



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247445

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 213/55

(22) Přihlášeno 15 04 85
(21) PV 2777-85

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 10 87

(75)

Autor vynálezu

GABRIEL JIŘÍ dr., MAYER JIŘÍ ing., INDRUCH MIROSLAV ing.,
URBAN LUDĚK, OLOMOUC

(54) Způsob výroby nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu

Podstatou postupu je příprava alkalické soli theofylinu pomocí roztoku získaného rozpuštěním pevného hydroxidu sodného nebo draselného v nižších alifatických alkoholech nebo ve směsích těchto alkoholů s toluenem nebo xylenem a následným zpracováním takto vzniklé soli o sobě známým způsobem, to je alkylací 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)-amino-3-chlor-2-propanolem a převedením vzniklého produktu na nikotinanovou sůl. Vynález může být využito při výrobě nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu ev. derivátů této sloučeniny.

Vynález se týká způsobu výroby nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)-amino-2-propanolu (generický název xantinol nikotinát).

Tento přípravek se používá jako léčivo při onemocněních souvisejících s nedostatečným periferním prokrvením.

Stávající způsob výroby výhodný pro průmyslové využití je založen na alkylationi alkalické soli theofylinu 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-3-chlor-2-propanolem a na převedení vzniklého meziprojektu na nikotinanovou sůl, tj. na xantinol nikotinát. Jako reakčního prostředí se používá nižších alifatických alkoholů (US patent 2 924 598 /1960/, DB patent 1 102 750 /1961/). Zvýšení výtěžků bylo dosaženo postupem výroby ve směsi nižšího alifatického alkoholu a toluenu nebo xylenu (AO č. 182 386 /1980/). Posledně jmenovaný postup snížil též znečištění surového produktu chloridem sodným. Společným znakem výše uvedených postupů bylo to, že sodná sůl theofylinu byla připravována pomocí vodného roztoku hydroxidu sodného.

Podstata nového postupu přípravy spočívá v podstatném omezení přítomnosti vody v reakci, což je dáno tím, že sodná nebo draselná sůl theofylinu se získá pomocí roztoku připraveného z pevného hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve směsi methylalkoholu nebo ethylalkoholu s toluenem nebo xylenem a takto vzniklá sůl se alkyluje 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)-amino-3-chlor-2-propanolem a vzniklý meziprodukt se převede na nikotinanovou sůl. Pevný hydroxid sodný nebo hydroxid draselný je možno rozpustit též v methanolu nebo ethanolu a toluen nebo xylene přidat následně.

Hlavní výhodou nového postupu je tedy omezení vzniku vedlejších reakcí a získání produktu o vysoké čistotě, neboť nově bylo zjištěno, že přítomnost vody v reakci přispívá ke zvýšené tvorbě vedlejších produktů.

Surové produkty lze přečistit jednoduchou krystalizací z vodných alkoholů s vysokým výtěžkem. Čistota surových produktů je tak vysoká, že ke krystalizaci je možno opakovaně použít matečných a promývacích louhů z předchozí krystalizace po jejich eventuálním doplnění rozpustidly na jejich žádané množství a složení. Krystalizační ztráty se takto minimalizují, neboť tyto louhy jsou nasyceny xantolnikotinátem z předchozí operace.

Výsledným vyšším účinkem nového postupu je zvýšení výtěžku konečného produktu, což se ekonomicky projeví snížením surovinových nákladů. Případné opakované použití krystalizační směsi přináší další efekt ve snížení množství odpadů, na jejichž opracování nebo likvidaci by bylo třeba vynaložit další náklady.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

Do baňky se předloží 110,0 ml methanolu a 120,0 ml toluenu a za míchání se přidá 10,3 g pevného hydroxidu sodného. Po asi 25minutovém míchání se hydroxid sodný rozpustí a vzniknou dvě vrstvy kapalně fáze, případně emulze. K reakční směsi se při teplotě 45 °C přidá za míchání 45,6 g theofylinu.

Obsah baňky se vyhřeje k varu a při teplotě 65 až 68 °C se během tří hodin přikape 47,1 g 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-3-chlor-2-propanolu a reakční směs se míchá ještě tři hodiny při teplotě 65 až 68 °C. Po ochlazení na 20 °C se vyloučený chlorid sodný odsaje a promyje 15,0 ml směsi methanol-toluen.

Filtrát se vyhřeje na 55 °C a za míchání se přidá 30,8 g kyseliny nikotinové. Teplota se zvýší na 76 °C a po 45 minutách varu se suspenze nechá samovolně chladnout dvě hodiny, načež se dochladí na 3 °C. Po jednohodinovém míchání při 3 °C se produkt odsaje a promyje 27,0 ml methanolu.

Získaný surový produkt se překrystaluje z 90% vodného methanolu.

Získá se 97,9 g, tj. 89,1 % teorie lékopisného nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu o t.t. 183,0 až 184,5 °C.

P ř í k l a d 2

Surový produkt získaný způsobem podle příkladu 1 se překrystaluje z matečných a promývacích louhů po krystalizaci předchozí šarže surového nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu po doplnění methanolem na potřebný objem.

Získá se 100,6 g, tj. 91,5 % teorie lékopisného nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu o t.t. 182,5 až 184,0 °C.

P ř í k l a d 3

Do baňky se předloží 90,0 ml ethanolu, 140,0 ml toluenu a za míchání se přidá 17,0 g pevného 85% hydroxidu draselného, který se za míchání rozpustí.

Další postup na přípravu surového nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu je shodný s příkladem 1 s tím, že vyizolovaný chlorid draselný se promyje směsí ethanol-toluen a surový produkt se promyje 4x 20,0 ml ethanolu.

Získaný surový produkt se překrystaluje z 90% vodného methanolu.

Získá se 97,7 g, tj. 88,9 % teorie lékopisného nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu o t.t. 183,0 až 185,0 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu alkylací sodné nebo draselné soli theofylinu 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-3-chlor-2-propanolem s následným převedením této báze na nikotinanovou sůl, vyznačený tím, že pevný hydroxid sodný nebo draselný se rozpustí v nižším alifatickém alkoholu o počtu uhlíků 1 až 2 nebo ve směsi těchto alkoholů s toluenem a/nebo xylenem a přidáním theofylinu se připraví sodná nebo draselná sůl theofylinu, která se dále zpracuje o sobě známým způsobem na nikotinanovou sůl 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že krystalizace surového nikotinanu 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu se provede z vodných alifatických alkoholů s počtem uhlíků 1 až 4 s použitím matečných a/nebo promývacích louhů z předchozí krystalizace surového 3-(7-theofylyl)-1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-2-propanolu po eventuálním doplnění na potřebné množství a složení.