

Warszawa, 25 maja 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



Cof d 7/28

2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 21376.

Kl. 12 q, 32/21.

Firma E. Merck
(Darmstadt, Niemcy).

Sposób wytwarzania soli amino-alkoholi aromatycznych.

Zgłoszono 12 lipca 1934 r.

Udzielono 12 kwietnia 1935 r.

Pierwszeństwo: 22 września 1933 r. (Niemcy).

Znane zasady szeregu efedryny obok cen-
nych właściwości leczniczych (wzmoczenia
głębokości oddechu, zwiększenia ciśnienia
krwi) wykazują, jako niepożądane działanie
uboczne, działanie pobudzające, które przy
większych dawkach potęguje się aż do po-
wodowania skurczów kloniczno-tonicznych.

Wykryto, że związki zasad szeregu efe-
dryny z kwasem kumaryno - 3 - karbono-
wym nie wykazują niepożądanych zjawisk
ubocznych w tak wyraźnym stopniu. O fizjo-
logicznem działaniu kwasu kumaryno - 3 -
karbonowego nie wiadano dotychczas. W
żaden sposób więc nie można było przewi-
dzieć, że związki, wytworzone według wy-
nalazku niniejszego, poza wzmocnieniem głę-

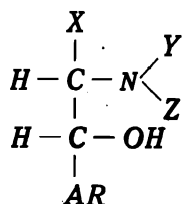
bokości oddechu, zamiast podniecenia spo-
wodują uspokojenie, które przy większych
dawkach wzmacnia się aż do bezruchu i lek-
kiego odurzenia.

Jest rzeczą godną uwagi, że np. związek
racemicznej trans-efedryny z kwasem ku-
maryno - karbonowym jest skuteczny w
znacznie mniejszych dawkach, niż racemicz-
na trans-efedryna. Również „terapeutyczny
zakres”, t. j. stosunek dawki śmiertelnej do
skutecznej dawki granicznej, która przy uży-
ciu związku, wytworzonego według wynalazku,
powoduje głębokie oddychanie i lek-
kie odurzenie, a przy użyciu racemicznej
trans-efedryny — oddychanie pogłębione z
lekkimi stanami podniecenia, jest w odnie-

sieniu do związku według wynalazku większy, a więc korzystniejszy, niż w odniesieniu do znanej racemicznej trans-efedryny. Podczas farmakologicznego badania, przeprowadzonego na myszach, znaleziono wartości następujące:

Sposób podawania	Dawka skuteczna	Dawka śmiertelna
	Sól kwasu kumaryno-karbonowego i racemicznej trans-efedryny	
Dożylnie	0,01 mg/g	0,05 mg/g
podskórnie	0,025 „	0,1 „
doustnie	0,025 „	0,25 „
	Racemiczna trans-efedryna	
Dożylnie	0,1 mg/g	0,175 mg/g
podskórnie	0,5 „	1,0 „
doustnie	1,0 „	1,5 „

Wytwarzanie związków według wynalazku niniejszego skutecznia się znanymi sposobami wytwarzania soli z kwasu kumaryno - 3 - karbonowego i zasad o działaniu sympato - mimetycznym, np. przez zetknięcie składników w roztworze i wykrystalizowanie, przez stapianie albo przez podwójną wymianę w roztworze między solami kwasu kumaryno - 3 - karbonowego a solami zasad efedrynowych. W myśl wynalazku wyrażenia „zasady typu efedryny”, jej homologi i pochodne oznaczają związki o działaniu sympato - mimetycznym o wzorze:



w którym AR oznacza fenyl albo podstawiony fenyl, X, Y i Z oznaczają wodór albo alkyl.

Przykład I. 190 części wagowych kwasu kumaryno - 3 - karbonowego rozpuszcza się

w 3600 częściach objętościowych acetonu i 165 części wagowych racemicznej trans-efedryny rozpuszcza się w 1650 objętościach acetonu. Oba roztwory jeszcze gorące łączy się i razem utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu ½ godz. Już podczas gotowania zaczyna się wydzielać sól, którą po ostygnięciu odsącza się i przemycza ochłodzonym acetonem. Przez przekrystalizowanie z wody otrzymuje się 297 części wagowych czystej soli: kumaryno - 3 - karbonianu efedryny w postaci pięknych kryształów o punkcie topnienia 196°C.

Przykład II. 825 części wagowych l - efedryny i 950 części wagowych kwasu kumaryno - 3 - karbonowego miało się proszkuje i doskonale rozciera. Wytworzoną mieszaninę stapia się ostrożnie w kąpeli olejowej w temperaturze mniej więcej 140°C. Ostudzony stop rozpuszcza się w małej ilości alkoholu; z tego roztworu wytrąca się sól: kumaryno - 3 - karbonian l - efedryny przez dodanie potrójnej objętości eteru i wreszcie przekrystalizowuje z acetonu. W ten sposób otrzymuje się związek w postaci bezbarwnych igieł, które po dobrym wysuszeniu topnieją w temperaturze 136—137°C. W 100 częściach wagowych wody o temperaturze 20°C rozpuszcza się 8,29 części wagowych soli.

Przykład III. Dodaje się do siebie ciepłe roztwory 21 części wagowych l - nor - efedryny w 250 częściach objętościowych acetonu i 26,4 części wagowych kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w 560 częściach objętościowych acetonu. Już podczas dodawania jednego roztworu do drugiego wydziela się papka krystaliczna. Mieszaninę reakcyjną gotuje się następnie przez czas krótki pod chłodnicą zwrotną. Krystalizat, wyosobniony po ostygnięciu, przekrystalizowuje się z alkoholu. Otrzymuje się kumaryno - 3 - karbonian l - nor - efedryny w postaci cienkich bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 184°C.

Przykład IV. Roztwór, zawierający 11 części wagowych l - p - amino - fenylu - 2 -

metylo - amino - propanolu w 100 częściach objętościowych acetonu, dodaje się do roztworu, zawierającego 11,6 części wagowych kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w 270 częściach objętościowych acetonu; reakcja przebiega z wydzielaniem się ciepła. Bezpośrednio potem rozpoczyna się krystalizacja wytworzonej soli, którą po ostudzeniu wyosabia się i przekrystalizowuje z metanolu. W ten sposób otrzymuje się 16 części wagowych soli: kumaryno - 3 - karbonianu 1 - p - aminofenylo - 2 - metyloamino - propanolu w postaci blaszek o punkcie topnienia 182°C.

Przykład V. 380 części wagowych kwasu kumaryno-3-karbonowego rozpuszcza się w dużym nadmiarze acetonu. Do powstałego roztworu, ogrzanego do 40°C, stale mieszając, dodaje się bardzo małymi porcjami 366 części wagowych zasady 1 - adrenaliny. Po skończonem dodawaniu tego związku mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny i powoli podnosi temperaturę do 50°C. Wreszcie naczynie reakcyjne mocno się zamyka i pozostawia w spokoju na 24 godz w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się niezmienną adrenalinę i przemywa acetonem. Z zagęszczonego przesączu otrzymuje się żadaną sól: kumaryno - 3 - karbonian 1 - adrenaliny o punkcie topnienia 162 — 163°C.

Przykład VI. 54 części wagowych 1-p-

oksy-fenylo-2-metylo-amino-etano-1-olu zalewa się 40000 częściami objętościowemi gorącego chloroformu. Po dodaniu roztworu 38,8 części wagowych kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w 10000 częściach objętościowych chloroformu ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do wrzenia w ciągu ½ godz pod chłodnicą zwrotną. Większą część całkowitej ilości rozpuszczalnika oddestylowuje się, a resztę jego usuwa się w próżni. Pozostałość krystalizuje się z małej ilości alkoholu. Otrzymuje się w ten sposób 60 części wagowych soli: kumaryno-3-karbonianu 1-p-oksy-fenylo-2-metylo-amino-etano-1-olu w postaci pryzmatów o punkcie topnienia 192°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania soli aromatycznych amino - alkoholi, znamienny tem, że zasady szeregu efedryny o wzorze $Ar \cdot CH(OH) \cdot CH(X) \cdot N < \begin{smallmatrix} Y \\ Z \end{smallmatrix}$ (w którym Ar oznacza fenyl albo fenyl podstawiony, X, Y, Z — wódór albo alkyl) stapia się albo ogrzewa w roztworze z kwasem kumaryno-3-karbonowym względnie jego solami.

Firma E. Merck.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.