



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

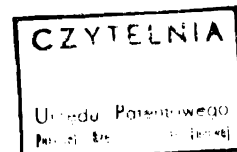
Int. Cl.⁴ C07D 473/08

Zgłoszono: 87 10 29 (P. 268536)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 09 01

Opis patentowy opublikowano: 1990 01 31



Twórcy wynalazku: Zofia Kolarska, Barbara Sienkiewicz

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“,
Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny o wzorze 1.

Związek ten oraz jego pochodne są popularnymi lekami o działaniu broncholitycznym.

Znane są sposoby wytwarzania związku o wzorze 1 przez działanie na 7-(3-halogenopropylo)-teofilinę 2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloaminą lub 2-(3,5-dihydroksyfenylo)- ω -aminoacetofenonem albo, przez działanie na 7-(3-aminopropylo)-teofilinę, 1-halogeno-2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetanem lub 2-(3,5-dihydroksyfenylo)- ω -halogenoacetofenonem. W trakcie alkilowania znanymi sposobami powstaje w niewielkich ilościach wolny brom lub jod, który zanieczyszcza produkt reakcji, powodując jego ciemnienie, a nawet rozpyływanie się kryształów. Oczyszczanie związku końcowego od tego rodzaju zanieczyszczeń, jest kłopotliwe i wpływa na obniżenie wydajności procesu.

Celem wynalazku jest prowadzenie alkilowania w sposób umożliwiający wyłączenie ze środowiska reakcji halogenozwiązków.

Sposobem według wynalazku 2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloaminę o wzorze 2 alkiluje się p-toluenosulfonianem 7-(3-propylo)-teofiliny o wzorze 3 w środowisku alkoholu, najkorzystniej n-butanolu, w temperaturze wrzenia, a otrzymany związek przeprowadza się w chlorowodorek 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny o wzorze 1 w znany sposób.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związek o wzorze 1 o czystości farmakopealnej bez dodatkowej krystalizacji.

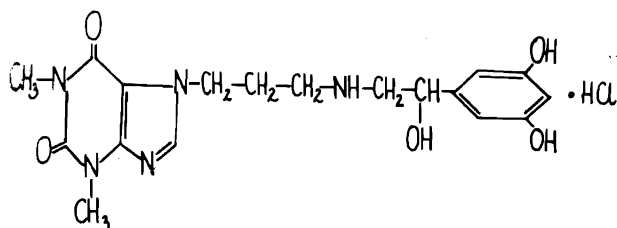
Przykład. Do zawiesiny 1 kg 7-(3-hydroksypropylo)-teofiliny w 4,0 dm³ pirydyny schłodzonej do temperatury około 0°C, wsypuje się powoli 1,68 kg p-toluenosulfochloru. Po 6 godz. mieszania w temperaturze od 0°C do -6°C, wkrapla się 6,0 dm³ 18% kwasu solnego. Na początku wykwaszania temperatura wzrasta do 50°C. Kwas należy tak dozować, aby temperatura utrzymywała się w granicach od +15°C do +30°C, pH końcowe winno wynosić około 1. Po dodaniu całej ilości kwasu kontynuuje się mieszanie bez chłodzenia przez 30 minut. Osad odsącza się i przemywa 1,5 dm³ wody destylowanej. Mokry osad maceruje się w 10 dm³ wody destylowanej w temperaturze

pokojuwej przez 2 godz. Otrzymuje się 1,3 kg p-toluenosulfonianu 7-(3-propylo)-teofiliny o t.t. = 146-149°C. Wydajność: 79,2%.

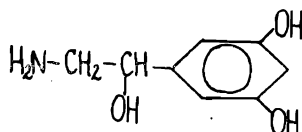
Do zawiesiny 0,4 kg chlorowodoru 2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloaminy w 7,3 dm³ n-butanolu wsypuje się 0,08 kg wodorotlenku sodu. Po ogrzewaniu mieszaniny we wrzeniu, **około** 115°C, przez 1 godz. odsącza się chlorek sodu, a do przesącza ogrzanego do wrzenia dozuje się 0,76 kg p-toluenosulfonianu 7-(3-propylo)-teofiliny w siedmiu porcjach w godzinnych odstępach. Po zakończeniu dozowania kontynuuje się mieszanie we wrzeniu przez 10 godzin. Otrzymuje się 0,47 kg p-toluenosulfonianu 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny o temperaturze topnienia 252-255°C (R) z wydajnością 45,0%. Związek ten zawiesza się w 7,8 dm³ etanolu absolutnego, następnie wlewa się 0,47 dm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa we wrzeniu przez 9 godzin. Otrzymuje się 0,31 kg chlorowodoru 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny o t.t. 251-252°C (R). Wydajność 88,0%.

Zastrzeżenie patentowe

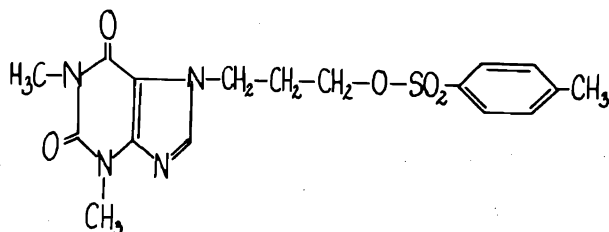
Sposób wytwarzania chlorowodoru 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}-teofiliny o wzorze 1, **znamienny tym**, że 2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloaminę, o wzorze 2 alkiluje się p-toluenosulfonianem 7-(3-propylo)-teofiliny o wzorze 3 w środowisku alkoholu, najkorzystniej n-butanolu w temperaturze wrzenia i otrzymany związek przeprowadza się w chlorowodorek 7-{3-[2-(3,5-dihydroksyfenylo)-2-hydroksyetyloamino]-propylo}teofiliny w znany sposób.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3