

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53228

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 11

Zgłoszono: 23.I.1965 (P 107 102)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 41/08

Opublikowano: 11.IV.1967

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych soli kwasu embonowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych soli kwasu embonowego z pochodnymi azepiny, posiadających wartościowe właściwości farmakologiczne.

Stosowane w medycynie jako środki przeciwdepresyjne zasady takie jak 5-(3-dwumetyloaminopropyl)-10,11-5H-dwubenzofazepina, 5-(3-metyloaminopropyl)-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzofazepina, azepin-5-ylo/-propyl-1-/2-hydroksyetylo/-piperazyna jak również ich łatwo rozpuszczalne w wodzie sole sporządzano dotychczas w postaci drażetek lub roztworów iniekcyjnych.

Stwierdzono, że wymienione wyżej zasady lub ich łatwo rozpuszczalne w wodzie sole można przez reakcję z kwasem 2,2'-dihydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowym lub z łatwo rozpuszczalną solą tego kwasu, przeprowadzić w trudniej rozpuszczalne sole. Te sole kwasu embonowego, nazywane embonianami lub pamianami (kwas embonowy lub kwas pamowy, stanowią nazwę kwasu 2,2'-dihydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego) są bez zapachu i bez smaku i nie wykazują lokalnego działania znieczulającego. Można je w szczególności stosować w postaci tabletek, proszków, zawieszin, syropów, kapsulek jak i w postaci roztworów do zastrzyków, przy czym dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie.

Szczególne zalety soli wytwarzanych sposobem według wynalazku polegają na ich niskiej tok-

2

syczności, wysokim stopniu działania i długo utrzymującym się wysokim poziomem w plazmie i surowicy ustroju oraz na ich znacznej trwałości.

Według wynalazku nowe sole wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a R oznacza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ lub X oznacza $-\text{CH}=\text{CH}-$, a R oznacza grupę o wzorze 2 lub soli tego związku z kwasem 2,2'-dihydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowym lub z solą tego kwasu. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku z wody lub w mieszaninie wody i mieszanego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, aceton, dioksan, dwumetyloformamid, glikol propylenowy, cellosolve. Kwas 2,2'-dihydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowy można stosować w stanie wolnym lub w postaci rozpuszczalnej soli, zwłaszcza soli metalu alkalicznego, na przykład soli sodowej. Zasady wprowadza się do reakcji wprost lub w postaci łatwo dostępnych soli, na przykład chlorowodorów.

Reagenty można wprowadzać w reakcję w różnych stosunkach, korzystnie jednak stosuje ilości stechiometryczne w przypadku gdy R oznacza ugrupowanie o wzorze 2, ewentualnie w stosunku 2 moli zasady (lub chlorowodoru) na 1 mol kwasu embonowego (lub jego soli), w przypadku

gdy R oznacza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Produkty reakcji, które w stosowanym środowisku reakcyjnym są trudno rozpuszczalne, wyosobnia się znanymi metodami, na przykład przez odsączenie, odwirowanie, po czym oczyszcza i suszy.

Emboniany zasad o wzorze ogólnym 1, wykazują nawet w bardzo czystym stanie szeroki zakres temperatur topnienia. Stąd dla ich scharakteryzowania dane temperatury topnienia są mało odpowiednie, lepiej nadaje się do tego celu widmo w podczerwieni lub miareczkowanie potencjometryczne.

W celu wytwarzania dawek jednostkowych do stosowania doustnego miesza się wyżej wymienione emboniany zasad o wzorze ogólnym 1 z nośnikami w postaci sproszkowanej, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, np. skrobia kartoflana lub kukurydziana, dalej z pochodnymi celulozy lub z żelatyną ewentualnie z dodatkiem środków nadających poślizg takich jak stearynian magnezu lub stearynian wapnia lub glikol polietylenowy (Carbowax) o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i tabletkuje lub sporządza rdzenie do drażetek.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania soli. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 432,25 g (1 mol) 2,2'-dwuhydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylanu dwusodowego w około 6,5 litra wody dodaje się powoli podczas mieszania 633,8 g (2 mole) chlorowodoru 5-/3-dwumetyloaminopropyl-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego w około 3 litrach wody. Mieszaninę miesza się intensywnie w ciągu półgodziny, utworzony stały produkt odsącza i przemywa wodą, aż próba na jony chlorkowe z azotanem srebra jest negatywną. Produkt suszy się następnie około 48 godzin w temperaturze 60° w próżni i otrzymuje sól bis-

b. W analogiczny sposób otrzymuje się stosując 605,8 g chlorowodoru 5-/3-metyloaminopropyl-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego, o temperaturze topnienia 125–150°.

c. W analogiczny sposób otrzymuje się stosując 43,6 g (0,1 mola) dwuchlorowodoru 4-[3-/5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego]-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego, o temperaturze topnienia 149–176°.

Przykład II. 36,1 g (0,1 mola) 4-[3-/5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego]-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego rozpuszcza się lekko ogrzewając w 250 ml 96% etanolu i dodaje do 38,8 g (0,1 mola)

kwasu embonowego, rozpuszczonego w 250 ml dwumetyloformamidu. Roztwór reakcyjny sączy się przez węgiel kostny i następnie silnie mieszając wkrapla w ciągu 45 minut do 500 ml wody lodowatej. Wytrąca się subtelnie rozdrobniony żółty osad, który miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odsącza. Pozostałość na filtrze przemywa się 1 litrem destylowanej wody i suszy w próżni, w temperaturze 80–90° w ciągu 16 godzin. Otrzymany produkt jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie I pod c) i topnieje w temperaturze 151–171°.

Przykład III. W naczyniu z nierdzewnej stali miesza się 30 g estru metylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego (Methylparaben) (U.S.P.), 4 g estru propylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego (Propylparaben) (U.S.P.) i 4 litry destylowanej wody w temperaturze 80°. Następnie dodaje się 60 g dwuwodnianu etylenodwuaminocroctanu dwusodowego i łącznie 1000 g gliceryny i 4000 g 70% roztworu sorbitu (U.S.P.). Po dokładnym mieszanii i oziębieniu do temperatury 30–35° dodaje się roztwór 160 g koloidalnego krzemianu magnezowo-glinowego (VEEGUM R). Mieszaninę tę miesza się równomiernie w ciągu 1 godziny, po czym dodaje 8 g syntetycznego środka zapachowego, o zapachu malin i mięty. Podczas stałego mieszania dodaje się 172 g soli bis-[5-/3-dwumetyloaminopropyl-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego i zimną destylowaną wodę w ilości takiej, żeby razem otrzymać objętość 20 litrów. Po piętnastu minutach mieszania zawiesina jest shomogenizowana i nadaje się do użytku.

Jako dawkę dzienną można stosować jeden do czterech razy dziennie po jednej do dwóch łyżeczek do herbaty. Ta wodna zawiesina jest trwała przy przechowywaniu i posiada przyjemny smak.

Przykład IV.

Składniki	Ilość w kapsułce
sól bis-[5-/3-metyloamino-propyl-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego]	
45 i kwasu 2,2'-dwuhydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego	45.00 mg
skrobia kukurydziana	100.00 mg
laktoza	38.00 mg
CAB-O-SIL M-5 ^R silikazal	12.00 mg

Powyższe składniki miesza się starannie i otrzymaną mieszaninę napełnia nie przepuszczającą światła kapsułki, o wielkości nr 4 (zawartość: 0.21 cm³). W zależności od natury choroby i jej zaawansowania można stosować w leczeniu stanów depresyjnych 1–5 takich kapsułek dziennie.

W podobny sposób otrzymuje się stosując 47 g soli bis-[5-/3-dwumetyloaminopropyl-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowego, odpowiedni preparat.

Przykład V.

Składniki:	Ilość w kapsułce
Skrobia kukurydziana	27.48 mg

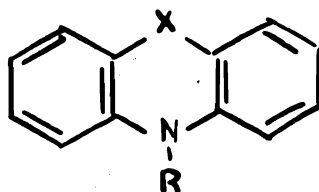
AMIGEL^R

modyfikowana skrobia kukurydziana	7.92 mg
laktoza	84.00 mg
stearynian magnezu	0.60 mg
sól bis-[5-/3-dwumetyloamino-propylo- 10,11-dwuhydroksy-5H - dwubenzof azepiny] i kwasu 2,2'-dwuhydroksy- 1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarbo- ksylowego	50.00 mg

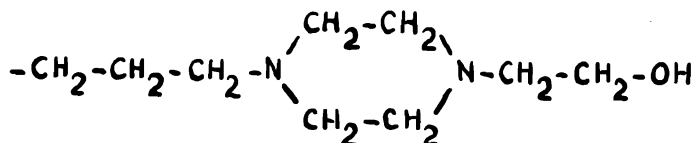
Pierwsze cztery składniki miesza się dokładnie, po czym lekko nawilża. Po zgranulowaniu i wysuszeniu dodaje się ostatni składnik i dokładnie miesza. Otrzymaną mieszaninę tabletkuje się. Jako dawkę dzienną można stosować 1–5 tabletek.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych soli kwasu embonowego, **znamienny tym**, że pochodną dwubenzazepiny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, a R oznacza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, albo X oznacza $-\text{CH}=\text{CH}-$, a R oznacza grupę o wzorze 2, lub jej sól wprowadza się w reakcję z kwasem 2,2-dwuhydroksy-1,1-dwunaftylometano-3,3-dwukarboksylowym lub z jego solą, korzystnie w środowisku wody lub w mieszaninie wody i obojętnego organicznego rozpuszczalnika i otrzymaną sól wyosabia w znany sposób.



wzór 1



wzór 2