

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

MWP AE 1k 27/40

Nr 32322

Kl. 30 h, 2/30

Chemiewerk Homburg Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M

Sposób otrzymywania łatwo rozpuszczalnych w wodzie związków względnie wodnych roztworów teofiliny lub kofeiny

Zgłoszono 25 listopada 1940

Uzietiono 20 października 1943

Pierwszeństwo 14 grudnia 1940 (Chemia)

Teofilinę i kofeinę stosuje się w terapii do licznych celów. Stosowaniu temu jednakże stoi na przeszkodzie nieznaczna rozpuszczalność tych dwóch związków purynowych w wodzie.

Obecnie stwierdzono, iż można otrzymywać łatwo rozpuszczalne w wodzie związki względnie roztwory wodne teofiliny lub kofeiny, gdy na te dwa związki purynowe działa się 1-fenilo-2-aminopropanem lub jego pochodnymi o działaniu podobnym do działania efedryny, np. efedryną naturalną lub syntetyczną, efedryną racemiczną (1-fenilo-2-metylo-amino-1-propanolem) lub 1-(3',4'-etylenodwuoksyfenilo)-2-amino-1-propanolem.

W myśl wynalazku postępuje się na

przykład w ten sposób, że składniki reakcji poddaje się wzajemnemu działaniu przez ogrzewanie mieszaniny tych składników. Reakcję można jednakże przeprowadzać również w obecności wody. W celu otrzymywania związków trwałych stosuje się małe ilości wody, a produkt przemiany uwalnia się od wody w łagodnych warunkach, np. przez odparowywanie jej w próżni.

W celu otrzymywania roztworów wodnych stosuje się odpowiednio więcej wody, po czym nie odpędza się jej.

Według wynalazku otrzymuje się albo stałe, łatwo dające się proszkować białe związki, które odznaczają się bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie i mogą być

stosowane w postaci proszku lub tabletek, albo stężone roztwory, w których 1-fenylo-2-aminopropan lub jego pochodne działają jako środek ułatwiający rozpuszczanie.

Wynik tego jest zupełnie nieoczekiwany, gdyż związki działające jako środki ułatwiające rozpuszczanie same są w wodzie trudno rozpuszczalne. Rozpuszczalność wymienionych substancji w temperaturze pokojowej wynosi:

teofiliny	mniej aniżeli 1%
kofeiny	1,7%
1-fenylo-2-aminopropanu	mniej aniżeli 1,7%
syntetycznego 1-fenylo-2-metyloamino-1-propanolu	około 2,7%
efedryny	około 4%
1-(3',4'-etylenodwuoksy-fenylo)-2-amino-1-propanolu	mniej aniżeli 1%

Przez wspólne rozpuszczanie teofiliny oraz jednego ze związków o działaniu podobnym do działania efedryny można otrzymywać roztwory, które zawierają do 19,8% teofiliny i 33% związków działających podobnie do efedryny. Również przez jednoczesne rozpuszczanie kofeiny oraz związku o działaniu podobnym do działania efedryny otrzymywać można roztwory wodne, zawierające do 12,1% kofeiny i do 19,4% związku działającego jak efedryna.

Przy wytwarzaniu roztworów wodnych kofeiny można stosować aminy o działaniu podobnym do działania efedryny również w postaci ich soli, np. chlorowoderek 1-fenylo-2-metylo-amino-1-propanolu lub chlorowoderek 1-(3',4'-etylenodwuoksyfenylo)-2-amino-1-propanolu.

Oczywiście we wszystkich przypadkach stosować też można kilka związków podobnych do efedryny obok siebie.

Przykład I. 19,8 g teofiliny miesza się dokładnie z 13,5 g 1-fenylo-2-aminopropanu (w stosunku 1 mol na 1 mol), przy czym

podczas ogrzewania tworzy się z początku gęsto płynna mieszanina mazista, a po ukończeniu reakcji — masa stała, która daje się łatwo proszkować. Otrzymany związek 1 mola teofiliny z 1 molem 1-fenylo-2-aminopropanu topi się w temperaturze 258°C. Oznaczenie azotu wykazało 20,8% N (obliczono 21%).

Nowy ten związek jest rozpuszczalny w wodzie w ilości ponad 10%.

Przykład II. 9,9 g teofiliny przerabia się jak w przykładzie I z 13,5 g 1-fenylo-2-aminopropanu (stosunek 1 mol na 2 mole).

Mieszanina przechodzi z początku w stan lekko płynny, a następnie w masę dającą się łatwo proszkować. Uzyskany związek 1 mola teofiliny i 2 moli 1-fenylo-propanu topi się w temperaturze około 206°C i rozpuszcza w wodzie w ilości do 20%. Oznaczenie azotu: znaleziono 17,90%, obliczono: 17,95%.

Przykład III. 9,9 g teofiliny i 8,25 g zasady efedrynowej rozpuszcza się wspólnie w małej ilości wody, a uzyskany związek wydziela się przez odparowywanie w próżni. Po wysuszeniu otrzymuje się bezwodny związek, który topi się w temperaturze około 226°C i rozpuszcza się w wodzie w ilości ponad 15%. Oznaczenie azotu: znaleziono 19,3, obliczono 19,3.

Przykład IV. 9,7 g bezwodnej kofeiny i 13,5 g 1-fenylo-2-aminopropanu przeprowadza się jednocześnie w stężony roztwór wodny. Związek wydzielający się z tego roztworu przy odparowywaniu w próżni, zostaje jednocześnie od razu w próżni wysuszony. Związek posiada punkt topnienia 183°C i rozpuszcza się w wodzie w ilości ponad 15%. Oznaczenie azotu: znaleziono 18,9%, obliczono 18,1%

Przykład V. 19,8 g teofiliny miesza się dokładnie z 27,6 g 1-fenylo-2-aminopropanu, a uzyskaną mieszaninę rozpuszcza się w 100 cm³ wody destylowanej. Obydwa te trudno rozpuszczalne związki po rozpusz-

czeniu się w wodzie tworzą zupełnie jasny roztwór. Rozpuszczanie przyspieszyć można ewentualnie przez ogrzewanie. Teofilina i związek o charakterze efedryny znajdują się w roztworze w stosunku 1 mol na 1 mol.

Przykład VI. 19,8 g teofiliny przeprowadza się do roztworu wodnego za pomocą 16,5 g względnie 33,0 g efedryny według przykładu V dopełniając wodą destylowaną do 100 cm³. W pierwszym przypadku stosunek teofiliny do efedryny w roztworze wynosi 1 mol : 1 mol, w drugim przypadku 1 mol : 2 mole.

Przykład VII. 12,4 g teofiliny przeprowadza się do roztworu wodnego dodając 10 g 1-fenylo-2-metyloamino-1-propanolu i dopełniając wodą do 100 cm³.

Przykład VIII. 12,1 g kofeiny rozpuszcza się dodając 6,9 g 1-fenylo-2-aminopropanu i dopełniając do 100 cm³ wodą.

Przykład IX. Rozpuszcza się 11,4 g kofeiny i 19,4 g efedryny dopełniając wodą do 100 cm³.

Przykład X. 8,0 g kofeiny rozpuszcza się dodając 16,7 g chlorowodorku 1-fenylo-2-metyloamino-1-propanolu i dopełniając wodą do 100 cm³.

Przykład XI. 9,2 g kofeiny i 23,3 g chlo-

rowodorku 1-(3',4'-etylenodwuoksyfenylo)-2-amino-1-propanolu rozpuszcza się dodając wody do 100 cm³.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania łatwo rozpuszczalnych w wodzie związków względnie wodnych roztworów teofiliny lub kofeiny, znamienny tym, że na powyższe związki purynowe działa się 1-fenylo-2-aminopropanem lub jego pochodnymi o działaniu podobnym do działania efedryny, np. efedryną lub syntetyczną efedryną racemiczną (1-fenylo-2-metyloamino-1-propanolem).

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że odczynniki poddaje się wzajemnej reakcji stosując ogrzewanie.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że odczynniki poddaje się wzajemnej reakcji w obecności wody, a produkt przemiany uwalnia się ewentualnie od wody w warunkach łagodnych, np. stosując odparowywanie w próżni.

Chemiewerk Homburg
Aktiengesellschaft
Zastępca: inż. F. Winnicki
rzecznik patentowy