



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

267 072

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 101/22

(21) PV 9455-86.K

(22) Přihlášeno 17 12 86

(40) Zveřejněno 12 05 89

(45) Vydáno 14 12 90

(75)

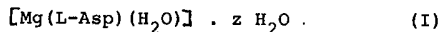
Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing., BALÁŽ VILIAM MUDr. CSc., BRATISLAVA,
TOPOĽSKÝ BORIS ing., MODRA

(54)

Akva-L-asparagan-hořečnatý komplex a způsob jeho přípravy

(57) Podstatou řešení je Akva-L-asparagan-hořečnatý komplex vzorce I



kde L-Asp znamená aniont odvozený od kyseliny L-asparagové $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}^-$ a index n může mít hodnotu 0 až 6. Dále se řeší způsob přípravy komplexu vzorce I. Zmíněný komplex se připravuje reakcí kyseliny L-asparagové s oxidem, uhličitanem nebo hydroxidem hořečnatým ve vodním prostředí při teplotě 40 až 100 °C a izoluje se po odfiltrování zbytků nezreagovaných výchozích surovin tak, že filtrát se přidává do přebytku bezvodého alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4 při teplotě -10 až 30 °C. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje použitým bezvodým alifatickým alkoholem a vysuší se při teplotě 40 až 160 °C. Komplex vzorce I je možno použít at samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako geriatrikum, kardiotonikum nebo k léčení nemocí vyvolaných nedostatkem hořčíku v organismu.

Vynález se týká akva-L-asparagan-hořečnatého komplexu vzorce I:



kde L-Asp znamená aniont odvozený od kyseliny L-asparágové $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}^-$ a index z může být 0 až 6. Dále vynález řeší způsob přípravy komplexu vzorce I.

Je známo, že komplexní sloučeniny kyseliny asparágové s biogenními prvky představují terapeuticky výhodné formy léčivých přípravků pro svoji fyziologickou nezávadnost a snadnou vstřebatelnost. Například hořečnato-draselná sůl kyseliny L-asparágové je osvědčeným kardiotonikem a u nás se vyrábí pod názvem Cardilan.

Jsou známy podvojně soli kyseliny L-asparágové, jako např. hořečnato-draselná nebo hořečnato-sodná sůl: Ger. Offen 2 613 564, CS AO 211 685. Dále jsou známy soli, resp. komplexy kyseliny L-asparágové s hořčíkem, kde poměr mezi kyselinou asparágovou a hořčíkem je 2:1, Ger. Offen 2 507 354, Farmacia (Bucharest) 34, 29 až 38 (1986) aj. Další patenty popisují přípravu a vlastnosti komplexů kyseliny L-asparágové s hořčíkem a halogeny, jako např. Ger. Offen 1 809 121, Ger. Offen 1 809 120, Ger. Offen 1 809 118, Ger. Offen 1 809 119, Ger. Offen 2 228 101 a další.

Článek v časopisu Angew. Chem. 98, 1 014 (1986), který je identický s článkem v Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 1 013 (1986) popisuje nejbližší známou sloučeninu, kterou je komplex kyseliny L-asparágové s hořčíkem, kde hořčík má koordinační číslo 6. Zmíněná sloučenina, která má vzorec $[\text{Mg}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_3]$, je známa pouze ve formě silně bázičského vodního roztoku. Autorům uvedeného článku se podařilo z tohoto roztoku vykrystalizovat látku a stanovit její strukturu. Zjistili, že dianion kyseliny L-asparágové je vázán na hořčík jako tridentální ligand, další dvě polohy obsazují 2 molekuly vody a v poloze 6 se při přechodu od vodního roztoku ke krystalické formě nahrazuje 1 molekula vody atomem kyslíku z karboxylové skupiny sousední molekuly komplexu. Při opětovném rozpouštění ve vodě přejde tato krystalická forma na silně bázičský roztok triakva-L-asparagan-hořečnatého komplexu. Nasycený vodný roztok triakva-L-asparagan-hořečnatého komplexu má při teplotě 20 °C pH = 9,85 a z tohoto důvodu je jeho použití ve farmacii prakticky vyloučeno. Sloučenina podle vynálezu je oproti této známé sloučenině vhodná na farmaceutické účely, neboť pH jejího roztoku ve vodě má za jinak stejných podmínek měření hodnotu 7,35.

Předmětem vynálezu je akva-L-asparagan-hořečnatý komplex vzorce I a způsob jeho přípravy, jehož podstatou je reakce kyseliny L-asparágové s oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým, ve vodním prostředí při koncentraci 1 mol kyseliny L-asparágové na 300 až 1 000 ml destilované vody, kde molární poměr mezi kyselinou asparágovou a oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým je 1:0,8 až 1:1,4, při teplotě 40 až 100 °C, přičemž reakční čas je v závislosti na zvolené reakční teplotě 10 minut až 2 hodiny a komplex vzorce I se izoluje po přefiltrování roztoku tak, že filtrát se přidává k míchanému 2- až 10násobnému objemu, vzhledem na objem filtrátu, bezvodého alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C, takovou rychlostí, že celý objem filtrátu se přidá za 1 až 1,5 hodiny, vyloučený produkt se nechá dokrystalizovat za míchání při teplotě 0 až 5 °C po dobu 0,5 až 2 hodiny, separuje se odstředěním nebo filtrací, důkladně se promyje použitým bezvodým alifatickým alkoholem ochlazeným na teplotu 0 až 5 °C a vysuší se při teplotě 40 až 140 °C.

Je výhodné uskutečnit reakci tak, že molární poměr mezi kyselinou L-asparágovou a oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým je 1:1 až 1:1,1 a reakci provádět při reakční teplotě 70 až 85 °C. Při izolaci je výhodné použít bezvodý ethanol a pracovat při teplotě 0 až 5 °C. Dále je výhodné sušit produkt při teplotě 80 až 100 °C, kdy vzniká stabilní komplex vzorce I s obsahem dvou molekul krystalové vody ($z = 2$).

Hořečnatý komplex kyseliny L-asparagové, připravený podle vynálezu je velmi čistý a má definované složení. Struktura komplexu, kterou vystihuje vzorec I, byla potvrzena kombinací elementární analýzy - byl stanoven poměr mezi $Mg:L-Asp:H_2O$ - a termogravimetrickou analýzou (DTA) - bylo potvrzeno, že 1 molekula H_2O je součástí koordinačního polyedru a zbývající molekuly H_2O jsou ke komplexu vázány van der Waalsovými silami jako krystalová voda. Elementární analýzou bylo dále zjištěno, že je-li z větší než 6, přestává být izolovaná látka krystalického charakteru a samovolně se roztéká. Opatrným sušením při teplotě $40^\circ C$ byla získána krystalická látka, kde $z = 6$. Tato látka je značně hygroskopická a na vzduchu se samovolně roztéká. Dalším sušením při teplotě 80 až $100^\circ C$ se získal komplex vzorce I, kde $z = 2$. Tento komplex má krystalickou strukturu a je značně stabilní. Jeho dalším sušením při teplotě vyšší než $110^\circ C$ dochází k dalšímu odštěpení vody a získá se krystalický komplex vzorce I, kde $z = 0$. Tato látka je opět hygroskopická a delším stáním na vzduchu nabírá zpět dvě molekuly vody a vzniká opět komplex se dvěma molekulami krystalové vody, kde $z = 2$. U hořečnatých komplexů vzorce I, kde $z = 6,2$ nebo 0 byl analyticky stanoven poměr mezi Mg a $L-Asp$ a bylo dokázáno, že tento poměr se sušením při zvyšující se teplotě prakticky nemění (je stále přibližně 1:1) až do teploty $180^\circ C$, kdy se celý komplex rozloží.

DTA dále potvrdila, že dalším zvyšováním teploty nad $180^\circ C$ dochází k odštěpení koordinačně vázané vody a zároveň k celkové destrukci komplexu - kyselina L-asparagová začíná dekarboxylovat. Tento rozklad komplexu, podmíněný odštěpením poslední molekuly vody nelze vysvětlit jinak, než že tato molekula vody je součástí koordinačního polyedru. Tím byla prakticky dokázána navrhovaná struktura a bylo potvrzeno, že hořčík má v komplexu vzorce I koordinační číslo 4, přičemž 3 vazby obsazuje tridentální dianion kyseliny L-asparagové a zbývající čtvrtou vazbu obsazuje 1 molekula vody. Uvedený komplex může vázat proměnlivé množství ($z = 0$ až 6) krystalové vody.

Komplex vzorce I, připravený podle vynálezu, lze použít ať samostatně nebo ve formě směsi s účelným zastoupením ostatních složek jako geriatrikum, kardiotonikum nebo k léčení nemocí způsobených nedostatkem hořčíku. Jeho aplikace je možná v rozličných lékových formách, jako jsou tablety, potahované tablety, dražé, čípky, granuláty, sirupy, suspenze nebo roztoky, a to jak v humánní, tak i veterinární medicíně.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech, které názorně ilustrují některé možnosti přípravy sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

P ř í k l a d 1

V 500 ml destilované vody se suspenduje 133,1 g (1 mol) kyseliny L-asparagové a ke směsi se přidá 42,3 g (1,05 molu) jemně mletého oxidu hořečnatého. Směs se za míchání zahřívá na teplotu 80 až $85^\circ C$ po dobu 30 minut, potom se ochladí na teplotu 15 až $25^\circ C$ a nezreagovaný oxid hořečnatý se odfiltruje. Filtrát se přidává do 2 500 ml míchaného bezvodého ethanolu při teplotě 0 až $5^\circ C$ takovou rychlostí, aby se celý objem filtrátu přidal za 1 až 1,5 hod. Směs se potom míchá při teplotě 0 až $5^\circ C$ ještě 0,5 hod. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje 2x 500 ml bezvodého ethanolu ochlazeného na teplotu 0 až $5^\circ C$ a vysuší se při teplotě 80 až $100^\circ C$ do konstantní hmotnosti.

Získá se 192 g (92 % teorie) akva-L-asparagan-hořečnatého komplexu vzorce I, kde $z = 2$. Připravený komplex je bílá, jemně krystalická látka, která se dobře rozpouští ve vodě. Sumární vzorec je $C_4H_{11}NO_7Mg$ a relativní molekulová hmotnost je 209,45 g/mol.

Elementární analýza:

vypočteno: 22,94 % C, 5,29 % H, 6,69 % N, 53,47 % O;
nalezeno: 23,2 % C, 5,1 % H, 6,1 % N.

Stanovení obsahu hořčíku:

vypočteno: 11,61 % Mg
nalezeno: 11,27 % Mg (potenciometricky)
10,95 % Mg (titračně)

Stanovení obsahu vody:

vypočteno: 25,80 % H₂O
nalezeno: 26,30 % H₂O (termogravimetricky)

Výsledky diferenciální termogravimetrické analýzy (DTA):

Ze získaných křivek DTA vyplývá, že k prvnímu úbytku hmotnosti, který odpovídá ztrátě dvou molekul vody dochází při teplotě cca 110 °C a vzniká komplex bez krystalové vody ($z = 0$). K dalšímu úbytku hmotnosti, která odpovídá ztrátě jedné molekuly vody dochází při teplotě cca 180 °C za současného rozkladu komplexu. Z výsledků vyplývá, že 2 molekuly vody jsou vázány mimo koordinační sféru, jako krystalová voda a zbývající molekula vody je součástí koordinačního polyedru.

Struktura komplexu bez krystalové vody ($z = 0$), který se získal při DTA zahříváním do teploty 170 °C byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku a obsahu vody obdobně, jak bylo popsáno výše.

Rozklad komplexu při DTA, který se pozoroval při teplotě vyšší než 180 °C byl potvrzen elementární analýzou a stanovením obsahu hořčíku.

P ř í k l a d 2

Pracovní postup je stejný jako v příkladě 1, s tím rozdílem, že jako zdroje hořčíku se použilo 84,32 g (1 mol) uhličitanu hořečnatého a produkt se po filtraci izoloval přikapáním do 2 800 ml bezvodého methanolu při teplotě 0 až 5 °C. Další zpracování je opět shodné s postupem v příkladě 1. Získalo se 185 g (88,3 %) komplexu vzorce I, kde $z = 2$. Struktura komplexu byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu vody a DTA, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 3

Pracovní postup je shodný s postupem uvedeným v příkladě 1, s tím rozdílem, že jako zdroje hořčíku se použilo 58,33 g (1 mol) hydroxidu hořečnatého a produkt se po filtraci izoloval přikapáním do 3 500 ml bezvodého izo-propylalkoholu při teplotě -5 °C. Další postup je opět shodný s postupem uvedeným v příkladě 1. Získalo se 177 g (84,5 % teorie) komplexu vzorce I, kde $z = 2$. Struktura získaného komplexu byla stanovena obdobně jako v předchozích příkladech.

P ř í k l a d 4

Pracovní postup je shodný s postupem uvedeným v příkladě 1, s tím rozdílem, že produkt se po filtraci reakční směsi izoloval přikapáním do 3 500 ml terc. butylalkoholu při teplotě 30 °C. Další postup je opět shodný s postupem v příkladě 1. Získalo se 164 g (78,3 % teorie) komplexu vzorce I, kde $z = 2$. Struktura komplexu byla potvrzena elementární analýzou, stanovením obsahu hořčíku, obsahu vody a DTA, obdobně jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 5

Pracovní postup je shodný s postupem uvedeným v příkladě 1, s tím rozdílem, že závěrečné sušení izolovaného produktu se provádělo při teplotě maximálně 40 °C. Získalo se 263 g (93,4 % teorie) bílé, jemně krystalické látky. Za pomoci elementární analýzy, stanovení obsahu hořčíku, obsahu vody a DTA bylo dokázáno, že se jedná o komplex vzorce I, kde $z = 6$. Molekulová hmotnost tohoto komplexu je 281,53 g/mol, látka je dobře rozpustná ve vodě a je značně hygroskopická - stáním na vzduchu se samovolně roztéká a ztrácí krystalickou strukturu.

P ř í k l a d 6

Komplex vzorce I, kde $z = 2$ a který se získal postupem uvedeným v příkladě 1, v množství 10 g se sušil při teplotě 150 až 160 °C do konstantní hmotnosti. Získalo se 8,05 g (97,2 % teorie) bílé, krystalické látky, která byla za pomoci elementární analýzy, stanovení obsahu hořčíku a DTA identifikována jako komplex vzorce I, kde $z = 0$. Získaná látka má molekulovou hmotnost 173,41 g/mol, je dobře rozpustná ve vodě a je značně hygroskopická. Jejím delším stáním na vzduchu přechází účinkem vzdušné vlhkosti na komplex vzorce I, kde $z = 2$, což bylo opět dokázáno prostřednictvím uvedených analytických metod.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Akva-L-asparagan-hořečnatý komplex vzorce I:



kde L-Asp znamená aniont odvozený od kyseliny L-asparagové $^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COO}^-$ a index z může mít hodnotu 0 až 6.

2. Způsob přípravy komplexu vzorce I, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvádí do reakce kyselina L-asparagová s oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým, ve vodním prostředí při koncentraci 1 mol kyseliny L-asparagové na 300 až 1 000 ml destilované vody, kde molární poměr mezi kyselinou L-asparagovou a oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým je 1:0,8 až 1:1,4, při teplotě 40 až 100 °C, přičemž reakční čas je v závislosti na zvolené reakční teplotě 10 minut až 2 hodiny, po ukončení reakce se reakční směs přefiltruje a komplex vzorce I se izoluje tak, že filtrát se přidává k míchanému 2- až 10násobnému objemu, vzhledem na objem filtrátu, bezvodého alifatického alkoholu s počtem atomů uhlíku 1 až 4, při teplotě -10 až 30 °C, takovou rychlostí, že celý objem filtrátu se přidá za 1 až 1,5 hodiny, vyloučený produkt se nechá dokrystalizovat za míchání při teplotě 0 až 5 °C po dobu 0,5 až 2 hodiny, separuje se odstředěním nebo filtrací, důkladně se promyje použitým bezvodým alifatickým alkoholem ochlazeným na teplotu 0 až 5 °C a vysuší se při teplotě 40 až 160 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že reakce se provádí s výhodou při molárním poměru mezi kyselinou L-asparagovou a oxidem, uhličitánem nebo hydroxidem hořečnatým 1:1 až 1:1,1.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že reakce se provádí s výhodou při reakční teplotě 70 až 85 °C.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že izolace se provádí s výhodou při použití bezvodého ethanolu, při teplotě 0 až 5 °C.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se s výhodou suší izolovaný produkt při teplotě 80 až 100 °C.