



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238387
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 19 01 83
(21) [PV 381-83]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 02 82
(890/82) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 14 12 84
(45) Vydáno 15 04 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 101/04
A 61 K 31/195

(72)
Autor vynálezu HANCK ALFRED, RIEHEN, PAULING HORST, BOTTMINGEN
(Švýcarsko)
(73)
Majitel patentu F. HOFFMANN — LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby panthenoxidu hlinitého a zinečnatého

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby panthenoxidu hlinitého a zinečnatého, tj. nových derivátů panthenolu. Zejména pak se vynález týká způsobu výroby nových solí panthenolu a sice D- nebo D,L-panthenoxidu hlinitého a D- nebo D,L-panthenoxidu zinečnatého.

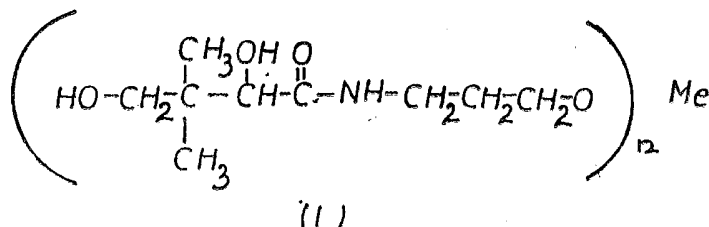
Samotný panthenol je známou sloučeninou, která se již používá jako prostředek

2

k léčení ran. Tato látka rovněž představuje meziprodukt pro známý vitamín pantothenovou kyselinu a může se připravovat známými způsoby.

Nyní byly nalezeny nové sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I

D nebo D,L



v němž

Me znamená hliník a

n znamená číslo 3,

nebo

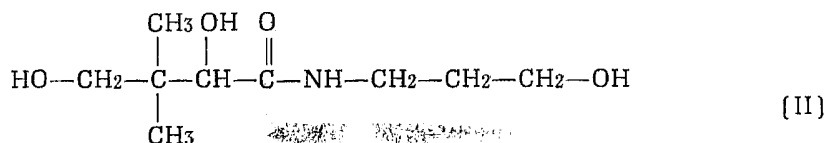
Me znamená zinek a

n znamená číslo 2.

Sloučeniny obecného vzorce I mají cenné

farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako topická léčiva.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se nechá reagovat D- nebo D,L-panthenol vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III nebo IV



nebo



v nichž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, v molárním poměru 3 : 1 nebo se se sloučeninou obecného vzorce V



v němž

R má shora uvedený význam, v molárním poměru 2 : 1.

Výraz „alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku“ znamená v rámci předloženého vynálezu jak přímé, tak i rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku, výhodně alkylové skupiny se 2 až 8 atomy uhlíku, jako je například skupina ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, terc. butylová, pentylová, hexylová atd. Zvláště výhodným alkylderivátem hliníku je triisobutylaluminium a zvláště výhodným alkylderivátem zinku je diethylzinek.

Výraz „alkoxykupina s 1 až 12 atomy uhlíku“ v rámci předloženého vynálezu znamená alkoxykupiny, ve kterých má alkylová část shora uvedený význam. U sloučenin obecných vzorců III až V, ve kterých R znamená alkoxykupinu, se jedná o alkoxydy, přičemž výhodnými jsou ty, které se odvozují od alkoholů, které mají teplotu varu pod 118 až 120 °C při 1,33 Pa. Výhodnými alkoxydy jsou isopropoxid hlinitý a zinečnatý.

Reakce D- nebo D,L-panthenolu se sloučeninou vzorců III až V, v nichž R znamená alkylovou skupinu, se může účelně provádět v aprotickém bezvodém rozpouštědle, jakož i za použití suchého ochranného plynu, jako dusíku nebo argonu. Vhodnými rozpouštědly jsou například alifatické uhlovodíky, jako hexan nebo heptan, aromatické uhlovodíky, jako benzen nebo toluen, chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid nebo chlorbenzen, jakož i ethery, jako diethylether nebo anisol apod. Reakce probíhá obecně rychle a v kvantitativním výtěžku. Vzhledem k tomu, že tvořící se uhlovodíky a vodík jsou buď plyny nebo nízkovroucí kapaliny, mohou se tyto sloučeniny snadno oddělovat. Při použití čistých výchozích látek se v je-

díném stupni ihned dospívá k analyticky čistým produktům, které již nevyžadují žádné další čištění.

Za účelem výroby D-panthenoxidu hlinitého se výhodně nechá reagovat D-panthenol s triisobutylalumiinem. Za účelem výroby D,L-formy se vychází z D,L-panthenolu. Místo triisobutylaluminia lze použít také derivátu bis-(nižší)alkylaluminiumhydridu, výhodně diisobutylaluminiumhydridu.

Za účelem výroby D-panthenoxidu zinečnatého se nechá reagovat výhodně D-panthenol s diethylzinkem. Za účelem výroby D,L-formy se vychází z D,L-panthenolu.

Při reakci D- nebo D,L-panthenolu se sloučeninou obecných vzorců III až V, v nichž R znamená alkoxykupinu se jedná o reakci alkoxydu hlinitého, popřípadě zinečnatého s panthenolem. Při této reakci se alkohol obecného vzorce ROH vytěsňuje panthenolem, což se zvláště dobře daří, jestliže se jako alkoholu, který má být vytěsňován, používá alkoholu, který má nižší teplotu varu než panthenol. Při tomto postupu se mohou rovněž používat shora zmíněná rozpouštědla, přičemž je však ještě výhodné pracovat v rozpouštědle, které s alkoholem obecného vzorce ROH, který se odstraňuje z reakční směsi, tvoří azeotropní směs. Za použití čistých výchozích látek se tímto způsobem po oddělení alkoholu vzorce ROH a rozpouštědla dosáhne v jediném reakčním stupni ihned analyticky čistých reakčních produktů.

Za účelem výroby D-panthenoxidu hlinitého se nechá reagovat výhodně D-panthenol s isopropoxidem hlinitým. Za účelem výroby D-panthenoxidu zinečnatého se nechá reagovat výhodně D-panthenol s isopropoxidem zinečnatým. Za účelem výroby D,L-formy se vychází z D,L-panthenolu.

Výchozí látky používané pro postup podle vynálezu jsou buď známé a zčásti jsou v dostatečné čistotě běžné na trhu nebo se mohou vyrobit analogickým způsobem jako známé sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, které se při testu na myši ukázaly jako velmi málo toxické, přicházejí v úvahu jako topická léčiva. Sloučeniny vzorce I se při pokusu na morčatech ukázaly jako látky, které prakticky nedráždí kůži, a které nejsou alergické, což je okolnost, která je pro topické léčivo mimořádně příznivá.

Topická léčiva podle vynálezu přicházejí v úvahu zejména při léčení ran. Podporují léčení ran a epitelisaci, jako například při popáleninách, při oděrkách a řezných ranách, v případě chronických vředů, proleženin a análních fissur, a slouží k doléčování při transplantacích kůže a operativ-

ních zákrocích v případě erose čípku. Sloučeniny podle vynálezu se rovněž hodí k profylaxi a terapii ragády prsních bradavek, jakož i opruzenin a spálenin způsobených opalováním na slunci. Dále se ukázalo, že pevnost operačních jizev při použití sloučenin podle vynálezu významně vzroste. Zcela obecně se při použití sloučenin podle vynálezu dosahuje rychlejšího a lepšího hojení ran. Dále se také ukázalo, že sloučeniny vzorce I podle vynálezu mají inhibiční účinek na tvorbu hnisu, tzn., že mají anti-septický účinek a překvapivě současně způsobují aktivaci makrofág. Podle vynálezu se mohou používat D- nebo D,L-formy, přesto jsou však výhodné D-isomery.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I topicky aplikují na kožní tkáň. Sloučeniny obecného vzorce I se používají účelně ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují účinné množství sloučeniny vzorce I a farmaceuticky přijatelný, pro topické použití vhodný nosný materiál. Topické dávkovací formy podle vynálezu obsahují, vztaheno na jejich celkovou hmotnost, zpravidla asi 0,1 až 10 % hmotnostních, výhodně 0,5 až 5 % hmotnostních, sloučeniny obecného vzorce I. Podle dávkovací formy mohou však být přítomny také vyšší nebo nižší koncentrace.

Výraz „topický“, tak jak se používá v popisu předloženého vynálezu, se vztahuje na použití účinné složky, která se zpracovává s vhodnou nosnou látkou a aplikuje se na kůži nebo na sliznici, takže se může uplatnit lokální účinek. V souhlase s tím zahrnují topická léčiva pro vnější aplikaci vhodné farmaceutické dávkovací formy, tak aby docházelo přímo ke styku s kůží. Topické dávkovací formy zahrnují gely, krémy, lotiony, masti, pudry, aerosoly a další běžné formy, které jsou vhodné pro přímou aplikaci léčiv na kůži nebo na sliznici. Tyto dávkovací formy se mohou vyrábět tím, že se sloučeniny obecného vzorce I smísí se známými farmaceutickými nosnými látkami, které jsou vhodné pro místní použití.

Masti a krémy jsou olejovité, absorbující, ve vodě rozpustné nebo/a emulgující nosné látky, jako je vazelína, parafinový olej, propylenglykol, cetylalkohol, glycerinmonostearát nebo mastné kyseliny obsahující rozvětvený alkylový zbytek apod.

Lotiony jsou kapalné přípravky a mohou se měnit od jednoduchých roztoků až po vodné nebo vodně-alkoholické přípravky, které obsahují účinné látky v jemně dispergované formě. Tyto přípravky obsahují suspendující nebo dispergující látky, jako například natriumkarboxymethylcelulózu, které umožňují suspendovat, popřípadě dispergovat účinnou látku v nosiči připraveném z vody, alkoholu, glycerinu apod.

Gely jsou představovány polopevnými přípravky, které se získají gelováním roztoku nebo suspenze účinné látky v nosné látce. Nosné látky, které mohou být hydrofilní ne-

bo hydrofobní, se gelují za použití gelovacího činidla, jako například Carbopolu apod.

Aerosoly jsou představovány roztoky nebo suspenzemi účinné látky v inertní nosné látce, které se rozptylují za použití speciálního rozprašovacího zařízení. Obvykle používanými nosnými látkami jsou trichlormonofluormethan a trichlordifluorethan.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu.

Příklad 1

Do čtyřhrdlé baňky o obsahu 1 litru opatřené intenzivním míchadlem, kapací nálevkou s vyrovnávačem tlaku o obsahu 250 mililitrů a zpětným chladičem, jakož i zařízením k práci pod atmosférou ochranného plynu, se pod atmosférou inertního plynu při teplotě místnosti předloží 72,8 g D-pantenolu (354,7 mmol) a 400 ml absolutního dichlormethanu. Vzhledem k tomu, že se D-pantenol v dichlormethanu špatně rozpouští, míchá se směs velmi intenzivně a ochladí se v ledové lázni na 5 °C. K této emulzi se během 1 hodiny přikape 23,46 g triisobutylaluminia (30,0 ml, 118,2 mmol) rozpouštěného ve 150 ml absolutního toluenu. Přitom se získá bílá míchatelná hmota. Když se přikape veškerý toluen, nechá se reakční směs zahřát na teplotu místnosti a potom na teplotu 60 °C (teplota lázně) a dichlormethan se oddestiluje. Potom se během 2 hodin reakční směs zahřívá při teplotě varu toluenu pod zpětným chladičem. Po ochlazení asi na 50 °C se toluen odstraní nejprve za použití vodní vývěvy, potom až do dosažení konstantní hmotnosti za vakua olejové vývěvy. Zbytek se suší 24 hodin při teplotě 50 °C ve vakuové sušárně za použití olejové vývěvy, přičemž produkt pozvolna ztuhne. Po ochlazení se nechá bezbarvá amorfni hmota rozmělnit v hmoždíři na bílý prášek, který je velmi hygroskopický. Získá se 73,24 g D-panthenoxidu hlinitého o teplotě tání v rozmezí 78 až 82 °C a o specifické rotaci $[\alpha]_D^{20} = +47,8^\circ$ ($c = 1$ v dimethylsulfoxidu).

Příklad 2

a) Do tříhrdlé baňky o obsahu 500 ml, opatřené kapací nálevkou, míchadlem a zařízením pro práci pod atmosférou ochranného plynu, se pod atmosférou ochranného plynu předloží 9,1 ml absolutního isopropanolu (tj. 7,1 g, tj. asi 118,3 mmol), jakož i 303 ml absolutního n-hexanu a směs se ochladí asi na 5 °C. Za dobrého míchání se přikape roztok 10 ml triisobutylaluminia (tj. 7,82 g, tj. asi 39,4 mmol) v 60 ml absolutního n-hexanu. Potom se nechá odstraněním chladič lázně teplota v reakční baňce vystoupit nejprve na teplotu místnosti a potom se obsah baňky zahřívá 2 hodiny na teplotu 50 °C. Tímto způsobem se získá či-

rý roztok isopropoxidu hlinitého v n-hexanu.

b) 24,3 g D-panthenolu (tj. 118,3 mmol) se předloží do stejné aparatury, jako je popsána shora v odstavci a). Do baňky se předloží roztok isopropoxidu hlinitého v n-hexanu, který byl vyroben podle odstavce a). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a zahřívá se 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se n-hexan a isopropanol oddestilují za atmosférického tlaku. Z kapací nálevky se přidává tak dlouho absolutní n-hexan (asi 300 ml), až již v destilátu nelze prokázat plynovou chromatografií žádný isopropanol. Potom se zbylý hexan odstraní nejdříve za atmosférického tlaku, nakonec za vakua vodní vývěvy (při teplotě ohřívací lázně asi 65 °C) během 2 hodin, přičemž se získá 25,2 g D-panthenoxidu hlinitého.

Příklad 3

Do čtyřhrdlé baňky o obsahu 1 litru, která je opatřena míchadlem, kapací nálevkou s vyrovnávačem tlaku o obsahu 100 ml a zpětným chladičem, jakož i zařízením pro práci pod atmosférou ochranného plynu, se pod inertním plynem předloží při teplotě místnosti 58,90 g D-panthenolu (287 mmol) a 600 ml n-hexanu (čistého) a směs se intenzívně míchá. D-panthenol je v n-hexanu obtížně rozpustný. Když se D-panthenol emulguje na malé kapičky, přikape se během 1 hodiny z kapací nálevky 17,73 g diethylzinku (tj. 15,0 ml, tj. 143,5 mmol), který je zředěn 80 ml n-hexanu (čistého). Reakce ihned začne a lze ji zjistit unikáním ethanu. Reakční směs se mírně zahřívá. Asi po 1/3 přídatku roztoku diethylzinku vznikne v reakční baňce viskózní, obtížně míchatelná hmota. Nyní se obsah baňky ochladí v chladicí lázni s ledem na 5 °C, přičemž se získá tuhá hmota, která se rozmělní na jemný prášek. Reakční směs pomalu vychladne a potom se pokračuje v přikapávání. Když byl přikapán veškerý roztok diethylzinku, zahřeje se reakční směs na teplotu varu pod zpětným chladičem a jednu hodinu se míchá při této teplotě, načež se nechá znovu vychladnout na teplotu místnosti a potom se míchá přes noc. Potom se oddestiluje 250 ml n-hexanu, poté se reakční směs znovu ochladí na 5 °C (v ledové lázni), načež se reakční směs nechá stát bez míchání 2 hodiny. Produkt se usadí a n-hexan se nechá dobře oddělit dekantací. Zbytek n-hexanu se odstraní za vakua vodní vývěvy a produkt se vysuší až do konstantní hmotnosti za vakua olejové vývěvy. Vzhledem k tomu, že produkt je hygroskopický, uchovává se za vyloučení vlhkosti. Získá se 60,73 gramu D-panthenoxidu zinečnatého ve formě bílého amorfního prášku s teplotou tání 105 až 107 °C a specifickou rotací $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ ($c = 1\%$ v dimethylsulfoxidu).

Příklad 4

a) Do čtyřhrdlé baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, kapací nálevkou, jakož i zpětným chladičem se zařízením pro práci pod atmosférou ochranného plynu, se pod atmosférou argonu předloží roztok 11,5 g absolutního isopropanolu (14,75 ml, tj. 191,4 mmol) v 300 ml absolutního n-hexanu a směs se ochladí na 5 °C. Potom se pozvolna přikape roztok 10 ml diethylzinku (tj. 11,82 g, tj. asi 95,7 mmol) v 60 ml absolutního n-hexanu. Po ukončení přídatku se směs zahřívá 2 hodiny na teplotu 50 °C.

b) Ke shora vyrobené suspenzi isopropoxidu zinečnatého v n-hexanu se přidá při teplotě místnosti 39,3 g D-panthenolu (191,4 mmol). Za míchání se při atmosférickém tlaku oddestiluje n-hexan a isopropanol, přičemž se přidává čerstvý n-hexan tak dlouho (asi 300 ml), až již nelze prokázat v destilátu plynovou chromatografií žádný isopropanol. Potom se zbývající rozpouštědlo odstraní nejdříve za vakua vodní vývěvy, potom během 2 hodin za vakua olejové vývěvy až do vysušení produktu na konstantní hmotnost, přičemž se získá 42,9 g D-panthenoxidu zinečnatého.

Příklad A

Gel na rány se vyrobí v neutrálním základu pro přípravu gelů o sobě známým způsobem o následujícím složení:

D-panthenoxid zinečnatý	5,0 g
glykofurol	9,0 g
isopropylalkohol	11,0 g
Neo-PCL	68,0 g
Aerosil 200	7,0 g

Příklad B

Gel na rány se vyrobí v neutrálním základu pro přípravu gelů o sobě známým způsobem o následujícím složení:

D-panthenoxid hlinitý	5,0 g
glykofurol	9,0 g
isopropylalkohol	12,0 g
Neo-PCL	68,0 g
Aerosil 200	6,0 g

Příklad C

Mazt (složení):

D-panthenoxid hlinitý	1,0 g
glykofurol	9,0 g
Miglyol-gel	90,0 g

Výroba reprezentativní směsi:

1 g D-panthenoxidu hlinitého se rozpustí

v 9,0 g glykofurolu a získaný roztok se smísí s 10,0 g Miglyol-gelu. (Miglyol-gel je farmaceutická pomocná látka, která sestává ze směsi triglyceridů nasycených mastných kyselin rostlinného původu).

Příklad D

Gel (složení):

D-panthenoxid hlinitý	1,0 g
glykofurol	9,0 g
isopropylalkohol	12,0 g
Neo-PCL rozpustný ve vodě	72,0 g
Aerosil 200	6,0 g

Výroba reprezentativní směsi:

1 g D-panthenoxidu hlinitého se rozpustí v 9,0 g glykofurolu a získaný roztok se smísí s 12,0 g isopropylalkoholu. Tato směs se přidá k 72,0 g Neo-PCL, který je rozpustný ve vodě, a nakonec se přidá a vmíchá do směsi 6,0 g aerosilu 200. (Neo-PCL rozpustný ve vodě je přípravek firmy Dragoco a sestává ze směsi mastných kyselin, které obsahují rozvětvený alkylový zbytek. Aerosil 200 je oxid křemičitý).

Příklad E

Pudr (složení):

D-panthenoxid hlinitý	25,0 g
-----------------------	--------

hořečnatá sůl stearové kyseliny	2,36 g
mastek	64,75 g
oxid zinečnatý	7,89 g

Výroba reprezentativní směsi:

25,0 g D-panthenoxidu hlinitého se prosije společně s 2,36 g hořečnaté soli stearové kyseliny, 64,75 g mastku a 7,89 g oxidu zinečnatého sítem [velikost otvorů 0,5 milimetru] a směs se míchá v mísiči po dobu 15 minut.

Příklad F

Pudr (složení):

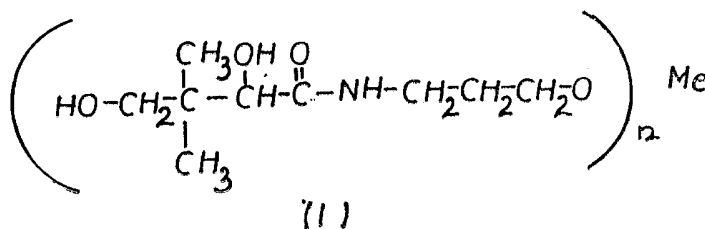
D-panthenoxid zinečnatý	5,0 g
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3,0 g
mastek	82,0 g
oxid zinečnatý	10,0 g

Výroba reprezentativní směsi:

5 g D-panthenoxidu zinečnatého se prosije společně s 3,0 g hořečnaté soli stearové kyseliny, 82 g mastku a 10 g oxidu zinečnatého sítem [velikost otvorů 0,5 mm] a prosátá směs se míchá v mísiči po dobu 15 minut.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby panthenoxidu hlinitého a zinečnatého obecného vzorce I



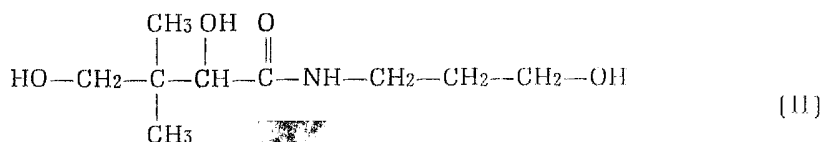
v němž

Me znamená hliník a
n znamená číslo 3,
nebo

Me znamená zinek a

n znamená číslo 2,

vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-
nebo D,L-panthenol vzorce II

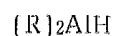


se sloučeninou obecných vzorců III nebo IV

nebo



(III)



(IV)

ve kterých

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, v molárním poměru 3 : 1, nebo se sloučeninou obecného vzorce V



{V}

v němž

R má shora uvedený význam, v molárním poměru 2 : 1.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se D-panthenol nechá reagovat se sloučeninou obecných vzorců III až V.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-panthenol

se sloučeninou obecných vzorců III až V, v nichž R znamená alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-panthenol se sloučeninou obecných vzorců III nebo IV, v nichž R znamená isobutylovou skupinu.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-panthenol se sloučeninou obecného vzorce V, v němž R znamená ethylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-panthenol se sloučeninou obecných vzorců III až V, v nichž R znamená isopropoxykupinu.