



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

201657

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/10

(22) Prihlásené 21 12 77

(21) (PV 8631-77)

(40) Zverejnené 31 03 80

(45) Vydané 15 07 82

(75)

Autor vynálezu

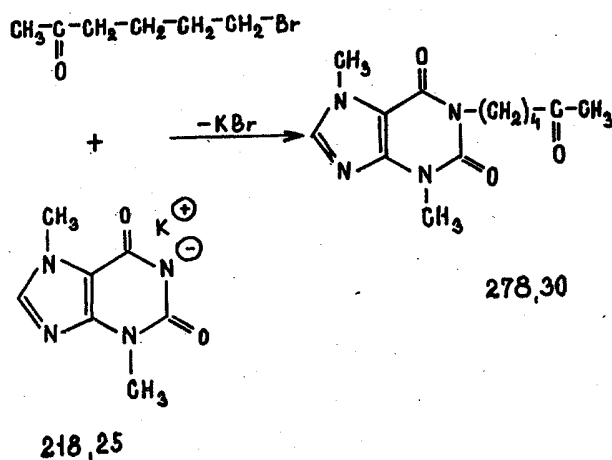
HYŽA MILAN ing. a KOVÁR PAVOL ing., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl) teobromínu

Vynález rieši spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl) teobromínu, liečiva s periférnym vazodilatačným účinkom.

1-(5-oxohexyl) teobromín (pentoxifylín) možno pripraviť alkyláciou draselskej soli teobromínu 1-bróm-5-hexanónom v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla:

selnej soli teobromínu, pričom sa reakčný produkt izoluje z reakčnej zmesi tak, že po oddestilovaní rozpúšťadla sa reakčná zmes (zahustená) vymieša s chloroformom, nerozpustný bromid draselný sa odfiltruje a z filtrátu sa po zahutnení produkt vyzráža n-hexánom. Týmto spôsobom sa prebytočná časť



Spôsob prípravy podľa čsl. autorského osvedčenia č. 164 643 z roku 1975 používa na jeden mól 1-bróm-5-hexanónu 0,8 mólu dra-

(0,2 mólu) 1-bróm-5-hexanónu nevyužije, preto výťažok produktu vzhľadom na 1-bróm-5-hexanón je pomerne nízky (cca 70 %). Nevý-

hodou tohto spôsobu je tiež pomerne obtiažna izolácia produktu z reakčnej zmesi.

Nedostatky uvedeného spôsobu odstraňuje predložený spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl) teobromínu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa na 1 mól 1-bróm-5-hexanónu použije prebytok až do 1,5 mólu draselnej soli teobromínu, pričom sa výsledný produkt izoluje z reakčnej zmesi tak, že po oddestilovaní rozpúšťadla sa k zahustenej reakčnej zmesi pridá vodný roztok hydroxidu alkalického kovu, zmes sa extrahuje chloroformom a po zahutnení extraktu sa 1-(5-oxohexyl) teobromín vykryštalizuje z alkoholu o 2 až 4 atónoch uhlíka. Z vodnej alkalickéj fázy možno prebytočnú časť draselnej soli teobromínu jednoduchým spôsobom regenerovať vo forme teobromínu.

Alkyláciou draselnej soli teobromínu 1-bróm-5-hexanónom podľa predloženého spôsobu sa dosiahne úplné využitie tohto drahého alkylačného činidla pripravovaného náročnou dvojestupňovou syntézou z dovážaných surovín (KS). Dôsledkom toho je podstatné zvýšenie výťažku 1-(5-oxohexyl) teobromínu vzhľadom na 1-bróm-5-hexanón (88 až 95 %). Navyše izolácia produktu podľa predloženého spôsobu je technologicky jednoduchšia, z hľadiska surovín oveľa lacnejšia a bezpečnejšia, pričom pripravený 1-(5-oxohexyl) teobromín je kvalitatívne lepší.

Príklad prevedenia

V 500 ml N,N-dimetylformamidu sa suspenduje 262,5 g (1,2 mólu) draselnej soli teobromínu a do suspenzie sa pridá 179,1 g (1 mól)

1-bróm-5-hexanónu. Zmes sa vyhrieva za miešania na 80 až 100 °C po dobu 4 hodín. Z reakčnej zmesi sa vákuovo oddestiluje dimetylformamid a destilačný zvyšok sa vymieša s 1000 až 1500 ml cca 5 % vodným roztokom KOH a zmes sa extrahuje dvakrát 600 až 700 ml chloroformu. Extrakt sa vymieša s 200 až 300 ml vody a po oddelení vodnej fázy sa zahustí. Zahustený extrakt sa rozpustí v 1000 až 1200 ml izopropanolu. Z roztoku sa za miešania a chladenia nechá vykryštalizovať 1-(5-oxohexyl) teobromín, ktorý sa odsaje a premyje 200 ml vychladeného izopropanolu. Produkt sa suší vo vákuu pri 60 až 80 °C. Získa sa 245 až 265 g 1-(5-oxohexyl) teobromínu, čo zodpovedá výťažku 88 až 95 % (počítané na 1-bróm-5-hexanón). Teplota topenia produktu 101 až 103 °C. V prípade potreby sa produkt ešte raz prekryštalizuje z izopropanolu.

Alkalická vodná fáza po extrakcii chloroformom sa neutralizuje kyselinou soľnou a upraví pH na hodnotu 3 až 5 pH a za miešania a chladenia sa nechá vykryštalizovať teobromín, ktorý sa odsaje a premyje 200 ml destilovanej vody. Teobromín sa vysuší pri 120 až 140 °C. Získa sa (regeneruje) 32 až 35 g teobromínu, čo zodpovedá výťažku 87 až 95 % (počítané na prebytočnú draselnú soľ teobromínu).

Tento vynález umožňuje z technologického hľadiska jednoduchšiu a bezpečnejšiu a z ekonomického hľadiska oveľa výhodnejšiu výrobu liečiva 1-(5-oxohexyl) teobromínu (pentoxifilínu).

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl) teobromínu alkyláciou draselnej soli teobromínu 1-bróm-5-hexanónom v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla vyznačený tým, že sa na 1 mól 1-bróm-5-hexanónu použije prebytok až 1,5 mólu draselnej soli teobromínu, pričom sa výsledný produkt izoluje z reakčnej zmesi

tak, že po oddestilovaní rozpúšťadla sa k zahustenej reakčnej zmesi pridá vodný roztok hydroxidu alkalického kovu, zmes sa extrahuje chloroformom a po zahutnení extraktu sa 1-(5-oxohexyl) teobromín vykryštalizuje z alkoholu o 2 až 4 atónoch uhlíka.