

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 MARTA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 13899

Mag. pharm. Grossberg Ignaz, Wien, Austrija.

Postupak za spravljanje novih jedinjenja dimetilksantina

Prijava od 16 januara 1937.

Važi od 1 septembra 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 30 marta 1936 (Austrija).

Već su poznata razna jedinjenja dime-tilksantina sa alkalnim odn. zemno-alkalnim solima organskih kiselina, kao kamforne kiseline, salicilne kiseline, mlečne kiseline, benzol kiseline, koja jedinjenja treba da se upotrebe za terapijske svrhe. Ova jedinjenja imaju u prvom redu tu svrhu da prevedu teobromin u jedinjenja, koja se daju lakše rastvoriti i dobro resorbirati. Ali ta poznata jedinjenja nisu imala neko specifično sedativno dejstvo. Zbog toga je predlagano da se pomenuta teobromin-jedinjenja pomešaju sa neorganskim solima broma ili sa jedinjenjima barbiturne kiseline. Ove su mešavine imale mnoge nedostatke, pošto su mnogi pacijenti teško podnosili soli broma a jedinjenja barbiturne kiseline u mnogim slučajevima izazivaju umor i neraspoloženje pa zbog toga se naročito ne mogu primeniti kod ljudi koji duhovno rade.

Predmet ovog pronalaska je postupak za spravljanje novih dvogubih jedinjenja dimetilksantina koja imaju veliku terapijsku vrednost i koja nemaju napred pomenute nedostatke a pored svog dejstva snižavanja pritiska krvi i diuretičkog dejstva imaju izrazito sedativno dejstvo i dejstvo popuštanja grčeva, bez neželjenih sporednih pojava, koje izazivaju poznati preparati, tako da su jedinjenja spravljena prema ovom postupku podesna i za trajno lečenje.

Postupak prema ovom pronalasku izvodi se tako, da se valerijanske kiseline, prvenstveno izovalerijanska kiselina, ili njihove soli dovode do reakcije sa dime-

tilksantinima odn. sa njihovim metalnim jedinjenjima. Kao metalna jedinjenja za supstituciju upotrebljavaju se jedinjenja alkalija, amonijuma ili zemno-alkalija. Od prve grupe dolaze naročito u obzir jedinjenja Na, Li i amonijuma, a od druge grupe naročito jedinjenje Ca i Sr. Pri supstituciji komponenata shodno se dovode do reakcije molekularne količine dimetilksantina sa valerijanskom kiselinom odn. izovalerijanskom kiselinom, ili sa nekom alkalnom odn. zemno-alkalnom soli tih kiselina, naime tako da npr. na jedan molekul teobromin-natriuma utiče jedan molekul natrium-izovalerijanata ili na jedan molekul teofilin-stronciuma da utiču dva molekula stroncium-izovalerijanata. Supstitucija se može izvršiti tako da se odmerene količine upotrebljenog ksantina sa izračunatom količinom nekog alkalnog ili zemno-alkalnog hidroksida prevede u metalno jedinjenje rastvorno u vodi pa odvojeno ili u istoj reakcionoj tečnosti da se spravi dotična so valerijanske kiseline i supstituiše sa jedinjenjem ksantina. Zgušnjavanjem reakcione tečnosti može se lako dobiti novo jedinjenje. Ali supstitucija komponenata može se izvesti takode npr. uticajem komponenata u prisustvu tolike količine nekog rastvarača, koja nije dovoljna za rastvaranje komponenata.

Primer 1. 100 tež. delova bezvodne izovalerijanske kiseline rastvore se u 259 tež. delova 15% -ne natriumove lužine pa se ispari kuvanjem u vodi. Ostatak se u peščanoj oblozi zagreje pažljivo do topljenja pa se posle hlađenja pulverizira.

66 tež. delova natrium-hidroksida rastvore se u 66 zapreminskih delova destilisanе vode pa se potom dodaju 528 zapreminskih delova alkohola (90%). U 464 zapreminska dela ovog rastvora i 140 delova destilisanе vode rastvore se 180 tež. delova teobromina pri zagrevanju. Ovom se rastvoru doda rastvor od 124 tež. dela natrium izovalerijanata u 130 zapr. delova vode pa se reakciona mešavina ispari zagrevanjem u vodenoj oblozi pri smanjenom pritisku. Ostatak je beli prašak rastvoran u vodi, čiji vodeni rastvor reaguje alkalno i ima sladunjav ukus.

Ali red supstitucije reakcionih komponenata može da bude i drukčiji.

Primer 2. 198 gr teofilina (sa 1 molekulom kristalne vode) rastvore se u vodenom rastvoru od 40 gr. natrium-hidroksida u 500 cm³ vode. Ovom se rastvoru doda 124 gr natrium-izovalerijanata pa se reakciona mešavina zagreva i u vodenoj oblozi ispari dok se ne osuši. Dobijeno jedinjenje je beli prašak, koji se lako rastvara u vodi i koji reaguje alkalno.

Primer 3. Rastvore se 20 tež. delova izovalerijanske kiseline u 600 zaprem. delova destilisanе vode; u ovaj se rastvor unese izračunata količina najčistijeg taloženog kalcium-karbonata u malim dozama pri odstranjivanju oslobođenog ugljen-dioksida. Potom se doda rastvor od 20 tež. delova teobromina u destilisanu vodu pa se reakciona mešavina ispari u vodenoj oblozi. Ostaje kristalinski beli prašak, koji se teže rastvara u vodi.

Primer 4. 18 tež. delova theobromina

rastvore se zagrevanjem u vodenom rastvoru odn. vodenoj suspenziji od 5,6 tež. delova kalcium-oksida. Zatim se zagrevanjem rastvore 10,2 tež. delova izovalerijanske kiseline u vodenom rastvoru odn. suspenziji od 2,8 tež. dela kalcium-oksida. Oba se rastvora sjedine pa ispare u vodenoj oblozi pri čemu se dobije beli kristalinski prašak, koji se teško rastvara u hladnoj vodi, a lako se rastvara u vreloj vodi.

Primer 5. Vodeni rastvor od 20,2 gr teobromin-natriuma sjedini se sa vodenim rastvorom od 12,4 gr natrium-valerijanata. Potom se doda vodeni rastvor od 11,1 gr kalcium-hlorida pa se mešavina ostavi da stoji neko vreme na toploti. Dobijeni talog se odvoji filtriranjem, ispere se malo alkohola pa osuši.

Patentni zahtevi.

1) Postupak za spravljanje novih alkalnih jedinjenja dimetilksantina sa organskim kiselinama odn. njihovim solima, naznačen time, što se valerijanska kiselina, prvenstveno izovalerijanska kiselina ili njene soli dovode do supstitucije sa dimetilksantinima odn. njihovim metalnim jedinjenjima.

2) Postupak prema zahtevu 1, naznačen time, što se molekularne količine ksantina i valerijanskih kiselina odn. njihovih soli dovode do supstitucije u vodenom medijumu ili u medijumu, koji sadrži vode pa se reakciona mešavina isparuje radi sušenja prvenstveno pri sniženom pritisku.