

CO 7 d 57/40



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 39973

Kl. 12p, 7/10

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

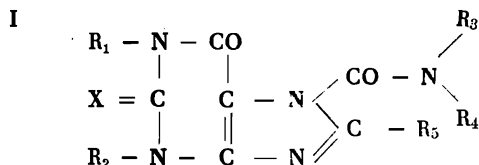
Sposób wytwarzania pochodnych 1,3-dwupodstawionych i 1,3,8-trójpodstawionych ksantyn

Patent trwa od dnia 26 stycznia 1955 r.

Pierwszeństwo: 27 stycznia 1954 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1, 3-dwupodstawionych i 1, 3, 8-trójpodstawionych ksantyn.

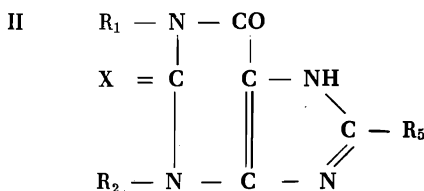
Stwierdzono, że 1, 3-dwupodstawione i 1, 3, 8-trójpodstawione 7-karbaminylo-ksantyny albo — tioksantyny o wzorze ogólnym,



w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają alifatyczne reszty węglowodorowe, R_4 — wodór albo alifatyczną resztę węglowodorową, albo R_3 i R_4 razem z atomem azotu — resztę alkilenoiminową o 5—6 członowym pierścieniu albo resztę morfolinową, R_5 — wodór albo alifatyczną resztę węglowodorową i $X=O$ albo S , posiadają w porównaniu z teofiliną i jej pochodnymi zwiększoną czynność moczopędną i nadają się ja-

ko środki moczopędne do stosowania doustnego, przy czym organizm dobrze je znosi.

Te nowe związki można wytworzyć według sposobów opisanych poniżej z 1, 3-dwupodstawionych ksantyn, przy czym odnosi się to także dalej do 1, 3, 8-trójpodstawionych ksantyn, jak i 1, 3-dwupodstawionych i 1, 3, 8-trójpodstawionych 2-tioksantyn o ogólnym wzorze



w którym R_1 , R_2 , R_5 i X posiadają znaczenie podane powyżej. Stosuje się je zależnie od tego, czy w produkcie końcowym reszta R_4 ma oznaczać wodór lub alifatyczną resztę węglo-

wodorową, a grupa $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ -N \\ | \\ R_4 \end{array}$ ma ozna-

czać resztę alkilenoiminową lub morfolinową.

Według pierwszej odmiany sposobu według wynalazku działa się na 1, 3-dwupodstawione ksantynowe sole metali o ogólnym wzorze II, albo na wolne ksantyny zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu karbaminowego o ogólnym

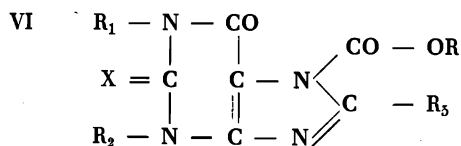
wzorze (III) $\text{Hal}-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} R_3 \\ | \\ R_4 \end{array}$, w któ-

rym Hal — oznacza chlor lub brom albo pochodnymi kwasu izocyjanowego o ogólnym wzorze $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}_3$ (IV) przy czym te ostatnie można uważać jako wewnętrzne bezwodniki karbaminowe. Sole alkaliczne 1, 3-dwupodstawionych ksantyn otrzymuje się na przykład przez odparowanie alkalicznych wodnych albo alkoholowych roztworów ksantyny albo przez zadanie ksantyny w organicznych rozpuszczalnikach substancjami oddającymi alkalie jak amidek sodowy, woderek sodowy albo amidek litowy. Jako dalsze ksantynowe sole metali mogą być wzięte pod uwagę np. sole metali ziem alkalicznych.

Reakcję 1, 3-dwupodstawionych ksantynowych soli metali z halogenkami karbaminowymi przeprowadza się korzystnie w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach np. w octanie etylowym, izoamylowym, benzenie albo toluenie, można także prowadzić ją bez rozpuszczalnika.

Stosując do reakcji halogenki karbaminowe ta odmiana sposobu według wynalazku nadaje się zwłaszcza, do wytwarzania związków w których R_4 jest innym podstawnikiem niż wódór, zaś przy stosowaniu pochodnych kwasu izocyjanowego odmiana ta nadaje się do wytwarzania pochodnych 7-jednoalkilokarbaminowych i 7-jednoalkenilokarbaminowych 1, 3-dwupodstawionych ksantyn.

Związki o ogólnym wzorze I podanym powyżej można także wytworzyć według drugiej odmiany sposobu według wynalazku działając na 1, 3-dwupodstawione ksantynowe sole metali o ogólnym wzorze II estrami kwasu chłorowcówrówkowego i na otrzymany związek o ogólnym wzorze

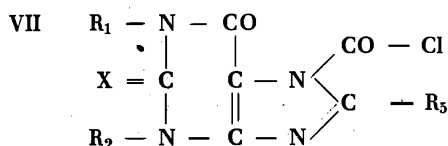


w którym R oznacza zwłaszcza resztę metylową, etylową albo fenylową, działając aminą o ogólnym wzorze



w którym X , R_1 , R_2 i R_5 mają znaczenie podane powyżej.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku można 1, 3-dwupodstawione ksantyny o ogólnym wzorze II albo ich związki alkalicznie przeprowadzić, uprzednio zadając fosgenem, w związki 7-chlorokarbonilowe (7-chloroformylozwiązki) o ogólnym wzorze



w którym X , R_1 , R_2 i R_5 mają znaczenie powyżej podane, i te zadać aminą o ogólnym wzorze V.

Jako 1, 3-dwupodstawione ksantyny albo 1, 3-dwupodstawione tioksantyny o ogólnym wzorze II można stosować na przykład 1, 3-dwumetyloksantynę (teofilina), 1-metylo-3-etyloksantynę, 1-etylo-3-metyloksantynę, 1, 3-dwuetylloksantynę, 1-metylo-3-n-propyloksantynę, 1-etylo-3-n-propyloksantynę, 1-etylo-3-izopropyloksantynę, 1, 3-dwu-n-propyloksantynę, 1-metylo-3-n-butyloksantynę, 1-etylo-3-n-butyloksantynę, 1, 3-dwu-n-butyloksantynę, 1, 3-dwu-izobutyloksantynę, 1, 3-dwu-n-amylloksantynę, 1, 3-dwu-n-heptyloksantynę, 1, 3-dwu (β -etylo-heksyloksantynę), 1-etylo-3-alliloksyntynę, 1-allilo-3-etyloksantynę, 1, 3-dwu-alliloksyntynę, 1, 3-dwumetylo-2-tioksantynę, 1, 3-dwumetylo-2-tioksantynę, 1-metylo-3-etylo-2-tioksantynę, 1, 3-dwuetylo-2-tioksantynę, 1, 3-dwu-n-propylo-2-tioksantynę, 1, 3-dwuetylo-8-metylo-2-tioksantynę, 1, 3, 8-trójetylo-2-tioksantynę i 1, 3-dwuetylo-8-n-propylo-2-tioksantynę, zaś jako 1, 2, 8-trójpodstawione ksantyny, 1, 3, 8-trójmetyloksantynę, 1, 3-dwumetylo-8-etyloksantynę, 1, 3-dwumetylo-8-n-

temperaturze 100—110°C a następnie oddestylowuje nadmiar izocyjanianu. Pozostałość przekryształizowuje się z eteru. Otrzymana z dobrą wydajnością 1, 3-dwuetylo-7-etylokarbaminyloksantyna topi się w temperaturze 112—113°C.

Przykład V. 22,4 części 1, 3-dwuetylo-2-tioksantyny rozpuszcza się w 300 częściach alkoholu absolutnego i dodaje roztworu 2,3 części sodu w 100 częściach alkoholu absolutnego. Następnie oddestylowuje się alkohol w próżni, i z otrzymanego produktu sporządza się zawiesinę w 200 częściach octanu etylowego, do której wkrapla się w temperaturze pokojowej 10,7 części chlorku dwumetylokarbaminylowego a następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Przed upływem tego czasu do mieszaniny dodaje się 300 części octanu etylowego ogrzewa się krótko do temperatury wrzenia i sączy na gorąco. Z przesącza wydziela się podczas oziębiania 1, 3-dwuetylo-2-tio-7-dwumetylokarbaminyloksantyna w postaci krystalicznej, która po przekryształowaniu z alkoholu topi się w temperaturze 177—178,5°C.

Przykład VI. 25 części 1, 3-dwuetylo-8-n-propyloksantyny ogrzewa się w autoklawie z 50 częściami izocyjanianu w ciągu 3 godzin do 100°C, po czym nadmiar izocyjanianu etylowego oddestylowuje się, a pozostałość rozpuszcza w octanie etylowym. Po kilkakrotnym przekryształizowaniu z octanu etylowego otrzymana 1, 3-dwuetylo-8-n-propylo-7-etylokarbaminyloksantyna topi się w temperaturze 85—87°C.

Przykład VII. Z 30 części soli sodowej 1, 3-dwu-n-butylo-8-metyloksantyny przygotowanej według przykładu I sporządza się zawiesinę w 140 częściach osuszonego octanu izoamylu i do tego wkrapla się na zimno 10,7 części chlorku dwumetylokarbaminylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu jednej godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym odsącza z niej wytrącony chlorek sodowy i odperowuje rozpuszczalnik. Po przekryształizowaniu pozostałości z eteru otrzymuje się 1, 3-dwu-n-butylo-8-metylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę o temperaturze topnienia 92,5—94°C.

W podobny sposób jak w przytoczonych przykładach można tytułem przykładu wytworzyć także następujące związki:

Temperatura topnienia w °C

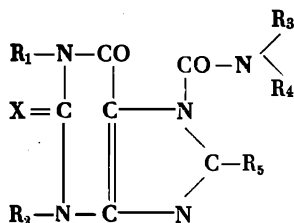
I. 1,3 - dwumetylo - 7 - dwumetylokarbaminylo - ksantynę 167-171°

2. 1,3 - dwumetylo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 131-133°
3. 1,3 - dwuetylo - 7 - metylokarbaminyloksantynę 139,5-142°
4. 1,3 - dwuetylo - 7 - dwu-n-propylokarbaminyloksantynę 101-102,5°
5. 1,3 - dwuetylo - 7 - piperidynokarbonyloksantynę 98-100,5°
6. 1,3 - dwuetylo - 7 - morfolinokarbonyloksantynę 132-133,5°
7. 1,3 - dwuetylo - 7-pirolidynokarbonyloksantynę 133-135°
8. 1,3 - dwuetylo - 7 - dwuetylokarbaminylo - 2 - tioksantynę 88-90,5°
9. 1,3 - dwu-allilo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 104-105,5°
10. 1,3 - dwu-allilo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 62-64°
11. 1,3 - dwu-n-propylo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 111,5-113°
12. 1,3 - dwu-n-propylo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 53-56°
13. 1,3 - dwu-n-propylo - 7 - etylokarbaminyloksantynę 100,5-102°
14. 1,3 - dwu-izo-butylo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 106-108°
15. 1,3 - dwu-n-butylo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 96-98°
16. 1,3 - dwu-n-butylo - 7 - etylokarbaminyloksantynę 105,5-106,5°
17. 1,3 - dwu-n-butylo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 53,5-55°
18. 1 - metylo - 3 - etylo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 143-145,5°
19. 1 - metylo - 3 - etylo - 7 - dwuetylokarbaminyloksantynę 100-101,8°
20. 1 - etylo - 3 - n-propylo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 120,5-122°
21. 1,3 - dwuetylo - 7 - allilo-karbaminyloksantynę 101-102,2°
22. 1,3 - dwuetylo - 7 - (metylo-etylokarbaminylo) - ksantynę 99,5-101,5°
23. 1,3 - dwu-n-butylo - 7 - morfolinokarbonyloksantynę 108,5-110,2°
24. 1,3 - dwu-n-amilo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 90,5-92°
25. 1,3 - dwu-n-heptylo - 7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 84-86,5°
26. 1,3 - dwu-izobutylo - 7 - metylokarbaminyloksantynę 128,5-130°
27. 1,3 - dwu-izobutylo - 7 - etylokarbaminyloksantynę 114,5-117°
28. 1,3 - dwu-izobutylo - 7 - (metylo-etylo-karbaminylo) - ksantynę 118,5-120,5°

29. 1,3 - dwu-izobutylo - 7-allilkarbaminyloksantynę 135,5-137,5°
30. 1,3 - dwu-izobutylo - 7-morfolinokarbonyloksantynę 90,5-93,5°
31. 1,3 - dwumetylo - 8-etylo - 7-dwumetylokarbaminyloksantynę 88,5-91,5°
32. 1,3-dwumetylo-8-n-propylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę 108-110,5°
33. 1,3 - dwumetylo - 8 - metylo-7 - dwumetylokarbaminyloksantynę 147-149°
34. 1,3 - dwumetylo - 8-etylo - 7-dwumetylokarbaminyloksantynę 93-95,5°
35. 1,3-dwumetylo-8-n-propylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę 115,5-116,5°
36. 1,3-dwumetylo-8-n-propylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę 69-72°
37. 1,3 - dwu-izobutylo - 8 - metylo-7-etylokarbaminyloksantynę 121-122°
38. 1,3-dwu-izobutylo-8-metylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę 105-108°
39. 1,3 - dwu-izobutylo - 8-metylo-7 - morfolinokarbonyloksantynę 132-134°
40. 1,3-dwu-izobutylo-8-etylo-7-dwumetylokarbaminyloksantynę 76,8-78,5°
41. 1,3-dwu-(β-etyloheksylo)-dwumetylokarbaminyloksantynę o temperaturze wrzenia pod ciśnieniem 0,25 mm Hg: 224-227°

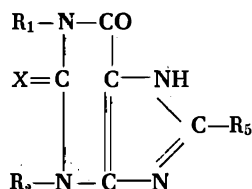
Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 1,3-dwupodstawionych i 1, 3, 8 - trójpodstawionych ksantyn, znamieny tym, że wytwarza się związki o ogólnym wzorze

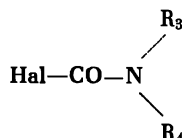


w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają alifatyczne reszty węglowodorowe, R^4 — wodór albo alifatyczną resztę węglowodorową, albo R_3 i R_4 razem z atomem azotu — resztę alkilenoiminową o 5-6 członowym pierścieniu albo resztę morfolinową, R_5 — wodór albo alifatyczną resztę węglowodorową i $X=O$ albo S , działając na 1,3-dwupodstawione i 1, 3, 8-trójpodstawione ksantyny

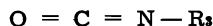
podstawione ksantynowe sole metali o ogólnym wzorze



albo na wolne ksantyny, zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasu karbaminowego o ogólnym wzorze:

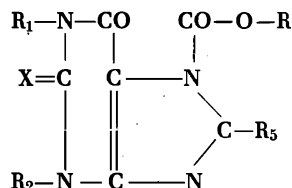


w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, a Hal oznacza chlor lub brom, albo pochodnymi kwasu izocyjanowego o ogólnym wzorze:

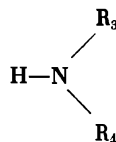


w którym R_5 posiada znaczenie podane wyżej.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ksantynową sól metalu o ogólnym wzorze podanym w zastrz. 1, przeprowadza się przez traktowanie estrem kwasu halogenomrówkowego najpierw w związek o ogólnym wzorze



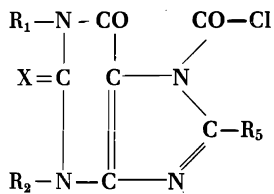
w którym R oznacza najkorzystniej resztę metylową, etylową albo fenylową, a R_1 , R_2 , R_3 i X posiadają znaczenie podane w zastrz. 1 i związek ten zadaje się aminą o ogólnym wzorze:



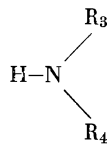
w którym R_3 i R_4 posiadają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ksantynową sól metalu o wzorze ogólnym podanym w zastrz. 1, przeprowadza się przez traktowanie fosgenem najpierw w

związek 7-chlorokarbonylowy o ogólnym wzorze



i związek ten zadaje się aminą o ogólnym wzorze



przy czym R_1 , R_2 , X , R_4 i R_5 posiadają znaczenie podane w zastrz. 1.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych