

COZ 57/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44373

Kl. 12 p, 7/10

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania związku 8-chloroteofiliny z 2-(benzhydroksy)-N, N-dwumetyloetyloaminą

Patent trwa od dnia 14 listopada 1959 r.

Związki o właściwościach przeciwhistaminowych i przeciwalergicznym, a wśród nich zasada antyhistaminowa zwana benzhydraminą, będąca 2-(benzhydroksy)-N,N-dwumetyloetyloaminą, posiadają niepożądane działanie uboczne na centralny układ nerwowy, wywołując nudności, wymioty, zawroty głowy, senność, spadek ciśnienia krwi itp. Połączenie tych związków z 8-chloroteofiliną zapobiega tym niepożądanym ubocznym objawom i wznaga właściwości przeciwhistaminowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne, zwłaszcza zaś właściwości przeciwymiotne. Związki takie znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu objawów wywołanych tak zwane chorobą lokomocyjną (chorobą morską, samolotową, autobusową itp.) oraz w zapobieganiu im.

Znane sposoby otrzymywania związków

*) Właściciel patentu oświadczył, iż współtwórcami wynalazku są mgr Kazimierz Karcz, mgr Donata Dąbrowska i Wanda Wojtkiewicz.

8-chloroteofiliny lub 8-bromoteofiliny z zasadami antyhistaminowymi polegają na ogrzewaniu chlorowodoru danej teofiliny z zasadą antyhistaminową, np. benzhydraminą albo soli alkalicznej 8-chloroteofiliny z solą zasady antyhistaminowej w ciągu dwóch do czterech godzin w temperaturze 80—100°C. Sposoby te posiadają liczne wady utrudniające wytwarzanie w skali przemysłowej związku o wymaganej czystości i z dobrą wydajnością. Zarówno bowiem substancje wyjściowe jak i produkt reakcji są wrażliwe na podwyższoną temperaturę i ulegają rozkładowi, a częściowo polimeryzacji. Z tego powodu wydajność reakcji jest mała, a produkt reakcji zanieczyszczony jest trudnymi do oddzielenia substancjami powstałymi w reakcjach ubocznych. Znane są z literatury patentowej sposoby oczyszczenia pochodnych teofiliny, polegające na krystalizacji przez rozpuszczanie na gorąco w różnych rozpuszczalnikach między innymi w metyloetyloketonie i na wydzieleniu krystalów

przez oziębienie. Przy zastosowaniu tych sposobów, część otrzymanego produktu ulega rozkładowi lub polimeryzacji, przez co wydajność po oczyszczeniu jest znacznie mniejsza.

W sposobie według wynalazku, dzięki dobraniu środowiska szczególnie korzystnego dla optymalnego przebiegu tej reakcji, proces zachodzi nadzwyczaj szybko i to nawet w stosunkowo nie wysokiej temperaturze. Sposób według wynalazku umożliwia uzyskanie wysokiej wydajności oraz wysoką czystość produktu końcowego.

Sposobem według wynalazku do 8-chloroteofiliny, rozproszanej w bezwodnym metyloetyloketonie, dodaje się porcjami w temperaturze około 40°C nadmiar benzhydraminy (nadmiar wynosi około 1/3 ilości stechiometrycznej). Reakcja zachodzi równocześnie z rozpuszczaniem się 8-chloroteofiliny i po upływie kilkunastu minut jest ukończona. Ilość metyloetyloketonu jest tak dobrana, aby przy danej temperaturze produkt powstający mógł być w nim całkowicie rozpuszczony. Chloroteofilina reagując z benzhydraminą ulega stopniowo prawie całkowitemu rozpuszczeniu. Po przesączeniu z dodatkiem węgla, roztwór zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem bez podwyższania temperatury, przy czym krystalizuje 8-chloroteofilinian benzhydraminy z dużą wydajnością i w stanie wysokiej czystości. W celu dokładnego wydzielenia produktu pożądanego jest oziębienie roztworu w kąpeli z lodem. Gdyby okazało się potrzebne dalsze oczyszczanie produktu, wówczas rozpuszcza się go w temperaturze pokojowej w odpowiednio dużej ilości metyloetyloketonu, ponownie zadaje węglem, przesącza, zagęszcza i oziębia jak wyżej.

Przykład. W kolbie o pojemności 6 l umieszcza się 2,307 kg, czyli 2,866 l metyloetyloketonu. Do tego rozpuszczalnika podczas

jednoczesnego mieszania wsypuje się 0,478 kg 8-chloroteofiliny, a następnie dodaje porcjami benzhydraminę 84,4% w ilości 0,909 kg, co odpowiada 0,788 kg benzhydraminy 100%, czyli 3,01 mola. Roztwór utrzymuje się w temperaturze 40°C podczas ciągłego mieszania, aż do rozpuszczenia się osadu. Następnie zadaje się małą ilością węgla i sączy, a przesącz zagęszcza w próżni bez podwyższania temperatury do około 1/4 początkowej objętości. Następnie oziębia się całość mieszaniną lodu z solą. Wydzielony produkt sączy i suszy się na powietrzu. Otrzymuje się 1,024 kg związku 8-chloroteofiliny z benzhydraminą o temperaturze topnienia 103—104°C. Wydajność 97,8% teoretycznej. Tak otrzymany surowy produkt przekształca się z metyloetyloketonu w temperaturze 40°C, dodaje węgla w małej ilości, przesącza i ponownie zagęszcza do 1/4 objętości pod próżnią bez przekroczenia temperatury 40°C, wykryszalizuuje, sączy i suszy jak wyżej. Produkt oczyszczony posiada temperaturę topnienia 104—105°C, a wydajność przeliczona na ten produkt wynosi 97,2%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania związku 8-chloroteofiliny z 2-(benzhydroksy)-N,N-dwumetyloetyloaminą przez działanie 8-chloroteofiliny na benzhydraminę, znamienny tym, że do rozproszonej 8-chloroteofiliny w metyloetyloketonie dodaje się w temperaturze około 40°C benzhydraminę w nadmiarze podczas ciągłego mieszania, po czym całość sączy się, roztwór zagęszcza się w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem i wydziela produkt przez oziębienie.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy