



(12)

BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **146925**

(22) Data de depozit: **13.02.91**

(30) Prioritate: **15.02.90 - DE - P 4004618.4**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
31.01.94 BOPI nr. 1/94

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
DD 21220; JP 80, 49381

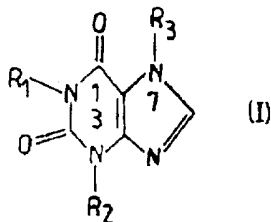
(71) Solicitant: **Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE**

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: **Rudolf Knieps, Ottmar Jaenicke, Walter Schönfeld, DE**

(54) Procedeu pentru obținerea xantinelor

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea xantinelor care, în scopul obținerii unor xantine aproape lipsite de fluorescență, se precipită xantina cu formula generală I:



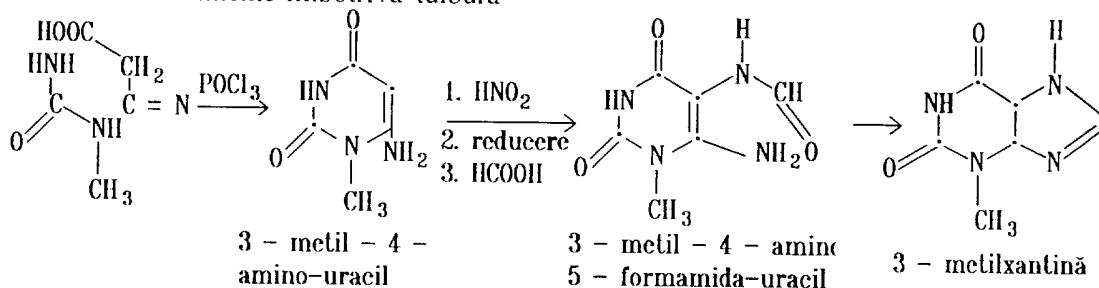
în care R_1 , R_2 și R_3 reprezintă, independent unul de altul, H sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, din care însă cel puțin unul din cei trei radicali trebuie să fie hidrogen, din soluții alcaline de $pH=7...9,5$ cu hidroxid de carbon, la o presiune de 0,5...6 bari, la temperatura de la 80 la 110°C.

Revendicări: 1



Invenția se referă la un procedeu de obținere a xantinelor lipsite de fluorescență.

Xantina nesubstituită și xantina substituită sunt, în principal, produse preliminare, respectiv produse intermediare pentru obținerea de medicamente; diferite xantine substituite sunt și ele însele substanțe active medicamentoase valoroase. O substanță activă medicamentoasă cunoscută de acest fel este, de exemplu, compusul pentoxifilina [=1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina], care este principiul activ al diferitelor medicamente împotriva tulbură-

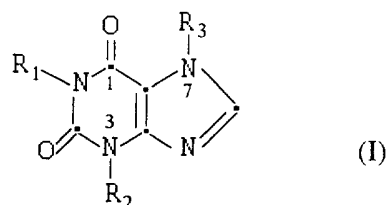


La această sinteză - probabil în ultima treaptă a acesteia (reacția alcalină de închidere a inelului) - se formează parțial produse secundare puternic fluorescente, care aderă în mod perseverent de xantinele rezultate prin precipitare din soluția alcalină ce le conține; aceste produse secundare se pot înlătura numai prin reprecipitare sau recristalizare multiplă, cu pierderile de randament corespunzătoare; precipitarea xantinelor din soluția lor alcalină se efectuează în mod obișnuit cu ajutorul acizilor anorganici sau organici, ca, de exemplu, acid sulfuric, acid clorhidric sau acid acetic. S-a încercat să se micșoreze impurificarea cu produse secundare fluorescente prin adaos de formaldehidă în reacția alcalină de închidere a inelului (Brevet RDG nr. 21220). Și în acest procedeu este totuși necesară cel puțin o recristalizare.

Procedeu conform invenției constă în precipitarea xantinelor cu formula generală I:

rilor de circulație a sângelui. Un medicament cu conținut de pentoxifilina pentru tratamentul tulburărilor de circulație a sângelui este, de exemplu, produsul ^(R)Trental.

O sinteză preferată a sistemului inelar al xantinei este așa-numita „sinteză modificată în ciorchine“ [Ullmann Enzyklopädie der Technischen Chemie, Ed. 4, vol. 19 (1980) pag. 579]. Sinteza pornește de la uree, respectiv derivați de uree, și acid cianacetic; ea este reprezentată, de exemplu, pentru obținerea 3-metilxantinei după cum urmează (schematic):



în care R_1 , R_2 și R_3 reprezintă, independent unul de altul, H sau alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, din care însă cel puțin unul din cei trei radicali trebuie să fie hidrogen, din soluții alcaline la $pH=7\div 9,5$ cu bioxid de carbon la o presiune de 0,5÷6 bari, la temperatura de 80...110°C.

Se dau în continuare 2 exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. 500 g de 3,7-dimetilxantină brută cu un conținut de circa 97% se suspendă în 3000 ml apă și se dizolvă cu 114 g leșie de sodă caustică la 100°C. Se introduce în soluție, sub agitare, circa 130 g bioxid de carbon la o presiune de 1,0 până la 1,5 bar în cadrul a 2-4 h sub agitare puternică. După terminarea precipitării, se reglează valoarea pH a suspensiei prin

presiunea CO₂ la o valoare de 8,8 până la 9,2. Suspensia se răcește la 40°C și se separă pe un Nutsche 3,7-dimetilxantina precipitată. Randament: 95% din cel teoretic, conținut: 99,9%.

Exemplul 2. 650 kg 3-metilxantină brută dizolvată cu sare de sodiu în 4200 kg apă se încălzesc la 100°C și se introduc în cazan în cadrul a 4 h circa 310 kg bioxid de carbon. Conținutul cazanului se pompează în circuit în timpul precipitării și se amestecă în acest timp în spațiul gazos al cazanului de amestecare în mod intens cu bioxidul de carbon. Suprapresiunea de CO₂ din cazan se ridică încet în cadrul a 2 h de la 0 la 4 bar, comandat prin cantitatea de CO₂. După răcirea la 45°C, se separă într-o centrifugă 3-metilxantina. Cantitatea obținută: 610 kg 3-metilxantină, corespunzând unui randament de 94% din cel teoretic. Fluorescența se află cu factorul 100 mai coborâtă decât la 3-metilxantina care a fost precipitată cu acid sulfuric în condiții comparabile.

După cum rezultă din invenție, precipitarea cu ajutorul CO₂ se poate face direct imediat după reacția alcalină de formare a inelului diaminouracil-derivatului, pentru a forma scheletul inelar al xantinei. Dacă există deja la dispoziție o xantină fluorescentă obținută în alt fel, aceasta se poate, de asemenea, dizolva într-o soluție apoasă-alkalină și din ea se poate precipita din nou cu ajutorul CO₂. Xantinele precipitate cu ajutorul CO₂ din soluția apoasă-alkalină sunt lipsite, respectiv practic lipsite, de produse secundare fluorescente. Efectul procesului de precipitare conform invenției se realizează prin aceea că probabil precipitarea cu ajutorul CO₂ se întâmplă cu mai multă cruțare și control, decât cu acizii anorganici și organici utilizați în acest scop până acum. Prin aceasta s-au putut forma cristale mai regulate și mai ordonate, care

nu includ - sau în orice caz practic nu includ - impurități.

Procedeul conform invenției se pretează în principiu la toate xantinele cu cel puțin încă un atom de N nesubstituit în moleculă; adică - din cauza hidrogenului acid legat la N - compuși slab acizi, care se dizolvă în mediul apos-alkalin (NH₄OH, LiOH, KOH, NaOH etc.) cu formarea sării corespunzătoare. Valoarea pH a mediului apos-alkalin se află în general de circa 10.

Compusul de xantină deosebit de preferat pentru procedeul de mai sus este reprezentat de 3-metilxantina (=compusul cu formula I cu R₁ = R₃ = H și R₂ = CH₃) și 3,7-dimetilxantina (=compus cu formula I cu R₁ = H și R₂ = R₃ = CH₃; teobromină). În mediul apos-alkalin se poate dizolva practic atâta xantină, până la limita de saturație. Apoi, se aduce în contact această soluție cu mod avantajos, prin introducerea de CO₂ în spațiul gazos al unui recipient cu agitare umplut parțial cu soluția apoasă-alkalină de xantină sub agitare intensă. Este favorabilă și aplicarea unui agitator cu gazare sau repomparea soluției, respectiv a suspensiei, în care are loc, în genul unei pompe cu jet de apă, un schimb intens între lichid și gazul antrenat. Mai este corespunzător scopului să se alimenteze gazul CO₂ prin intermediul unei reglări a cantității pentru a comanda viteza de creștere a cristalelor în mod optim printr-o preluare controlată a CO₂.

Valoarea pH finală se reglează în mod corespunzător scopului printr-o reglare sub presiune și se controlează cu ajutorul unui electrod de pH. Valoarea finală menționată a pH se află în toate cazurile încă în intervalul alcalin (între circa 7 și 9,5) și variază în interiorul acestui interval în mică măsură, în funcție de xantina respectivă. Valoarea pH finală pentru precipitarea completă se află, de exemplu, la 3-metilxantină, între circa 7,5 și 8,5 și la 1,3-dimetilxantină (teofilină) și 3,7-dimetilxantină

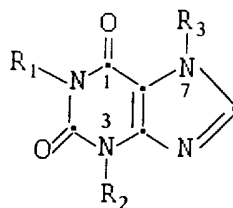
(=teobromină) între circa 8,8 și 9,2. Valorile pH respective se pot constata prin încercări de rutină simple. Reglarea valorilor pH finale poate avea loc în mod avantajos prin intermediul presiunii de CO₂. Corespunzător scopului este, în general, o suprapresiune a CO₂ de circa 0,5 până la 6,0 bar. Pentru atingerea unei formări optime a cristalelor, este avantajoasă și realizarea precipitării la o temperatură ridicată, în care caz se preferă un interval de temperatură de circa 80 până la 110°C, mai ales de circa 90 până la 100°C. După terminarea precipitării, produsul se separă de faza lichidă (de exemplu, printr-un Nutsche sau printr-o centrifugă) și se spală cu apă. Produsul este apoi practic lipsit de fluorescență.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că se obține xantină practic lipsită de fluorescență printr-un procedeu simplu, precum și prin faptul că leșiile mumă conțin carbonați - nepericuloși din punct

de vedere ecologic.

Revendicare

5 Procedeu pentru prepararea xantinelor, caracterizat prin aceea că, în scopul obținerii unor xantine aproape lipsite de fluorescență, se precipită xantine cu formula generală I:



20 în care R₁, R₂ și R₃ reprezintă, independent unul de altul, H sau alchil cu 1÷6 atomi de carbon, din care însă cel puțin unul din cei trei radicali trebuie să fie hidrogen, din soluții alcaline de pH=7÷9,5 cu bioxid de carbon, la o presiune de 0,5÷6 bari, la temperatura de la 80 la 110°C.

Președintele comisiei de invenții: biolog Nicola Nicolin
Examinator: ing. Orășeanu Cornelia