

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59071

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.V.1967 (P 120 322)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.III.1970

Kl. 12 p, 7/10

MKP C 07 d 54/40

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Donata Dąbrowska, mgr Zygmunt Zaczynski

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania (2', 3'-dwohydroksypropylo)- -dwumetyloksantyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania (2',3'-dwohydroksypropylo)-dwumetyloksantyn, a w szczególności 7-(2',3'-dwohydroksypropylo)-teofiliny i 1-(2',3'-dwohydroksypropylo)-teobrominy o wysokiej czystości nadających się w związku z tym do celów iniekcyjnych.

Znana jest metoda otrzymywania (2',3'-dwohydroksypropylo)-dwumetyloksantyn przez kondensację soli sodowej teofiliny względnie teobrominy z alfa-monochlorohydryną glicerynową. Otrzymana tą drogą (2',3'-dwohydroksypropylo)-dwumetyloksantyna jest zanieczyszczona produktami rozkładu. Ponadto znany jest z niemieckiego opisu patentowego 31894 sposób otrzymywania (2',3'-dwohydroksypropylo)dwumetyloksantyn przez kondensację glicydu z teofiliną względnie teobrominą. Metoda nie jest jednak dogodna w stosowaniu na skalę techniczną z uwagi na kłopotliwą produkcję glicydu, wymagającą bardzo sprawnej aparatury i opierającą się na uciążliwych procesach chemicznych. Glicyd poza tym jest produktem nietrwałym, ulegającym łatwo rozkładowi.

Inny znany sposób otrzymywania (2',3'-dwohydroksypropylo)-dwumetyloksantyn z (2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-dwumetyloksantyn przez hydrolizę alkaliczną, wzmiankowany jest w niemieckim opisie patentowym nr 224 159, dotyczącym otrzymywania chloropropyloteofiliny. Ogólnie bowiem wiadomo, że atom chlorowca znajdujący się na końcu

2

łańcucha alifatycznego jest ruchliwy i daje się zastąpić grupą hydroksylową.

Chromatograficznie da się jednak stwierdzić, że w czasie hydrolizy (2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-teofiliny w zależności od zastosowanych warunków reakcji obok częściowo niezmienionego produktu wyjściowego powstaje szereg niepożądanych produktów ubocznych oraz smolistych produktów rozkładu. I tak w temperaturze poniżej 20°C powstaje głównie 7-(2',3'-epoksypropylo)-teofilina. W temperaturach wyższych na przykład w 100°C i powyżej pod działaniem stężonych ługów powstaje w zależności od czasu trwania reakcji szereg produktów daleko posuniętego rozkładu wskutek degradacji hydrolitycznej. Na przykład teofilina przechodzi w teofilidynę (Z. Kalinowska, Acta Pol. Pharm. XXI, 481-5 i 529-36, (1964). Również ulega rozkładowi powstająca w trakcie reakcji 7-(2',3'-dwohydroksypropylo)-teofilina, dając wskutek otwarcia pierścienia pirymidynowego odpowiednią pochodną imidazolu.

Przez działanie rozcieńczonych ługów na 7-hydroksy lub 7-(2',3'-dwohydroksypropylo)-teofilinę następuje również otwarcie pierścienia pirymidynowego z utworzeniem 7-hydroksy-(N-hydroksyetylo)-teofilidyny względnie 7-(2',3'-dwohydroksypropylo)-(-4-metylo-imidazolo-5-metyloamidu kwasu N-(2',3'-dwohydroksypropylo)-teofilidyno - karboksylowego) (Anna Maria Bellini, Ann. Chimica 54, 621-4(1964) C.44-901 (1966)).

W krańcowych przypadkach wydajność produktu końcowego spada nawet do 10—20%.

W związku z takim przebiegiem hydrolizy otrzymany produkt (2',3'-dwyhydroksypropylo)-dwumetyloksantyna nie nadaje się do celów leczniczych, a zwłaszcza do sporządzania roztworów iniekcyjnych (wymagających, jak wiadomo, specjalnej czystości produktów) nawet po uciążliwym i wielokrotnym oczyszczaniu, połączonym z dużymi stratami.

Stwierdzono, że niedogodności tych można uniknąć prowadząc hydrolizę przy odpowiednio dobranych ściśle określonych parametrach czasu, temperatury i p_H , co zapewnia otrzymanie z ilościową wydajnością 7-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teofiliny i 1-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teobrominy chromatograficznie czystych nadających się do ampułkowania.

Według wynalazku hydrolizę (2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-dwumetyloksantyny lub (2',3'-epoksypropylo)-dwumetyloksantyny za pomocą wodorotlenków, względnie węglanów metali alkalicznych lub ziem alkalicznych w środowisku wodnym lub wodno-alkoholowym prowadzi się przy wartości p_H około 10, w temperaturze 80—100°C, korzystnie 95—96°C w czasie 10—60 minut, korzystnie 15 minut. W warunkach tych reakcja przebiega ilościowo bez tworzenia się jakichkolwiek produktów ubocznych względnie rozkładu.

Przykład I. Do roztworu 40 g węglanu sodowego w 1000 ml wody dodaje się 100 g 7-(2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-teofiliny. Mieszając ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 95—96°C i w tej temperaturze utrzymuje ją przez okres 15 minut. Reakcja zachodzi ilościowo, a produkt jest chromatograficznie czysty. Wydzielanie produktu reakcji prowadzi się w sposób znany.

Przykład II. 20 g 7-(2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-teofiliny zawiesza się w 100 ml wody, ogrzewa mieszając do temperatury 95—96°C i w tej temperaturze wkrapla 250 ml 0,5 m ługu sodowego. Po zakończeniu wkrapiania roztwór reakcyjny ogrzewa się przez 15 minut w powyższej temperaturze. Wydajność około 90%.

Przykład III. Do roztworu 9 g węglanu sodowego w 200 ml wody dodaje się 20 g 7-(2',3'-epoksypropylo)-teofiliny i mieszając utrzymuje mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia przez 15—20 minut. Produkt wyjściowy przechodzi w tych warunkach ilościowo w 7-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teofilinę.

Przykład IV. Do roztworu 9 g węglanu sodowego w 200 ml wody dodaje się 20 g 1-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teobrominy i mieszając utrzymuje mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia przez 15—20 minut. Produkt wyjściowy przechodzi w tych warunkach ilościowo w 1-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teobrominę.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania (2',3'-dwyhydroksypropylo)-dwumetyloksantyn, a zwłaszcza 7-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teofiliny i 1-(2',3'-dwyhydroksypropylo)-teobrominy przez hydrolizę (2'-hydroksy-3'-chloropropylo)-dwumetyloksantyny lub (2',3'-epoksypropylo)-dwumetyloksantyny w środowisku wodnym lub wodno-alkoholowym za pomocą wodorotlenków względnie węglanów metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się przy wartości $p_H=10$, w temperaturze 80—100°C, korzystnie 95—96°C w czasie 10—60 minut, korzystnie 15 minut.