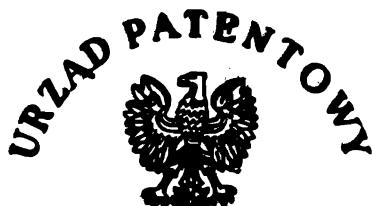


COYd 54/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45182

Kl. 12 p, 10

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych teofiliny

Patent trwa od dnia 17 listopada 1959 r.

Pierwszeństwo: 21 listopada 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych, podstawionych w położeniu 7, pochodnych teofiliny o ogólnym wzorze (1), w którym R oznacza H lub grupę metylową oraz ich soli i związków czwartorzędowych.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze (1) otrzymuje się przez katalityczne uwodornienie związków o wzorze ogólnym (2), którego sposób wytwarzania podaje opis patentowy nr 45180, jak również ewentualnie ich odpowiednich związków czwartorzędowych.

Wynalazek obejmuje również przeprowadzenie produktów uwodornienia w związki czwartorzędowe przez traktowanie estrami alkilowymi lub hydroksyalkilowymi kwasów organicznych lub nieorganicznych.

Zgodnie z wynalazkiem można również otrzymywać związki o wyżej podanym wzorze (1) przez przeprowadzenie teofiliny za pomocą haloidku N-metylopikolilowego w związek o ogólnym wzorze (3), który przez ewentualne trak-

towanie estrem alkilowym lub hydroksyalkilowym organicznego lub nieorganicznego kwasu przeprowadza się w odpowiedni związek czwartorzędowy.

Otrzymywanie produktów wyjściowych, opisanych w opisie patentowym nr 45180 odbywa się na przykład w ten sposób, że teofilinę miesza się z haloidkiem pikolilowym i utrzymuje przez dłuższy czas w podwyższonej temperaturze. Produkt reakcji daje po przekrystalizowaniu w organicznym rozpuszczalniku 7-pikoliloteofilinę.

Tak samo można otrzymywać produkty wyjściowe, opisane w opisie patentowym nr 45180 w ten sposób, że 7-pikoliloteofilinę traktuje się w podwyższonej temperaturze haloidkiem metylowym lub hydroksyalkilowym. Otrzymane po przekrystalizowaniu w organicznym rozpuszczalniku czyste związki czwartorzędowe poddaje się uwodornieniu, przy czym powstaje 7-(N-metylopipekolilo)- lub 7-(N-β-hydroksy-

etylo/-pikolilo) teofilina, którą za pomocą haloidku alkilu, na przykład jodku metylu przeprowadza się w odpowiedni związek czwartorzędowy. Przeprowadzenie grupy pirydylowej w grupę piperydylową zachodzi przez uwodornienie w obecności katalizatora, na przykład tlenku platyny w roztworze wodnym.

Dalej wynalazek obejmuje również proces, według którego teofilinę wprowadza się w reakcję z haloidkiem N-metylopikolilowym utrzymując przez dłuższy czas w podwyższonej temperaturze i otrzymany produkt reakcji traktuje się haloidkiem alkilu, na przykład bromkiem metylu.

Otrzymane sposobem według wynalazku, dotychczas nieznanne pochodne teofiliny, jak również ich sole i związki czwartorzędowe, są w temperaturze pokojowej stałymi, krystalicznymi substancjami. Odznaczają się one obok dobrej rozpuszczalności w wodzie właściwościami przyspieszania działania serca i odprężania naczyń. Ponadto substancje te charakteryzują się składnikami czynnymi, działającymi hamująco wobec histaminy i acetylocholíny, które u pochodnych teofiliny były dotychczas nieznanne. Na przykład chlorowodorek β -pikoliloteofiliny działa w porównaniu teofiliną in vitro około 6 razy silniej hamująco w stosunku do histaminy i około 50 razy silniej w stosunku do acetylocholíny. Próba toksyczności (na myszach) nowych preparatów daje zbliżone wyniki do teofiliny. Dzięki wspomnianym właściwościom są one wartościowymi lekami, przy czym ich rozpuszczalność, częściowo w postaci soli, umożliwia ich zastosowanie na przykład do roztworów ampułkowych do iniekcji. Inne znane pochodne teofiliny są albo nie rozpuszczalne w wodzie, albo o ile są rozpuszczalne — działają słabiej niż teofilina.

W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu nie ograniczając zakresu wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Chlorowodorek 7- β -pikoliloteofiliny. 80.1 g teofiliny i 66.4 g chlorowodoru chlorku β -pikolilowego miesza się dokładnie i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 220°, przy czym zachodzi silne wydzielanie się chlorowodoru. Dla dokończenia reakcji pozostawia się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu godziny w takiej samej temperaturze łaźni wodnej pod wodną pompą próżniową.

Ochłodzoną do temperatury pokojowej, brunatno zabarwioną, stwardniałą zawartość kolby przekrystalizowuje się następnie dwukrotnie w 90%-owym alkoholu etylowym i otrzymuje się z dobrą wydajnością czysty chlorowodorek 7- β -pikoliloteofiliny.

6.15 g chlorowodoru 7- β -pikoliloteofiliny rozpuszcza się w 100 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0.3 g tlenku platyny pod ciśnieniem 5 atm w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej dla uwodornienia ilości wodoru kończy się po upływie 1,1/4 godziny. Katalizator odsąca się i przezroczysty wolny roztwór odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°. Pozostały osad suszy się w ciągu 3 godzin w wysokiej próżni w temperaturze pokojowej i następnie przekrystalizowuje dwukrotnie w 95%-owym alkoholu.

Czysty chlorowodorek 7- β -pikoliloteofiliny krystalizuje w postaci drobnych igieł i pianie, pieniąc się w temperaturze 228—230°. Temperatura spiekania około 173°.

Przykład II. Chlorowodorek 7-(N-metylo- β -pikolilo) teofiliny. Dla otrzymania zasady 7- β -pikoliloteofiliny rozpuszcza się chlorowodorek w niewielkiej ilości wody, roztwór zadaje nadmiarem 40%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje uwolnioną zasadę chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się siarczanem sodowym, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje dwukrotnie w absolutnym etanolu.

Roztwór 13.55 g zasady 7- β -pikoliloteofiliny w 150 ml metanolu traktuje się jednorazowo w temperaturze łaźni wodnej 40° 21.3 g jodku metylu (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i mieszaniną reakcyjną utrzymuje następnie w ciągu 7 godzin w temperaturze 40°. Powstały osad odsąca się i przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Pozostałość razem z odsączonym produktem przekrystalizowuje się dwukrotnie w 98%-owym alkoholu. Otrzymuje się czysty metylojodek 7- β -pikoliloteofiliny. 6.14 g metylojodku 7- β -pikoliloteofiliny rozpuszcza się w 50 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0.1 g tlenku platyny, pod ciśnieniem 5 atm, w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej ilości wodoru trwa 1 1/2 godziny. Katalizator odsąca się i klarowny przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ci-

nieniem w temperaturze 70°. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się następnie w 25 ml wody i roztwór ochładzając zadaje nadmiarem 40% - owego wodorotlenku sodowego. Ochłodzoną lodem mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się czterokrotnie chloroformem i jeden raz benzenem, połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°.

W celu utrzymania chlorowodoru z tak uzyskanej zasady rozpuszcza się ją w 100 ml metanolu, odsącza nieco części nierozpuszczalnych i chłodząc lodem zadaje przesącz kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo. Metanolowy roztwór kwasu solnego odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60° do suchości i pozostałość przekrystalizowuje trójkrotnie w około 95% - owym alkoholu.

Czysty chlorowodorek 7-(N-metylo-β-pipekolilo)-teofiliny krystalizuje z 1,5 molem wody krystalizacyjnej. Topnieje w temperaturze 227 — 231° z rozkładem.

Przykład III. Metylojodek 7-(N-metylo-β-pipekolilo)-teofiliny. Roztwór 4,0 g surowej zasady 7-(N-metylo-β-pipekolilo)-teofiliny (patrz przykład II, ustęp trzeci) w 95 ml absolutnego benzenu, ochłodzony lodem zadaje się jednorazowo 5,86 g jodku metylu (= trzykrotnej ilości teoretycznej). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 5 godzin w temperaturze 40° i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wytrącony surowy metylojodek odsącza się i przekrystalizowuje jeden raz w metanolu i małej ilości wody i następnie jeden raz w 95% - owym alkoholu. Czysty metylojodek 7-(N-metylo-β-pipekolilo)-teofiliny topnieje w temperaturze 277—279° (rozkład).

Przykład IV. Metylojodek 7-[N-(β'-hydroksyetylo)-β-pipekolilo]-teofiliny. 9,0 g zasady 7-β-pikoliloteofiliny miesza się z 8,02 g acetylenochlorohydryny (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin w temperaturze 160°. Przez powtórna krystalizację ochłodzonej do temperatury pokojowej substancji surowej w absolutnym alkoholu, a następnie 95% - owym alkoholu otrzymuje się czysty 7-[N-(β'-hydroksyetylochloroek)-β-pikolilo]-teofiliny. Czystą substancję suszy się w ciągu wielu godzin pod próżnią w temperaturze 85°, gdyż w przeciwnym razie wskutek obecności rozpuszczalnika temperatura topnienia jest nieścisła i niższa od rzeczywistej.

21,6 g 7-[N-(β'-hydroksyetylochloroek)-β-pikolilo]-teofiliny rozpuszcza się w 200 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0,9 g tlenku platyny pod ciśnieniem 5 atm w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej ilości wodoru trwa 1 1/2 godziny. Katalizator odsącza się i przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70° do około połowy objętości. Steżony roztwór ochłodzony lodem nasycy się następnie stałym węglanem potasowym i silnie alkalizuje 50 ml 40% - owego wodorotlenku sodowego. Ekstrahuje się 6 razy chlorkiem metylenu, połączone wyciągi suszy siarczanem sodowym o odparowuje roztwór do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°.

6,42 wyżej otrzymanej surowej 7-[N-(β'-hydroksyetylo)-β-pipekolilo]-teofiliny rozpuszcza się w 100 ml absolutnego benzenu i otrzymany roztwór traktuje jednorazowo 8,52 g jodku metylu. Roztwór reakcyjny ogrzewa się następnie dobrze mieszając w ciągu 21 godzin w temperaturze 40° i silnie hygroskopijny osad odsącza się. Przez powtórne przekrystalizowanie w mieszaninie metanolowoeterowej otrzymuje się czysty metylojodek 7-[N-(β'-hydroksyetylo)-β-pipekolilo]-teofiliny. Temperatura topnienia 226—229°. (rozkład). Spieka się w temperaturze 158—160°.

Przykład V. Chlrowodorek 7-γ-pipekoliloteofiliny. 80,1 g teofiliny i 66,4 g chlorowodoru chlorku γ-pikolilowego miesza się dobrze i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 200°, obserwuje się przy tym silne wydzielanie się gazowego chlorowodoru. Do ukończenia reakcji pozostawia się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu godziny w temperaturze łaźni wodnej pod wodną pompą próżniową.

Ochłodzoną do temperatury pokojowej stwardniałą zawartość kolby przekrystalizowuje się następnie dwukrotnie w 90% - owym alkoholu i otrzymuje się z dobrą wydajnością czysty chlorowodorek 7-γ-pikoliloteofiliny.

15,0 g chlorowodoru 7-γ-pikoliloteofiliny rozpuszcza się w 150 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0,7 g tlenku platyny pod ciśnieniem 5 atm w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej ilości wodoru trwa 2 godziny. Katalizator odsącza się i następnie klarowny wodny roztwór odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°. Pozostałość suszy się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i następ-

nie przekryszalizowuje się dwukrotnie w 95%-owym alkoholu. Czysty chlorowoderek 7- γ -pikoliloteofiliny kryszalizuje pod postacią bezbarwnych igieł. Temperatura topnienia 279—283° (rozkład).

Przykład VI. Chlorowoderek 7-[N-metylo- γ -pipekolilo]-teofiliny. Roztwór 13,55 g zasady 7- γ -pikoliloteofiliny w 150 ml chlorku metylenu w temperaturze łaźni olejowej 40° traktuje się jednorazowo 21,3 g jodku metylu (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 7 godzin dobrze mieszając w temperaturze 40°. Po zakończeniu reakcji wytrącony osad odsącza się i oczyszczają przez powtarzaną kryszalizację w metanolu i małej ilości wody. 34,1 metylojodku 7- γ -pikoliloteofiliny rozpuszcza się w 175 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0,7 g tlenu platyny pod ciśnieniem 5 atm w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej ilości wodoru trwa 1 1/2 godziny. Katalizator odsącza się i klarowany przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70°. Kryszaliczną pozostałość rozpuszcza się 125 ml wody i roztwór nasycony po ochłodzeniu stałym węglanem potasowym traktuje 40%-owym wodorotlenkiem sodowym do silnie alkalicznej reakcji. Następnie ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną wielokrotnie chlorkiem metylenu, połączone wyciągi suszy siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°. W celu otrzymania chlorowodoru surową zasadę rozpuszcza się w metanolu, odsącza nieco części nierozpuszczalnych i przesącz traktuje kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo. Zakwaszony kwasem solnym roztwór metanolowy odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80° i pozostałość przekryszalizowuje trójkrotnie w absolutnym alkoholu. Czysty chlorowoderek 7-(N-metylo- γ -pipekolilo)-teofiliny jest hygroskopijny i topnieje w temperaturze 282—284° (rozkład, czerwone zabarwienie).

Przykład VII. Metylojodek 7-[N-(β' -hydroksyetylo)- γ -pipekolilo]-teofiliny. 27,1 g zasady 7- γ -pikoliloteofiliny miesza się ściśle z 24,15 g etylenochlorohydryny (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°. Przez powtórnią kryszalizację ochłodzonej do temperatury pokojowej surowej substancji w 90%-owym alkoholu otrzymuje się czysty 7-[N-(β' -hydroksyetylochlorek)- γ]-pikoliloteofiliny.

26,5 g 7-[N-(β' -hydroksyetylochlorek)- γ -pikolilo]-teofiliny rozpuszcza się w 150 ml wody destylowanej i uwodarnia w obecności 0,6 g tlenu platyny pod ciśnieniem 5 atm i w temperaturze 55—60°. Pochłanianie obliczonej ilości wodoru trwa 1 1/2 godziny. Katalizator odsącza się i przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70° do około połowy objętości. Steżony roztwór po ochłodzeniu lodem nasyca się następnie stałym węglanem potasowym i w dalszym ciągu silnie alkaliczuje 40%-owym wodorotlenkiem sodowym. Ekstrahuje się wielokrotnie chlorkiem metylenu, połączone wyciągi suszy siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°. 3,4 g wyżej otrzymanej surowej 7-[N-(β' -hydroksyetylo)- γ -pipekolilo]-teofiliny rozpuszcza się w 100 ml chlorku metylenu i traktuje jednorazowo 4,51 g jodku metylenu. W dalszym ciągu ogrzewa się, dobrze mieszając, w ciągu 17 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 40° i następnie odsącza silnie hygroskopijny osad. Przez powtórnią kryszalizację w metanolu otrzymuje się czysty metylojodek 7-[N-(β' -hydroksyetylo)- γ -pipekolilo]-teofiliny. Temperatura topnienia 227—230° (pienie się).

Przykład VIII. Chlorowoderek 7- α -pipekoliloteofiliny. 95 g teofiliny (zawierającej 1 mol wody kryszaliczacyjnej) i 82 g chlorowodoru chlorku pikolilowego miesza się ściśle i jednorodną mieszaninę ogrzewa na łaźni olejowej w ciągu 2 1/2 godziny w temperaturze 180—190°, przy czym masa topnieje w temperaturze 170° przy silnym wydzielaniu się gazowego chlorowodoru.

Ochłodzoną do temperatury pokojowej stwardniałą zawartość kolby w celu otrzymania zasady roztwarza się w niewielkiej ilości wody i zadaje nadmiarem 2n ługu sodowego. Następnie wolną zasadę ekstrahuje się chloroformem i suszy siarczanem sodowym. Pozostałość przekryszalizowuje się dwukrotnie w metanolu.

10 g 7- α -pikoliloteofiliny odszlamowuje się za pomocą 50 ml wody i traktuje obliczoną ilością 1n kwasu solnego. Następnie uwodarnia się w obecności 0,05 g tlenu platyny pod ciśnieniem 3—5 atm i w temperaturze 80°. Po upływie godziny pochłania się 2,78 l wodoru i uwodornienie ustaje. Katalizator odsącza się i odparowuje roztwór do suchości w temperaturze 50°. Pozostałość przekryszalizowuje się w 70%-owym alkoholu. Czysty chlorowoderek

7- α -pipekoliloteofiliny topnieje w temperaturze 310°.

Przykład IX. Metylobromek 7-(N-metylo-2-pipekolilo)-teofiliny. 3,6 g teofiliny (zawierającej 1 mol wody krystalizacyjnej) i 4,0 g chlorowodoru chlorku (N-metylo-2-pipekolilowego) ogrzewa się w ciągu 15 godzin w temperaturze 185°, przy czym mieszanina topnieje przy silnym wydzielaniu się gazowego chlorowodoru.

Ochłodzoną do temperatury pokojowej zawartość kolby rozтворя się w wodzie i jeden raz ekstrahuje chloroformem. Warstwę wodną alkaliczuje się silnie stężonym NaOH i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość z tak otrzymanego wyciągu rozтворя się w metanolu i ogrzewa z nadmiarem bromku metylu w rurze do zatapiania w ciągu 18 godzin w temperaturze 50°. Produkt wykrystalizowuje z ochłodzonego roztworu reakcyjnego. Przez powtórna krystalizację surowego produktu w metanolu i eteru otrzymuje się czysty metylobromek 7-(N-metylo-2-pipekolilo)-teofiliny w postaci bezbarwnych, słabo higroskopijnych słupków. Temperatura topnienia 282°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych w położeniu 7 pochodnych teofiliny o wzo-

rze ogólnym (1), w którym R oznacza H lub rodnik metylowy oraz ich soli i związków czwartorzędowych, znamieny tym, że związek o ogólnym wzorze (2) lub ewentualnie jego odpowiedni związek czwartorzędowy uwodornia się katalitycznie.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że na teofilinę działa się haloidekiem N-metylopipekolilowym, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze (3).
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek czwartorzędowy o ogólnym wzorze (2) po uwodornieniu katalitycznym przeprowadza się w odpowiedni związek czwartorzędowy przez traktowanie estrami alkilowymi kwasu organicznego lub nieorganicznego.
4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze (3) przeprowadza się w odpowiednie związki czwartorzędowe przez traktowanie ich estrami alkilowymi lub hydroksyalkilowymi organicznego lub nieorganicznego kwasu.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr. Andrzej Au,
rzecznik patentowy

