

FEDERÁLNY ÚRAD  
PRE VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 313

(21) PV 9524-87.K  
(22) Prihlásené 21 12 87

(40) Zverejnené 13 06 89  
(45) Vydané 15 07 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 473/08

(75) Autor vynálezu

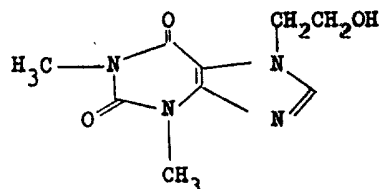
GÖMÖRY JURAJ ing., HLOHOVEC,  
HESEK DUŠAN ing.,  
TEGZA MARIÁN ing.,  
ŠMAHOVSKÝ VENDEL ing., MODRA  
KACINA ROMAN ing.,  
KMETTY GEJZA ing., HLOHOVEC

(54)

Spôsob výroby 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu

(57) Je popísaný spôsob prípravy 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu, ktorý sa používa ako finálna substancia vo farmaceutickom priemysle, z teofylínu a 2-halogénetanolu za prípadnej katalýzy jodidovými iónmi v prostredí aprotických dipolárnych rozpúšťačiel za prítomnosti hydroxidov alebo uhličitanov alkalických kovov.

Vynález sa týka spôsobu prípravy 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu vzorca I



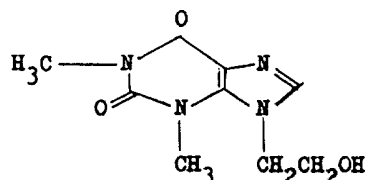
/I/,

ktorý nachádza široké uplatnenie v terapeutickej praxi.

Doposiaľ sa zlúčenina vzorca I pripravovala rôznymi spôsobmi, napr. z teofylínu a 2-chlóretanolu vo vode za prítomnosti hydroxidu sodného alebo hydroxidu draselného /Čs. patent 95.344, Fr. patent M 828, patenty D.R.P. 191 106 a D.R.P. 281 008, Samejima, M., Yakugaku Zasshi 1960, 80, 1706-12, Di Pace, G., Tauro, C.S., Ann. Chim. 1957, 47, 698-704./, teofylínu a etylénoxidu v prítomnosti bázy /patenty Ger. 1.235.927 a Ger./East/31,894., Roth, H.J., Arch. Pharm. 1959, 292, 234-8/, alebo tlakovým spôsobom v autokláve /patent D.R.P. 193 799./. Alternatívnym spôsobom prípravy zlúčeniny vzorca I je reakcia teofylínu s etylénkarbonátom pri vysokej teplote /Fabbrini, L., Cencioni, R., Farmako Ed. Sci. 1962, 17, 660-7./ resp. sodnej soli teofylínu a chlóretanolu 30 hodinovým varom v N,N-dimetylformamide /Ride, S.M., Farghaly, A.M., Ashour, F.A., Pharmazie 1977, 32 /11/, 672-6./.

Predmetom vynálezu je spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I, založený na reakcii teofylínu s 2-halogénetanolom, kde halogén predstavuje chlór, bróm, jód, v aprotických dipolárnych rozpúšťadlách /napr. N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, hexameltfosfortriamid/ za prítomnosti hydroxidov alebo uhličitanov alkalických kovov pri teplotách 50 °C až 140 °C, vo vhodnom molovom usporiadaní reaktantov. Uvedená reakcia môže byť urýchlená katalytickým pôsobením jodidov alkalických kovov.

Hlavnou výhodou uvedeného postupu podľa vynálezu oproti doposiaľ popísaným, je vznik len 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu bez sprievodnej prímiesy jeho izoméneho derivátu 9-/2-hydroxyetyl/-teofylínu vzorca II



/II/,

ktorý nie je možné dokonale odstrániť bežnou čistiacou operáciou, napr. kryštalizáciou, čo má za následok zníženie kvality substancie pre farmaceutické využitie. Ďalšie výhody pri tomto postupe sú in situ generovanie sodnej resp. draselnej soli teofylínu, dosahovanie vysokých výťažkov, výrazne kratšie reakčné časy pri nižších reakčných teplotách.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

## Príklad 1

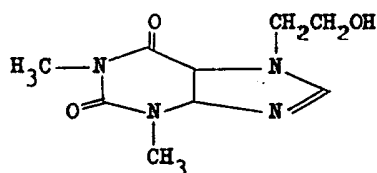
K 18 g /0,1 mol/ teofylínu suspendovaného v 60 ml N,N-dimetylformamidu sa pridá 8,9 g /0,11 mol/ 2-chlóretanolu a 11,7 g /0,11 mol/ uhličitanu sodného. Uvedená zmes reaktantov sa za miešania zahrieva pri teplote 120 °C štyri hodiny. Anorganické soli sa odfiltrujú a filtrát sa pri zníženom tlaku odparí do sucha. Získa sa 21,7 g 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu s výťažkom 97 %. Tento sa môže kryštalizovať z vhodného rozpúšťadla, napr. vody, etanolu, alebo ich zmesi.

## Príklad 2

Postupuje sa ako v príklade 1, ale sa k reakčným komponentom pridá ešte 2,5 g /0,015 mol/ jodidu draselného a zmes sa zahrieva pri uvedenej teplote 2,5 hodiny. Po spracovaní sa získa 21,9 g 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu s výťažkom 98 %.

## P R E D M E T V Y N Á L E Z U

## 1. Spôsob výroby 7-/2-hydroxyetyl/-teofylínu vzorca I



/I/,

vyznačený tým, že sa teofylín nechá reagovať s 2-halogénetanolom v aprotickom dipolárnom rozpúšťadle sa prítomnosti bázy pri teplote 50 °C až 140 °C, pričom reakcia môže byť urýchlená vhodnými katalyzátormi.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že ako 2-halogénetanol sa použije 2-chlóretanol, 2-brómetanol a nebo 2-jódetanol.
3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako dipolárne aprotické rozpúšťadlo použije dimetylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, N-metyl-2-pyrolidón, sulfolan a nebo hexametylfosfortriamid.
4. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako báza použije hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný a nebo uhličitan draselný.
5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa reakcia katalyzuje prídavkom 5 až 25 molárnych percent jodidu sodného alebo jodidu draselného.