

dyżurny
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 558

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 19.II.1969 (P 131 842)

Pierwszeństwo: 21.II.1968 Węgry

MKP C07d 49/32

Opublikowano: 15.XII.1973

Współtwórcy wynalazku: János Császár, László Tardos, László Nizsalovszky

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszeres Vegyészeti Termékek Gyára RT,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej hydantoiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej pochodnej hydantoiny, w postaci dwuwodzianu tróchloroacetyloaldehydu-5,5-dwumetylohydantoiny, stanowiącego cenny środek nasenny.

Wiadomo jest, że wodzian chloralu, to jest dwuwodzian tróchloroacetyloaldehydu nie jest odpowiedni jako środek nasenny, ponieważ wykazuje nieprzyjemny zapach i smak, jak i działanie uboczne przejawiające się w dolegliwościach żołądkowych.

Z powyższych względów, związek ten wycofany z farmakopei stosowano dotychczas w postaci pochodnych betainy, phenozonu lub acetyloglicynoamidu (patrz opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3028420 jak i opis patentowy NRF DAS nr 1242642).

Celem wynalazku było wytworzenie związku chemicznego o działaniu nasennym, ale pozbawionego wyżej wymienionych ujemnych wad wodzianu chloralu, ale charakteryzującego się szerszym zakresem działania, jak działanie uspokajające, w odróżnieniu od dotychczas stosowanych wyżej wymienionych pochodnych betainy, phenozanu lub acetyloglicyny.

Cel ten osiągnięto przez wytworzenie nowej pochodnej hydantoiny sposobem według wynalazku.

Sposobem według wynalazku nową pochodną hydantoiny to jest dwuwodzian tróchloroacetyloaldehydu-5,5-dwumetylohydantoiny wytwarza się przez reakcję 5,5-dwumetylohydantoiny z wodzianem chloralu, użytych w stosunku molowym odpowiednio, jak 1 : 2,0–2,5.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku wodnym przy wprowadzaniu 5,5-dwumetylohydantoiny w postaci zawiesiny w wodzie do wodnego roztworu wodzianu chloralu,

2

w temperaturze otoczenia. Mieszanie poreakcyjną chłodzi się, wydzielony produkt wyodrębnia, a następnie krystalizuje i otrzymuje związek o ciężarze cząsteczkowym 293,5 i o temperaturze topnienia 75–78°C, charakteryzujący się rozpuszczalnością rzędu 1,0 g w 5 ml wody w temperaturze 18°C.

Nowy związek otrzymany sposobem według wynalazku można stosować w postaci tabletek, drażetek, drażetek rozpuszczających się w jelicie, kapsulek, roztworów, mieszanin sproszkowanych lub sterylnych roztworów do zastrzyków, razem ze znanymi substancjami dodatkowymi.

Jako odpowiednią dawkę dzienną dla dorosłych stosuje się 500 mg, z tym, że w przypadku stosowania tego związku – jako środka uspokajającego dawka wynosi 200–250 mg.

LD₅₀ nowego związku przy dawce dożylniej wynosi 1060 mg/kg, a przy dawce doustnej 2100 mg/kg. Nie stwierdzono chronicznej toksyczności u szczurów po 3 miesięcznym podawaniu dawek 300 mg/kg, jak również nie stwierdzono ani zahamowania działania krwiotwórczego, ani uszkodzenia wątroby.

Poniżej w tablicy podano właściwości nasenne dla poszczególnych gatunków zwierząt.

Przeprowadzone próby kumulacji wykazały, że działanie usypiające związku nie podlega kumulacji.

Terapeutyczny wskaźnik dla myszy ED₅₀/LD₅₀ = 0,2.

Sposób według wynalazku wyjaśnia niżej podany przykład.

T a b l i c a

ED ₅₀ mg/kg	Sposób podania związku	Gatunek zwierzęcia
555	per os	mysz
480	per os	szczur
520	domięśniowo	mysz
570	domięśniowo	szczur

Przykład. 320 g (2,5 M) sproszkowanej 5,5-dwumetylohydantoiny rozpuszczono w 1 ml wody, po czym do uzyskanego roztworu, mieszając, wkroplono roztwór 950 g (6,42 M) świeżo destylowanego chloralu w 625 ml wody. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze 20–25°C, po czym ochłodzono do temperatury 0 do 3°C i mieszano dalej w tej temperaturze w ciągu 3 godzin. Wytrącone kryształy odsączono, przemyto 50 ml benzenu i suszono w temperaturze 20°C albo pod obniżonym ciśnie-

niem aż do zawartości 6,5–8,5% wody. Otrzymano 550 g dwuwodzianu tróchloroacetyloaldehydo-5,5-dwumetylohydantoiny w przeliczeniu na dwumetylohydantoinę co odpowiada 75% wydajności.

5 Czystość produktu: 92,0–98,0% (określona metodą miareczkową na zawartość chloralu), temperatura topnienia 73–78°C.

Zastrzeżenia patentowe

10 1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej hydantoiny, w postaci dwuwodzianu tróchloroacetyloaldehydu-5,5-dwumetylohydantoiny, znamienny tym, że reakcji poddaje się 5,5-dwumetylohydantoinę z wodzianem chloralu, użytych w stosunku molowym odpowiednio jak 1 : 2,0–2,5.

15 2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym przy wprowadzaniu 5,5-dwumetylohydantoiny w postaci wodnej do wodnego roztworu wodzianu chloralu.