tobolek, vodných emulzí, k pití připravených ampulí a mikrotobolek.

Prostředek pro orální podávání se může možno používat ve formě roztoku nebo suspenze.

Jednotková dávka prostředku pro porální podávání může obsahovat od 50 do 600 mg účinné složky v jedné dávce.

Terapeutický prostředek se vyrábí tak, že se spojí alespoň jeden ester polyolu připraveného podle vynálezu s alespoň jedním vhodným nosičem nebo excipientem, například želatinou, glycerolem, sodnou solí ethylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny, sodnou solí propylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny a kyslíčkem titaničitým.

Dále uvedené příklady provedení ilustrují výrobu esterů glycerolu podle vynálezu a terapeutický prostředek, který obsahuje uvedené estery.

Příklad 1

Výroba směsi 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny („směs A“)

Dvoulitrová baňka opatřená zpětným chladičem se naplní 893 g (900 ml) N,N-dimethylformamidu, 77,4 g (0,6 molu) 1,3-dichlor-2-propanolu a 206,4 g (1,24 molu + 3 %) sodné soli di-n-propyloctové kyseliny. Reakční směs se pod dusíkovou atmosférou a za energického míchání zahřívá až na 100° Celsia a při této teplotě se udržuje po dobu 8 hodin. Za sníženého tlaku (asi 2,7 kPa) se oddestiluje maximální množství rozpouštědla a 893 g destilátu se izoluje. K získanému zbytku (asi 350 g) se potom přidá 300 g destilované vody a 537 g (620 ml) toluenu. Organická fáze se postupně promyje 300 g destilované vody, roztokem 30 g uhličitanu sodného ve 400 g destilované vody a konečně tolika porcemi po 300 g destilované vody, kolik je zapotřebí k promytí do neutrální reakce. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo za sníženého tlaku odstraní na rotačním odpařováku. Získá se surová směs konečných produktů (asi 201 g, asi 97,3 %). Tato směs se rektifikuje za vysokého vakua a izolují se frakce s teplotou varu 152 °C při tlaku 27 Pa.

Tímto způsobem se vyrobí směs 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny („směs A“) ve formě bezbarvé kapaliny s $n_D^{20} = 1,4476$.

Složení „směsi A“:

$$\frac{\text{1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny}}{\text{1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny}} = 1,54,$$

1-ester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny: asi 1 %,
 triester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny: nedetegováno (méně než 0,5 %),
 1,3-dichlor-2-propanol: 0,002 %.

Infračervené spektrum (film):

OH silný při 3480 cm⁻¹,
 CH₃, CH₂, CH při 2960 cm⁻¹ (S),
 C=O ester při 1740 cm⁻¹ (S)
 1720 cm⁻¹ (s) a
 C—O ester při 1170 cm⁻¹ (S).

Postupuje-li se stejným výše uvedeným způsobem, vyrobí se tyto směsi diesterů:

Směs 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propylpropionové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propylpropionové kyseliny:

Esterifikace teplota (°C)	dobu (h)	Nadbytek sodné soli di-n-propyloctové kyseliny (v %)	Dimethylformamid : vodě	Výtěžek (v %)
110	9	—	bez vody	88,8
100	8	5*	bez vody	93,9
100	5	—	asi 95 : 5	90,7
100	7	—	asi 95 : 5	94

* Dimethylformamid se používá v množství 5krát vyšším, než je celkové množství všech reakčních složek.

Ze směsi 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny (směs A) byly odděleny jednotlivé diestery s těmito charakteristikami:

a) 1,2-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny:

$$n_D^{20} = 1,447.$$

Infračervené spektrum (film):

OH silný při 3500 cm⁻¹,
 CH₃, CH₂ při 2995 cm⁻¹ (S),
 2980 cm⁻¹ (S),
 2880 cm⁻¹ (S),
 CO ester při 1745 cm⁻¹ (S),
 1170 cm⁻¹ (S).

b) 1,3-diester glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny:

$$n_D^{20} = 1,4472.$$

Teplota varu 172 až 180 °C při 54 Pa,
 $n_D^{23} = 1,4567$.

Infračervené spektrum (film):

OH při 3480 cm⁻¹ (m),
 C=O při 1740 cm⁻¹ (S),
 C—O při 1170 cm⁻¹ (m).

Směs 1,2-diesteru glycerolu a di-n-propylmethoxyoctové kyseliny s 1,3-diesterem glycerolu a di-n-propylmethoxyoctové kyseliny:
 $n_D^{14} = 1,4556$.

Infračervené spektrum (film):

OH při 3480 cm⁻¹ (m),
 C=O při 1755 cm⁻¹ (S),
 COO při 1100 až 1200 cm⁻¹ (m).

Další operace pro výrobu směsi 1,2- a 1,3-diesterů glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny se provádějí podle výše uvedeného postupu, přičemž se respektují tyto pracovní podmínky:

Infračervené spektrum:

OH silný při 3500 cm⁻¹,
 CH₃, CH₂ při 2980 cm⁻¹ (S),
 2950 cm⁻¹ (S),
 2890 cm⁻¹ (S),
 CO ester při 1740 cm⁻¹ (S).

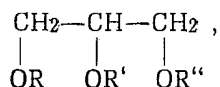
Příklad 2

Známými farmaceutickými technikami byly připraveny měkké želatinové tobolky, obsahující tyto složky:

Složky	mg
Směs 1,2-diesteru a 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny („směs A“)	500
želatina	212
glycerol	83
ethylester p-hydroxybenzoové kyseliny (sodná sůl)	4
propylester p-hydroxybenzoové kyseliny (sodná sůl)	2
kysličník titaničitý	4,4

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby esterů glycerolu nebo jejich směsí obecného vzorce I,



(I)

v němž R znamená di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionylový zbytek a R' a R'', které jsou různé, jednotlivě znamenají atom vodíku nebo di-n-propylacetylový, di-n-propylmethoxyacetylový nebo di-n-propylpropionylový zbytek, přičemž R a R' nebo R a R'' jsou stejné, vyznačující se tím, že se 1 ekvivalent 1,3-dichlor-2-propanolu esterifikuje 2 ekvivalenty, s výhodou v nadbytku, soli alkalického kovu di-n-propyloctové kyseliny, di-n-propylmethoxyoctové kyseliny nebo di-n-propylpropionové kyseliny v N,N-dimethylformamidu jako rozpouštědla při teplotě 100 až 110 °C a po dobu 5 až 10 hodin, načež se získaná směs esterů podrobí rektifikaci a popřípadě se ze směsi oddělí dva diestery.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě esterů glycerolu obecného vzorce I, v němž R a R' nebo R a R'' znamenají jednotlivě di-n-propylacetylový zbytek, vyznačující se tím, že se k esterifikaci použije soli alkalického kovu di-n-propyloctové kyseliny.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k esterifikaci jako soli alkalického kovu uvedených kyselin použije sodné soli.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k esterifikaci použije soli alkalického kovu uvedených kyselin v přebytku do 5 %.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se esterifikace provádí při teplotě 100 °C.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se esterifikace provádí po dobu 8 hodin.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě směsí 1,3-diesteru glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny s 1,2-diesterem glycerolu a di-n-propyloctové kyseliny v poměru 1,43 až 1,54, vyznačující se tím, že se 1 ekvivalent 1,3-dichlor-2-propanolu esterifikuje 2 ekvivalenty, s výhodou v nadbytku, soli alkalického kovu di-n-propyloctové kyseliny v N,N-dimethylformamidu jako rozpouštědla při teplotě v rozmezí 100 až 110 °C a po dobu 5 až 10 hodin, načež se směs takto získaných esterů rektifikuje.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se esterifikace provádí se sodnou solí uvedené kyseliny při teplotě 100 °C a po dobu 8 hodin.

4 listy výkresů

