

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

27 2 800

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 31/52

(21) PV 2008-89.X
(22) Přihlášeno 17 07 86
(30) Právo přednosti od 19 07 85
DE (P 35 25 801.2)

(40) Zveřejněno 11 04 90
(45) Vydáno 02 12 91

(72) Autor vynálezu

GEBERT ULRICH dr., KELKHEIM
OKYAYUZ-BAKLOUTI ISMAHAN dr.; WIESBADEN
THORWART WERNER dr., HOCHHEIM AM MAIN (DE)

(73) Majitel patentu

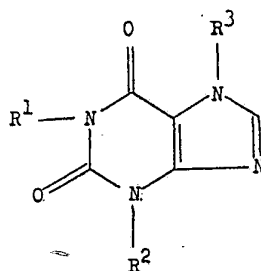
HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT,
FRANKFURT AM MAIN (DE)

(54)

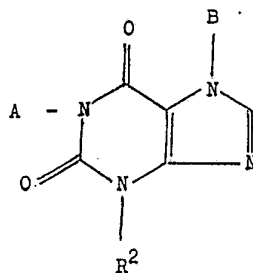
Způsob výroby terciárních hydroxyalkyl-
xanthinů

(57) Sloučeniny vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R^1 a R^3 znamená terc. hydroxyalkylovou skupinu vzorce Ia $-(CH_2)_n-C(R^4)(OH)-CH_3$, kde R^4 znamená C_{1-3} -alkyl a n znamená číslo od 2 do 5, a pokud pouze jeden ze substituentů R^1 nebo R^3 znamená skupinu vzorce Ia, pak druhý z nich znamená H nebo alifatickou uhlovodíkovou skupinu R^5 s až 6 atomy uhlíku, jejíž uhlíkový řetězec je popřípadě přerušen až 2 atomy kyslíku nebo je popřípadě substituován jednou oxoskupinou nebo až dvěma hydroxyskupinami, přičemž tato oxoskupina a hydroxylové skupiny jsou od atomu dusíku v kruhu odděleny alespoň 2 atomy uhlíku a R^2 znamená C_{1-4} -alkyl, se připravují tím; že se hydratují 3-alkylxanthiny vzorce II, ve kterém A znamená vodík; skupinu R^5 nebo alkenylovou skupinu vzorce III $-(CH_2)_n-1-CH=C(R^4)-CH_3$; B znamená vodík; R^5 ; benzyl, difenylmethyl nebo skupina vzorce III, přičemž alespoň jeden ze substituentů A a B znamená alkenylovou skupinu vzorce III, která může obsahovat dvojnou vazbu $-C=C-$ také v polohově isomerních uspořádáních na atomu uhlíku s rozvětvením; za katalýzy kyselinou a následujícího reduktivního odštěpení zbytku B; pokud znamená benzyl nebo difenylmethyl, nebo popřípadě hydrolytické eliminace alkoxyethylového nebo alkoxyalkoxyethylového zbytku z polohy zbytku B za kyselých podmínek při teplotách pod 100 °C a alkylace polohy 1 nebo 7; jestliže A popřípadě B znamená H, působením alkylačních činidel X-Q, kde X znamená halogen nebo zbytek esteru sulfonové nebo fosforečné kyseliny a Q znamená terc.

hydroxyalkylovou skupinu vzorce Ia nebo skupinu R^5 ; ve vodném roztoku nebo suspenzi v přítomnosti silných kyselin; při reakční teplotě mezi 0 °C a 60 °C podle Markovnikova pravidla. Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako léčiva; zejména k léčení poruch periferního a cerebrálního prokrvení.



(I)



(II)

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů xanthinu s alespoň jednou terciární hydroxyalkylovou skupinou v poloze 1 nebo v poloze 7. Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako účinné složky léčiv, které jsou vhodná zejména k léčení poruch periferního a cerebrálního prokrvení.

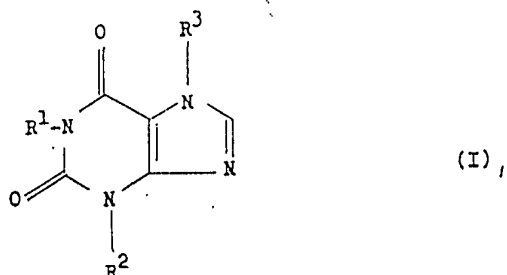
Jsou již známy 1-oxoalkyl-3,7-dialkyl- a 7-oxoalkyl-1,3-dialkylxanthiny, popřípadě 1-hydroxyalkyl-3,7-dialkyl- a 7-hydroxyalkyl-1,3-dialkylxanthiny se sekundární alkoholickou funkcí, které jsou účinné při podpoře prokrvení. V rámci této skupiny látek nabylo vasoterapeutikum "Pentoxifyllin", tj. 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthin; pozoruhodného terapeutického významu pro medikamentosní léčbu poruch jak periferního, tak i cerebrálního prokrvení. Jako vasoaktivní medikament novější generace (srov. Schweiz. med. Wschr. 111 (1981), str. 637 - 640). zaujala tato látka dnes v mnoha zemích například pevné místo mezi léčivy používanými k léčení periferního arteriálního uzávěru; zatímco v jiných zemích se tato látka používá s velkým úspěchem také při nedostatečném cerebrálním prokrvení.

Oproti klinicky dobře ověřenému účinku tohoto přípravku existuje však nevýhoda spočívající v tom, že jak účinná látka samotná, tak i její první, rovněž farmakologicky účinný metabolit, tj. 1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin; podléhají v těle zvířete a člověka rychlé a úplné biotransformaci, která probíhá téměř výlučně přes enzymatickou oxidaci oxo-, popřípadě hydroxyhexylového postranního řetězce a je spojena s výrazným účinkem prvního průchodu játry (tzv. "first-pass-efekt"). To znamená, že především při perorální aplikaci se značná část aplikované dávky po absorpci z žaludečního a střevního traktu a transportu vrátnicovým systémem k játrům, tj. k nejdůležitějšímu filtračnímu orgánu pro cizí látky, metabolizuje již v první části jater enzymy odbourávajícími léčiva, takže navzdory úplné absorpci dosáhne systemického, velkého krevního oběhu jen určitá část léku v nezměněné formě. Účinek prvního průchodu, označovaný také jako presystemická eliminace, vede tudíž ke snížení systemické využitelnosti nezměněné účinné látky. Vlastní nevýhoda výrazného účinku prvního průchodu nespočívá ani tak v tom, že se snižuje perorální dávka cestou do systemické cirkulace, nýbrž v tom, že tento pochod vykazuje zpravidla značnou intra- a inter-individuální proměnnost (srov. Schweiz. med. Wschr. 110 (1980), str. 354 až 362), která ztěžuje stanovení závazného rozpisu dávek a tak může nepříznivě ovlivňovat úspěch léčby.

V důsledku tohoto neuspokojivého stavu existuje pochopitelné přání klinických lékařů, jakož i intenzivní snaha farmaceutického výzkumu nalézt nové deriváty xanthinu, které by při podobně dobrém nebo pokud možno ještě silnějším farmakologickém účinku a při stejně vynikající snášenlivosti měly výrazně vyšší metabolickou stabilitu a tím podstatně nižší nebo zcela zanedbatelný "first-pass-efekt", a které by v důsledku toho rozhodujícím způsobem zlepšovaly jistotu léčby; pokud jde o shora popsané problémy s dávkováním. Přípravky takového typu by představovaly skutečný pokrok v medikamentosní léčbě poruch periferního a cerebrálního prokrvení, které nutno v průmyslových zemích počítat k nejčastějším příčinám chorob a smrti.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že dosud nezkoumané rozvětvení alkylové části sekundární hydroxyalkylové skupiny na atomu uhlíku nesoucím hydroxylovou skupinu nezávisle na poloze této skupiny na xanthinovém skeletu v poloze 1 nebo/a 7 vede ke sloučeninám, jejichž hydroxyalkylový postranní řetězec nyní se strukturou terciárního alkoholu je stabilní vůči polyfunkčním mikrosomálním oxidázám jater; a která současně splňují také další shora uvedené terapeutické požadavky.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby terciárních hydroxyalkylxanthinů obecného vzorce I



ve kterém

alespoň jeden ze zbytků R^1 a R^3 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia



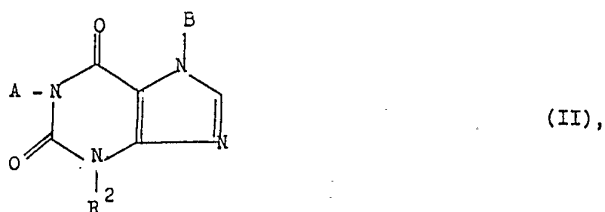
kde

R^4 znamená alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku a
n znamená celé číslo od 2 do 5;

a pokud pouze jeden ze zbytků R^1 nebo R^3 představuje takovou terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia, pak druhý z těchto zbytků znamená atom vodíku nebo alifatickou uhlovodíkovou skupinu R^5 s až 6 atomy uhlíku; jejíž uhlíkový řetězec je popřípadě přerušen až 2 atomy kyslíku nebo je popřípadě substituován jednou oxoskupinou nebo až dvěma hydroxylovými skupinami, přičemž tato oxoskupina a hydroxylové skupiny jsou od atomu dusíku v kruhu odděleny alespoň 2 atomy uhlíku, a

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

který spočívá v tom, že se hydratují 3-alkylxanthiny obecného vzorce II



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam,

A znamená atom vodíku, skupinu R^5 nebo alkenylovou skupinu obecného vzorce III



kde

R^4 a n mají shora uvedený význam; a

- B znamená atom vodíku, skupinu R^5 , benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu obecného vzorce III; přičemž R^4 , R^5 a n mají shora uvedený význam; a alespoň jeden ze zbytků A a B znamená alkenylovou skupinu vzorce III, která může obsahovat dvojnou vazbu $C=C$ také v polohově isomerních uspořádáních na rozvětveném atomu uhlíku;

za katalýzy kyselinou a následujícího reduktivního odštěpení zbytku B, pokud tento zbytek znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethylovou skupinu, chemickou redukci nebo katalytickou hydrogenolýzou za atmosférického tlaku nebo za tlaku až do 1,0 MPa při teplotě od 20 do 100 °C, nebo popřípadě hydrolytické eliminace alkoxyethylového nebo alkoxyalkoxyethylového zbytku z polohy zbytku B za kyselých podmínek při teplotách pod 100 °C a alkylace polohy 1 nebo polohy 7; jestliže A popřípadě B znamená atom vodíku, v aprotických organických rozpouštědlech, alkoholech, aromatických nebo halogenovaných uhlovodících, pyridinu, popřípadě také ve směsi s vodou, při reakční teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakčního prostředí; výhodně při teplotách mezi 20 a 130 °C; působením alkylačních činidel obecného vzorce IV

X - Q

(IV)

ve kterém

- X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru sulfonové kyseliny nebo zbytek estérů fosforečné kyseliny a

- Q znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia nebo skupinu R^5 , ve vodném roztoku nebo suspenzi v přítomnosti silných kyselin, jako kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné nebo také halogenovodíkových kyselin a sulfonových kyselin, kyselých iontoměničových pryskyřic, komplexů fluoridu boritého nebo kyseliny šťavelové, při reakční teplotě mezi 0 °C a 60 °C podle Markovnikova pravidla.

Výhodně se postupem podle předloženého vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená metylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a pouze jeden z obou zbytků R^1 nebo R^3 představuje terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia.

Výhodně se připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 nebo R^3 znamená $/(ω-1)$ hydroxy- $(ω-1)$ methyl/-pentylovou skupinu, -hexylovou skupinu nebo -heptylovou skupinu.

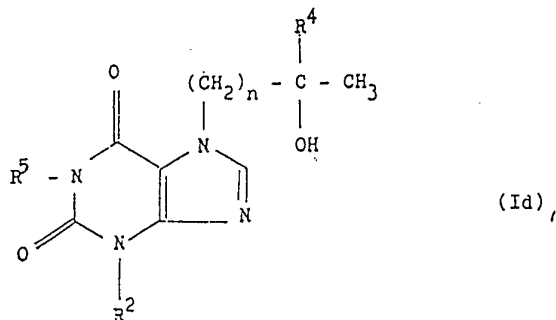
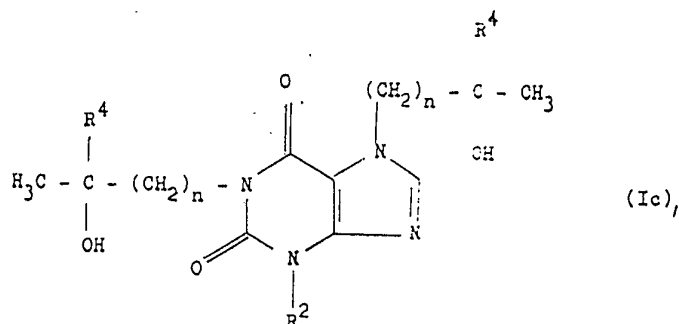
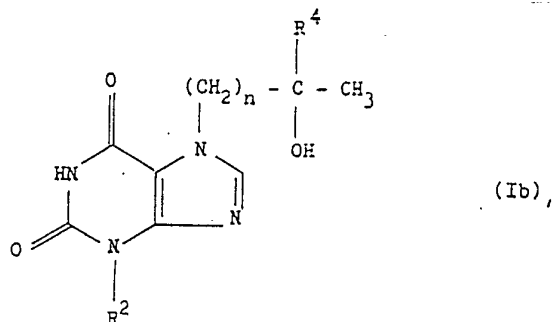
Rovněž výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, které se připravují postupem podle vynálezu, jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu, přičemž výhodně R^1 znamená $/(ω-1)$ hydroxy $(ω-1)$ methyl/pentylovou skupinu, -hexylovou skupinu nebo -heptylovou skupinu; R^2 znamená metylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části.

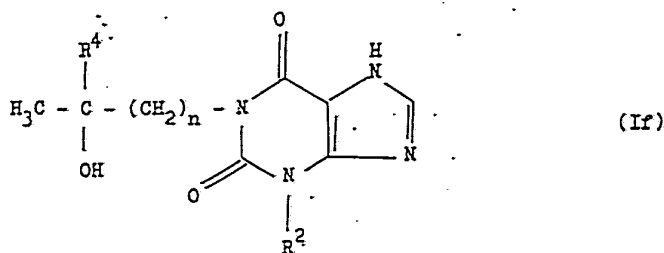
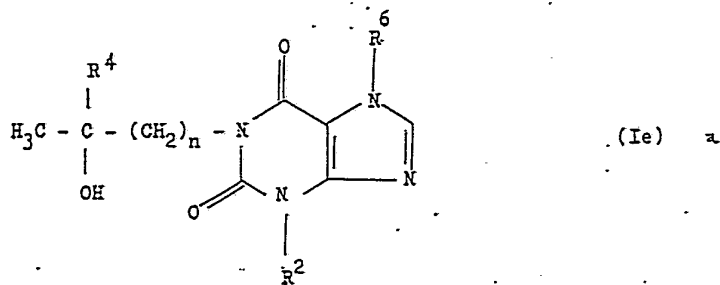
Mezi výhodné sloučeniny obecného vzorce I náleží rovněž takové, ve kterých R^1 znamená 5-hydroxy-5-methylhexylovou skupinu; R^2 znamená metylovou skupinu a R^3 znamená ethoxyethylmetylovou skupinu.

Vybranými skupinami pro substituent R^5 v poloze substituentu R^1 nebo R^3 jsou například metylová skupina; ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, pentylová skupina a hexylová skupina, jejich hydroxy- a oxo-deriváty, přičemž hydroxyskupina, popřípadě oxoskupina je v těchto skupinách oddělena od atomu dusíku alespoň dvěma atomy uhlíku, jako například hydroxyetylová skupina, 2- a 3-hydroxypropylová skupina; 2,3-dihydroxypropylová skupina; 2-, 3- a 4-hydroxybutylová skupina; 2-hydroxy-2-methylpropylová skupina; 3,4-dihydroxybutylová skupina; 4,5-

popřípadě 3,4-dihydroxypentyllová skupina, 5,6- popřípadě 4,5-dihydroxyhexyllová skupina 4-hydroxypentyllová skupina, 5-hydroxyhexyllová skupina, 2-oxopropyllová skupina, 3-oxobutyllová skupina, 4-oxopentyllová skupina a 5-oxohexyllová skupina, jakož i alkoxyalkylové skupiny a alkoxyalkoxyalkylové skupiny, jako například methoxymethyllová skupina, methoxyethyllová skupina a methoxypropyllová skupina, othoxymethyllová skupina, othoxyethyllová skupina a ethoxypropyllová skupina, propoxymethyllová skupina a propoxyethyllová skupina, methoxyethoxymethyllová skupina a methoxyethoxyethyllová skupina, jakož i ethoxyethoxymethyllová skupina a ethoxyethoxyethyllová skupina.

Podle výhodného provedení postupu podle vynálezu se dají terciární hydroxyalkylxanthiny obecného vzorce I vyrábět tím, že se substituované xanthiny obecného vzorce II, ve kterém R^2 má shora uvedený význam a A a B znamenají dvě stejné nebo navzájem rozdílné skupiny obecného vzorce III nebo pouze jednu skupinu obecného vzorce III a v tomto případě znamená druhý substituent atom vodíku, nebo skupinu R^5 nebo skupinu R^6 , přičemž skupina R^6 má stejný význam jako skupina R^5 nebo znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethyllovou skupinu, podrobují adici vody na dvojnou vazbu $-C=C-$ ve strukturním prvku vzorce III, která je katalyzována kyselinou a která odpovídá Markovnikovovu pravidlu, za vzniku xanthinů obecných vzorců Ib až If:





a popřípadě poté se získané terciární hydroxyalkylxanthiny obecných vzorců Ib a If, které obsahují v poloze 1 popřípadě v poloze 7 atom vodíku, uvádějí v reakci popřípadě v přítomnosti bázičkových činidel nebo ve formě svých solí, s alkylačními činidly obecného vzorce IV



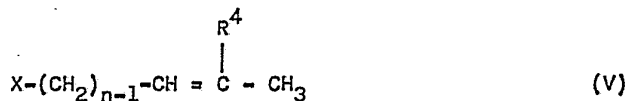
ve kterém

X má shora uvedený význam; a

Q znamená skupinu obecného vzorce Ia, skupinu R^5 nebo skupinu R^6 ;

za vzniku trisubstituovaných sloučenin obecných vzorců Ic , Id nebo Ie , přičemž ve shora uvedených sloučeninách mají symboly R^2 , R^4 , R^5 , R^6 a n shora uvedený význam.

3-alkylované mono- nebo dialkenylxanthiny obecného vzorce II, ve kterém R^2 má shora uvedený význam a A a B znamenají dvě stejné nebo navzájem rozdílné skupiny obecného vzorce III nebo pouze jednu skupinu obecného vzorce III a v tomto případě znamená druhý substituent atom vodíku, nebo skupinu R^5 nebo skupinu R^6 , přičemž R^6 má stejný význam jako R^5 nebo znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethylovou skupinu, které jsou potřebné jako výchozí látky, jsou buď známými sloučeninami nebo se dají připravovat například z 3-alkylxanthinů obecného vzorce II, ve kterém A a B znamenají atomy vodíku, a sulfonyloxy- nebo halogenalkenů obecného vzorce V



ve kterém

X, R^4 a n mají shora uvedený význam

(srov. například DE-OS 27 14 953).

Adice vody na dvojnou vazbu C=C- alkenylxanthinů obecného vzorce II, ve kterém R² má shora uvedený význam, a A a B znamenají dvě stejné nebo navzájem rozdílné skupiny obecného vzorce III nebo pouze jeden ze substituentů A a B znamená skupinu obecného vzorce III a v tomto případě znamená druhý substituent atom vodíku nebo skupinu R⁵ nebo skupinu R⁶, přičemž R⁶ má stejný význam jako R⁵ nebo znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethyllovou skupinu,⁵ odpovídá Markovnikovovu pravidlu,⁶ podle kterého vstupuje hydroxy-

skupina na atom uhlíku s menším počtem atomů vodíku, za vzniku terciárních alkoholů; a může se provádět například ve vodném roztoku nebo v suspenzi v přítomnosti silných kyselin, jako kyseliny sírové, kyseliny dusičné nebo kyseliny fosforečné. Používají se také halogenovodíkové kyseliny a sulfonové kyseliny, jako například trifluormethylsulfonová kyselina, iontoměničové pryskyřice v H^+ -cyklu, komplexy bortrifluoridu nebo šťavelová kyselina a to jakožto katalyzátory. Výhodně se však pracuje v sírové kyselině, přičemž zpravidla postačuje koncentrace kyseliny sírové od 50 do 65 % a teploty od 0 °C do 10 °C. Podle okolností se může pracovat také při nižších nebo vyšších koncentracích kyseliny nebo/a při nižších nebo vyšších reakčních teplotách. V každém případě by však měla být reakční teplota udržována pokud možno co nejnižší, vzhledem k tomu, že při teplotách přibližně nad 60 °C lze pozorovat rušivou zpětnou dehydrataci na olefin.

Také přídavek rozpouštědla, které je inertní vůči kyselinám, jako 1,4-dioxanu, benzenu nebo toluenu, skýtá výhody. Vzhledem k tomu, že při hydrataci katalyzované kyselinami, zejména při použití vyšších koncentrací kyseliny, mohou intermediárně vznikat estery, doporučuje se, přidat k reakční směsi po působení kyseliny za účelem hydrolyzy esteru velké množství vody za krátkodobého zahřívání nebo zpracovat reakční směs za alkalických podmínek.

Reduktivní odštěpení beznylové skupiny a difenylmethylové skupiny ze sloučenin obecného vzorce Ie za vzniku postupem podle vynálezu vyráběných derivátů xanthinu obecného vzorce If, které obsahují v poloze 7 atom vodíku, se provádí za standardních podmínek, které byly vypracovány především v rámci techniky chránicích skupin při syntézách alkaloidů a peptidů, takže lze předpokládat jejich všeobecnou známost. Vedle chemické redukce zejména v případě benzylderivátů sodíkem v kapalném amoniaku (srov. Houben-Weyl, sv. XI/1 (1957), str. 974 - 975) přichází v úvahu výhodně eliminace obou shora uvedených aralkylových skupin katalytickou hydrogenolýzou za přítomnosti katalyzátorů na bázi ušlechtilých kovů (srov. Houben-Weyl, sv. XI/1 (1957), str. 968-971 a sv. IV/1 c, část 1 (1980), str. 400 - 404). Jako reakční prostředí přitom slouží obvykle nižší alkohol (popřípadě za přídavku mravenčí kyseliny nebo také amoniaku), aprotické rozpouštědlo, jako dimethylformamid nebo zejména ledová kyselina octová; používat se však mohou také směsi s vodou. Vhodnými hydrogenačními katalyzátory jsou zejména paladiová čerň a paladium na aktivním uhlí nebo síranu barnatém, zatímco jiné ušlechtilé kovy, jako platina, rhodium a ruthenium mají často sklon k vedlejším reakcím vzhledem ke konkurenční hydrogenaci jádra, a jsou tudíž použitelné pouze za určitých podmínek. Hydrogenolýza se provádí účelně při teplotách mezi 20 °C a 100 °C a při atmosférickém tlaku nebo výhodně při mírně zvýšeném tlaku až do asi 1,0 MPa, přičemž jsou zpravidla nutné reakční doby od několika minut až do několika hodin.

1,3,7-trisubstituované xanthiny obecného vzorce Ie, které obsahují alkoxy-methylovou skupinu nebo alkoxyalkyloxymethylovou skupinu v poloze substituentu R^6 , představují O,N-acetaly. Vzhledem k tomu se dají jejich substituenty v poloze 7 odštěpit za obvyklých podmínek kyselou hydrolyzou (srov. Houben-Weyl, sv. VI/1 b (1984), str. 741 až 745), přičemž se rovněž tvoří 7H-deriváty obecného vzorce If.

Výhodnými, hydrolyticky eliminovatelnými skupinami jsou například methoxy-, ethoxy- a propoxymethylová skupina, jakož i methoxyethoxymethylová skupina a ethoxyethoxymethylová skupina. Reakce se provádí výhodně za zahřívání ve zředěných minerálních kyselinách, jako je chlorovodíková kyselina nebo sírová kyselina, popřípadě za přídavku ledové kyseliny octové, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo nižšího alkoholu jako pomocných rozpouštědel. V úvahu přicházejí současně také chloristá kyselina nebo organické kyseliny, jako trifluoroctová kyselina, mravenčí kyselina a octová kyselina, spolu s katalytickým množstvím minerálních kyselin. Zejména alkoxyalkoxy-methyl-deriváty se dají štěpit také pomocí Lewisových kyselin, jako je bromid zinečnatý a chlorid titaničitý, v bezvodém prostředí, výhodně v dichlormethanu nebo chloroformu, přičemž se intermediárně vznikající 7-brom-methyl- nebo 7-bromzinek-deriváty samovolně hydrolyzují v souvislosti se zpracováním ve

vodném prostředí. Při štěpení v roztoku, který obsahuje minerální kyselinu, je třeba volit reakční teplotu tak, aby nedocházelo ke znatelné dehydrataci terciární hydroxyalkylové skupiny v poloze 1. Reakční teplota má tudíž být zpravidla pod hranicí 100 °C.

Reakce disubstituovaných derivátů xanthinu obecného vzorce II s příslušnými alkylačními činidly obecného vzorce IV se provádí obvykle v ředidle nebo v rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám. Jako takové přicházejí v úvahu především dipolární, aprotická rozpouštědla, například formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylmočovina, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny, dimethylsulfoxid, aceton nebo butanon; používat se však mohou také alkoholy, jako methanol, ethylenglykol a jeho mono- popřípadě dialkylethery, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a obě společně mají však nejvýše 5 atomů uhlíku, ethanol, propanol, isopropylalkohol a různé butylalkoholy; uhlovodíky, jako benzen, toluen, nebo xyleny; halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan nebo chloroform; pyridin, jakož i směsi uvedených rozpouštědel nebo směsi s vodou.

"Alkylační reakce" se účelně provádějí v přítomnosti bázeckého kondenzačního činidla. Pro tyto účely jsou vhodné například hydroxidy, uhličitany, hydridy a alkoxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož i organické báze, jako trialkylaminy, například triethylamin nebo tributylamin, kvarterní amoniumhydroxidy nebo fosfoniumhydroxidy a zesílené pryskyřice s fixovanými, popřípadě substituovanými amoniiovými nebo fosfoniovými skupinami. Deriváty xanthinu se mohou však také používat bezprostředně ve formě svých zvláště vyrobených solí, například ve formě solí s alkalickými kovy, solí s kovy alkalických zemin nebo ve formě popřípadě substituovaných amoniiových nebo fosfoniových solí, pro uvedenou alkylační reakci. Dále se mono- a disubstituované deriváty xanthinu dají pohodlně alkylovat jak za přítomnosti shora uvedených anorganických kondenzačních činidel, tak i ve formě svých solí s alkalickými kovy nebo ve formě solí s kovy alkalických zemin, za současného použití tzv. katalyzátorů fázového přenosu, například terciárních aminů, kvarterních amoniiových nebo fosfoniových solí nebo také crown-etherů, výhodně ve dvoufázovém systému za podmínek katalýzy fázového přenosu. Vhodnými, většinou komerčně dosažitelnými katalyzátory fázového přenosu jsou kromě jiných tetraalkylamoniové a tetraalkylfosfoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, methyltrioktylamoniiové soli, methyltrioktylfosfoniové soli, methyl-trialkylamoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, myristyl-trialkylamoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, fenyltrialkylamoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech a benzyltrialkylamoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech; dále cetyltrimethylamoniové soli, jakož i alkyltrifenylfosfoniové soli s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části a benzyltrifenylfosfoniové soli, přičemž se jako účinnější ukazují zpravidla ty sloučeniny, které mají větší a symetrický kationt.

Při zavádění skupin vzorce Ia, jakož i skupin R^5 a R^6 podle shora uvedených postupů, se pracuje obecně při reakční teplotě mezi 0 °C a teplotou varu právě používaného reakčního prostředí, výhodně při teplotách mezi 20 °C a 130 °C, popřípadě při zvýšeném nebo sníženém tlaku, avšak obvykle při atmosférickém tlaku, přičemž reakční doba může činit méně než jednu hodinu nebo až několik hodin.

Ve sloučeninách, ve kterých jeden ze substituentů R^1 a R^3 znamená dihydroxyalkylovou skupinu, se dá dihydroxyalkylová skupina vystavět popřípadě zavést obvyklými metodami, jak popsáno například v EP-OS 75 850.

Terciární hydroxyalkylxanthiny obecného vzorce I mohou obsahovat v závislosti na délce řetězce alkylu R^4 (alespoň 2 atomy uhlíku) nebo/a na struktuře substituentu R^5 (například 2-hydroxypropylová skupina) jeden nebo dva asymetrické atomy uhlíku a jsou tudíž přítomny ve stereoisomerních formách. Vynález se týká tudíž jak čistých stereoisomerních sloučenin tak i jejich směsí.

Deriváty xanthinu obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu se hodí na základě svých cenných farmakologických vlastností a příznivých metabolických vlastností,

například vůči polyfunkčním mikrosomálním oxidázám jater, vynikajícím způsobem pro použití jakožto účinné látky léčiv, zejména takových, které umožňují účinnější profylaktickou a kurativní léčbu onemocnění podmíněných poruchami periferního a cerebrálního prokrvení, jako periferního arteriálního uzávěru a tak představují obohacení v oblasti léčiv. Tyto sloučeniny se mohou aplikovat samotné, například ve formě mikrokapslí, ve vzájemných směsích nebo v kombinaci s vhodnými nosnými látkami.

Předložený vynález se tudíž rovněž týká léčiv, které obsahují jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I.

Lečiva podle vynálezu se aplikují obecně orálně nebo parenterálně, i když principiálně je možná i aplikace rektální.

Vhodnými pevnými nebo kapalnými galenickými přípravky jsou například granuláty, prášky, tablety, dražé, (mikro)kapsle, čípky, sirupy, emulze, suspenze, aerosoly, kapky nebo injekčně aplikovatelné roztoky ve formě ampulí jakož i přípravky s protraňovaným odevzdáním účinné látky; při jejich výrobě se obvykle používá pomocných látek, jako nosných látek, látek umožňujících rozpad, pojidel, povlakových prostředků, botnadel, lubrikátorů a mazadel, chutí upravujících prostředků, sladidel nebo pomocných rozpouštědel. Často používanými pomocnými látkami jsou například uhličitán hořečnatý, oxid titaničitý, mléčný cukr, mannitol a další cukry, mastek, mléčné bílkoviny, želatina, škrob, vitaminy, celulóza a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje, polyethylenglykoly a rozpouštědla, jako například sterilní voda, alkoholy, glycerin a vícemocné alkoholy.

Výhodně se farmaceutické přípravky vyrábějí a aplikují ve formě jednotkových dávek, přičemž každá jednotka obsahuje jako účinnou složku určitou dávku sloučeniny obecného vzorce I. U pevných jednotek dávkování, jako jsou tablety, kapsle a čípky, může tato dávka činit až 1000 mg, výhodně však 100 až 600 mg, a u injekčních roztoků ve formě ampulí činí tato dávka až 300 mg; výhodně však činí 20 až 200 mg.

Pro léčení dospělých pacientů jsou - vždy podle účinnosti sloučenin obecného vzorce I - indikovány lidem denní dávky od 100 do 2000 mg účinné látky, výhodně 300 až 900 mg, při orální aplikaci 10 až 500 mg, výhodně 20 až 200 mg, při intravenózní aplikaci. Podle okolností se však mohou aplikovat také vyšší nebo nižší dávky denně. Aplikace denní dávky se může provádět jak jednorázovým podáním ve formě jediné dávkovací jednotky nebo také formou několika menších dávkovacích jednotek, jakož i několikanásobným podáním rozdělené dávky v určitých intervalech.

Konečně se mohou deriváty xanthinu obecného vzorce I při výrobě shora uvedených galenických přípravků kombinovat také spolu s dalšími vhodnými účinnými látkami, jako jsou například antitrombotika, antihyperlipidemika, analgetika, sedativa, antidepressiva, antianginosní prostředky, kardiotonika, antiarytmika, diuretika, antihypertensiva včetně blokátorů kalciovým kanálem, náhrady plasmy, jakož i další vasoterapeutika.

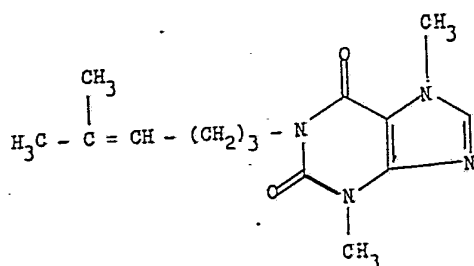
Struktura všech dále uváděných sloučenin byla potvrzena elementární analýzou, jakož i hodnotami IČ spektra a ^1H -NMR spektra. Sloučeniny vyrobené podle následujících příkladů, jakož i analogickým způsobem vyrobené sloučeniny, jsou shrnuty v tabulce I.

V dále uváděných příkladech se etherem rozumí vždy diethylether a vakuum nebo nižším tlakem se rozumí vakuum nebo nižší tlak, které jsou dosahovány za použití vodní vývěvy.

P ř í k l a d 1

1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3,7-dimethylxanthin (sloučenina č. 14)

a) 3,7-dimethyl-1-(5-methyl-4-hexenyl)xanthin



9,0 g (0,05 mol) 3,7-dimethylxanthinu, 8,0 g (0,06 mol) 1-chlor-5-methyl-4-hexenu a 8,3 g (0,06 mol) uhličitanu draselného se míchá 22 hodin při teplotě 110 °C ve 200 ml dimethylformamidu.

Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se ke zbytku přidá 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se důkladně extrahuje dichlormethanem. Extrakt se znovu extrahuje zředěným roztokem hydroxidu sodného, promyje se vodou do neutrální reakce, vysuší se, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru.

Výtěžek: 10,1 g (73,1 % teorie)

Teplota tání: 73 až 75 °C

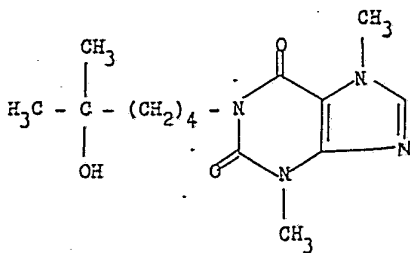
Analýza pro:

$C_{14}H_{20}N_4O_2$ (molekulová hmotnost = 276,3)

vypočteno 60,85 % C, 7,30 % H, 20,27 % N;

nalezeno 60,60 % C, 7,24 % H, 20,32 % N.

b) 1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3,7-dimethylxanthin



Roztok 9,5 g (0,034 mol) xanthinu ze stupně a) v 50 ml dioxanu a 50 ml 50% kyseliny sírové se míchá 24 hodin při teplotě 10 °C. Potom se reakční směs zalkalizuje za chlazení ledem 2N roztokem hydroxidu sodného a produkt se pečlivě extrahuje dichlormethanem. Dichlormethanový extrakt se postupně promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se může čistit překrystalováním ze směsi diisopropyletheru a isopropylalkoholu.

Výtěžek: 7,8 g (77,9 % teorie)

Teplota tání: 120 až 121 °C

Analýza pro

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 294,4)

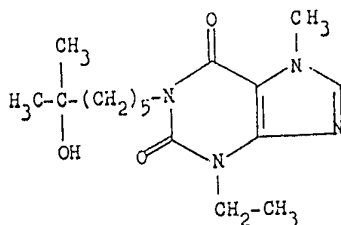
vypočteno 57,13 % C, 7,53 % H, 19,03 % N;

nalezeno 57,21 % C, 7,74 % H, 18,78 % N.

Alternativně se může sloučenina uvedená v názvu připravit z xanthinu č. 6 (srov. příklad 9) a methylačního činidla analogickým postupem jako je popsán ve stupni a).

P ř í k l a d 2

3-ethyl-1-(6-hydroxy-6-methylheptyl)-7-methylxanthin (sloučenina č. 13)



30,4 g (0,1 mol) 3-ethyl-7-methyl-1-(6-methyl-5-heptenyl)xanthinu (vyrobeného analogicky jako v příkladu 1a) se nechá reagovat vždy ve 150 ml dioxanu a 50% kyselině sírové odpovídajícím způsobem jako v příkladu 1b), a poté se reakční směs zpracuje, přičemž se získá olejovitý produkt, který po delším stání prokřystaluje a překřystaluje se z diisopropyletheru.

Výtěžek: 25,7 g (79,7 % teorie)

Teplota tání: 86 až 87 °C

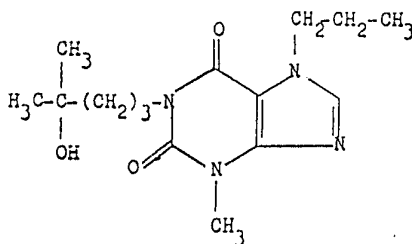
Analýza pro: $C_{16}H_{26}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 322,4)

vypočteno 59,61 % C, 8,13 % H, 17,38 % N;

nalezeno 59,68 % C, 8,16 % H, 17,54 % N.

P ř í k l a d 3

1-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-3-methyl-7-propylxanthin (sloučenina č. 12)



Po reakci 29,0 g (0,1 mol) 3-methyl-1-(4-methyl-3-pentenyl)-7-propylxanthinu vždy ve 150 ml dioxanu a 50% kyseliny sírové a po zpracování reakční směsi analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1b se získá 26,3 g surového produktu (85,3 % teorie), který se dá čistit překřystalováním z diisopropyletheru za přídavku malého množství ethylacetátu při teplotě varu.

Výtěžek: 23,4 g (75,9 % teorie)

Teplota tání: 96 až 98 °C

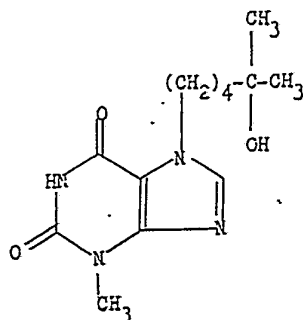
Analýza pro: $C_{15}H_{24}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 308,4)

vypočteno 58,42 % C, 7,84 % H, 18,17 % N;

nalezeno 58,49 % C, 7,82 % H, 18,19 % N.

P ř í k l a d 4

7-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin (sloučenina č. 1)



Směs 26,2 g (0,1 mol) 3-methyl-7-(5-methyl-4-hexenyl)xanthinu ve 300 ml dioxanu a 300 ml 50% kyseliny sírové se po 24-hodinovém míchání při teplotě 30 °C zneutralizuje za chlazení ledem 2N vodným roztokem hydroxidu sodného; poté se za sníženého tlaku odpaří a vzniklý zbytek se vyjme 1 litrem horkého 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Horký roztok se zfiltruje a po ochlazení na teplotu místnosti se k němu za míchání přikape 6N roztok kyseliny chlorovodíkové až k dosažení hodnoty pH 9. Sraženina se odfiltruje, promyje se do neutrální reakce a vysuší se za sníženého tlaku.

výtěžek: 19,6 g (69,9 % teorie)

Teplota tání: 228 - 230 °C

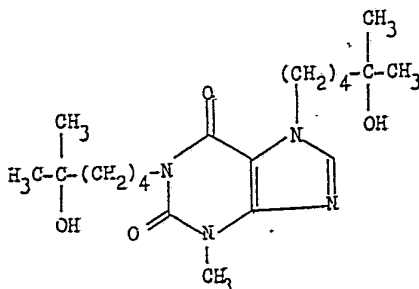
Analýza pro $C_{13}H_{20}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 280,3)

vypočteno 55,70 % C, 7,19 % H, 19,99 % N;

nalezeno 55,60 % C, 7,31 % H, 19,92 % N.

P ř í k l a d 5

1,7-bis-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
(sloučenina č. 2)



Směs 14 g (0,05 mol) 7-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu (příklad 4); 8,2 g (0,054 mol) 1-chlor-5-hydroxy-5-methylhexanu a 7,5 g (0,054 mol) uhličitane draselného ve 300 ml dimethylformamidu se míchá 18 hodin při teplotě 110 °C; poté se reakční směs za horka zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Zbytek se vyjme chloroformem, promyje se nejprve zředěným roztokem hydroxidu sodného a potom vodou do neutrální reakce; vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Surový produkt se dá výhodně filtrací přes sloupec silikagelu za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí chloroformu a methanolu v poměru 10 : 1 a následujícím rozmícháním v diisopropyletheru převést na analyticky čistou látku.

výtěžek: 14,9 g (75,5 % teorie)

Teplota tání: 93 až 95 °C

Analýza pro $C_{20}H_{34}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 394,5)

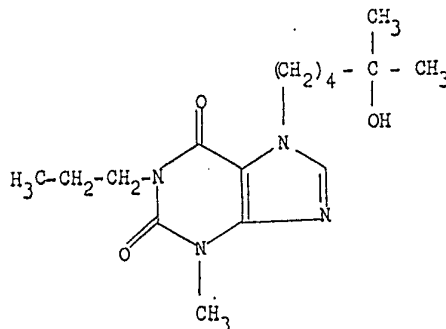
vypočteno 60,89 % C, 8,69 % H, 14,20 % N;

nalezeno 60,89 % C; 8,98 % H; 14,17 % N.

Sloučenina uvedená v názvu se dá vyrobit také z 1,7-bis-(5-methyl-4-hexenyl)-3-methylxanthinu dvojnásobnou adicí vody analogickým způsobem jako v příkladu 1b).

P ř í k l a d 6

7-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-1-propylxanthin
(sloučenina č. 3)



40 g (0,14 mol) 7-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu (příklad 4) se zahřívá spolu s 18,5 g (0,15 mol) 1-brompropanu a 20,7 g (0,15 mol) uhličitanu draselného ve 300 ml dimethylformamidu za míchání po dobu 8 hodin na teplotu 130 °C. Po ochlazení a zahuštění za sníženého tlaku se přidá zředěný roztok hydroxidu sodného a potom se směs pečlivě extrahuje chloroformem. Organická fáze skýtá po promytí vodou do neutrální reakce, vysušení síranem sodným a odpaření za sníženého tlaku olejovitý surový produkt, který se nejjednodušeji čistí filtrací přes sloupec silikagolu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 25 : 1 jako elučního činidla a rozmícháním v diisopropyl-etheru.

Výtěžek: 36,5 g (80,9 % teorie)

Teplota tání: 59 až 60 °C

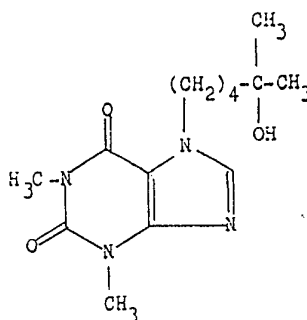
Analýza pro C₁₆H₂₆N₄O₃ (molekulová hmotnost = 322,4)

vypočteno 59,61 % C, 8,13 % H, 17,38 % N;

nalezeno 59,43 % C, 8,01 % H, 17,29 % N.

P ř í k l a d 7

7-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-1,3-dimethylxanthin
(sloučenina č. 4)



Z 27,6 g (0,1 mol) 1,3-dimethyl-7-(5-methyl-4-hexenyl)xanthinu se hydratací katalyzovanou kyselinou analogickým způsobem jako je popsána v příkladu 1b) a překrystalováním získaného surového produktu ze směsi isopropylalkoholu a etheru získá čistá sloučenina uvedená v názvu o výtěžku 23,6 g (80,2 % teorie).

Teplota tání: 106 až 107 °C

Analýza pro $C_{14}H_{22}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 294,36)

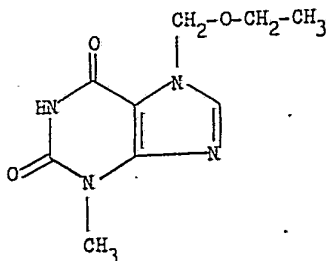
vypočteno 57,13 % C, 7,53 % H, 19,03 % N;

nalezeno 57,39 % C, 7,67 % H, 19,28 % N.

P ř í k l a d 8

7-ethoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
(sloučenina č. 5)

a) 7-ethoxymethyl-3-methylxanthin



a₁) s ethoxymethylchloridem:

83 g (0,5 mol) 3-methylxanthinu se za horka rozpustí v roztoku 20 g (0,5 mol) hydroxidu sodného ve 400 ml vody. Po filtraci se reakční směs zahustí ve vakuu; předestiluje se několikrát s methanolem a sodná sůl se vysuší ve vysokém vakuu.

Vysušená sůl se suspenduje v 1,3 litru dimethylformamidu; k získané suspenzi se za míchání přidá 47,3 g (0,5 mol) ethoxymethylchloridu a směs se míchá 18 hodin při teplotě 110 °C. Potom se reakční směs zfiltruje za horka; odpaří se za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 500 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a za účelem odstranění 1,7-dialkyl-ovaného 3-methylxanthinu, který vzniká jako vedlejší produkt, se provede extrakce chloroformem. Alkalický vodný roztok se upraví přidáním 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny za míchání na pH 9; vzniklý krystalizát se odfiltruje; promyje se nejprve vodou k odstranění chloridových iontů a potom methanolem; načež se vysuší za sníženého tlaku.

Výtěžek: 77,6 g (69,2 % teorie)

Teplota tání: 263 až 264 °C

Sumární vzorec: $C_9H_{12}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 224,2)

a₂) s ethoxymethyl-4-toluensulfonátem:

(za použití chloridu 4-toluensulfonové kyseliny a octanu sodného jako výchozích látek)

104,9 g (0,55 mol) 4-toluensulfochloridu se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu a za míchání a za chlazení ledem se přidá 45,1 g (0,55 mol) bezvodého octanu sodného. Po další 1 hodině míchání při teplotě místnosti se k reakční směsi přikape 78,1 g (0,75 mol) diethylacetalu formaldehydu. Reakční směs se potom opět míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se k ní přidá 83 g (0,5 mol) 3-methylxanthinu. Poté se reakční směs zahřívá bez přidavku bázeckého kondenzačního činidla po dobu 2 hodin na teplotu 90 °C; vyloučený produkt se za studen odfiltruje; dodatečně se promyje studeným dimethylformamidem a vodou k odstranění chloridových iontů; propláchne se methanolem a překrystaluje se z di-

methyiformamidu.

Výtěžek: 98,1 g (87,5 % teorie)

Teplota tání: 265 °C

a₃) s ethoxymethyl-4-toluensulfonátem

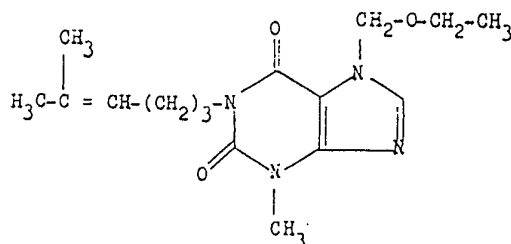
(za použití 4-toluensulfonové kyseliny a acetanhydridu jako výchozích látek)

Za míchání a za chlazení se 226 g (1,2 mol) monohydrátu 4-toluensulfonové kyseliny rozpustí ve 450 g (4,4 mol) acetanhydridu a poté se získaný roztok zahřívá po dobu 30 minut na teplotu 70 °C. Vzniklá octová kyselina a nadbytečný acetanhydrid se oddestilují za sníženého tlaku, zbytek se zředí 100 ml toluenu a získaný roztok se vmíchá za chlazení do 450 ml dimethylformamidu tak, aby vnitřní teplota nepřestoupila 20 °C. Po přikapání 230 g (2,2 mol) diethylacetalu formaldehydu a po 1 hodině dalšího míchání při teplotě 20 °C se přidá 166,1 g (1 mol) 3-methylxanthinu. Reakční směs se zahřeje a míchá se při teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny, potom se ochladí, vyloučený produkt se odfiltruje, postupně se promyje vždy 250 ml dimethylformamidu, vody a methanolu a překrystaluje se z dimethylformamidu.

Výtěžek: 201 g (89,7 % teorie)

Teplota tání 264 až 265 °C.

b) 7-ethoxymethyl-1-(5-methyl-4-hexenyl)-3-methylxanthin



k 11,2 g (0,05 mol) 7-ethoxymethyl-3-methylxanthinu ve 300 ml dimethylformamidu se přidá 7,5 g (0,054 mol) uhličitanu draselného a 7,2 g (0,054 mol) 1-chlor-5-methyl-4-hexenu a směs se zahřívá za míchání 5 hodin na teplotu 110 °C. Poté se reakční směs za horka zfiltruje, filtrát se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme chloroformem, chloroformový roztok se promyje nejdříve 1N vodným hydroxidem sodným a potom vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z petroletheru.

Výtěžek: 13,8 g (86,1 % teorie)

Teplota tání: 53 °C

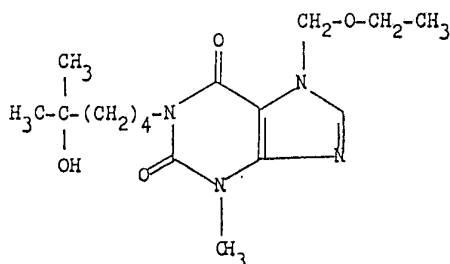
Analýza pro C₁₆H₂₄N₄O₃ (molekulová hmotnost 320,4)

Vypočteno 59,98 % C, 7,55 % H, 17,49 % N;

nalezeno 60,09 % C, 7,71 % H; 17,43 % N.

c) 7-ethoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin

(sloučenina č. 5)



16,0 g (0,05 mol) alkenylxanthinu ze stupně b) se nechá reagovat ve 100 ml dioxanu a 100 ml 50% kyseliny sírové stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1b) a poté se reakční směs zpracuje. Přitom získaný pevný zbytek se překrystaluje z diisopropyletheru za přídavku ethylacetátu a petroletheru.

Výtěžek: 13,5 g (79,8 % teorie)

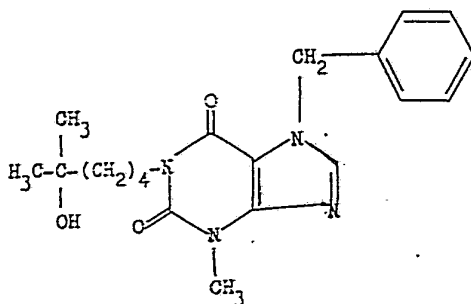
Teplota tání: 102 až 103 °C

Analýza pro $C_{16}H_{26}N_4O_4$ (molekulová hmotnost 338,4)
 vypočteno 56,79 % C, 7,74 % H, 16,56 % N;
 nalezeno 56,76 % C, 7,82 % H, 16,59 % N.

P ř í k l a d 9

1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
 (sloučenina č. 6)

a) katalytickou hydrogenolýzou z 7-benzyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu
 7-benzyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



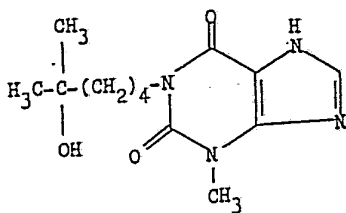
35,2 g (0,1 mol) 7-benzyl-3-methyl-1-(5-methyl-4-hexenyl)xanthinu (vyrobeného z 7-benzyl-3-methylxanthinu a 1-chlor-5-methyl-4-hexenu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1a) nebo 8b) se míchá ve směsi 200 ml dioxanu a 200 ml 50% kyseliny sírové 24 hodin při teplotě 10 °C. Potom se reakční směs upraví za dobrého chlazení ledem 2N vodným roztokem hydroxidu sodného na alkalickou reakci a produkt se pečlivě extrahuje chloroformem, chloroformový extrakt se promyje nejdříve 1N vodným roztokem hydroxidu sodného, potom vodou do neutrální reakce, vysuší se, rozpouštědla se oddestiluje za sníženého tlaku a pevný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu za přídavku petroletheru.

Výtěžek: 30,2 g (81,5 % teorie)

Teplota tání: 109 až 111 °C

Analýza pro $C_{20}H_{26}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 370,5)
 vypočteno 64,84 % C, 7,07 % H, 15,12 % N;
 nalezeno 65,00 % C, 7,21 % H, 15,24 % N.

1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
 (sloučenina č. 6)



14,8 g (0,04 mol) shora uvedeného 7-benzylxanthinu se hydrogenuje ve 200 ml ledové kyseliny octové v přítomnosti 1,5 g (5%) paladia na aktivním uhlí při teplotě 60 °C a při tlaku 0,35 MPa za protřepávání po dobu 24 hodin. Po ochlazení se směs překryje vrstvou atmosféry dusíku, katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zahustí za sníženého tlaku a pevný odparek se překrystaluje z ethylacetátu.

Výtěžek: 9,6 g (85,6 % teorie)

Teplota tání: 192 až 193 °C

Analýza pro $C_{13}H_{20}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 280,3)

vypočteno 55,70 % C, 7,19 % H, 19,99 % N;

nalezeno 55,63 % C, 7,30 % H, 20,00 % N.

b) hydrolytickou dealkoxymethylací z 7-ethoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu z příkladu 8c)
(sloučenina č. 5)

13,5 g (0,04 mol) derivátu xanthinu z příkladu 8c) ve směsi 300 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a 30 ml ledové kyseliny octové se zahřívá 2,5 hodiny za míchání na teplotu 70 °C, po ochlazení se reakční směs zneutralizuje 4N roztokem hydroxidu sodného a potom se produkt extrahuje chloroformem. Chloroformový roztok se vysuší, za sníženého tlaku se odpaří k suchu a zbytek po odpaření se po filtraci přes sloupec silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla překrystaluje z ethylacetátu.

výtěžek: 1,7 g (68,7 % teorie)

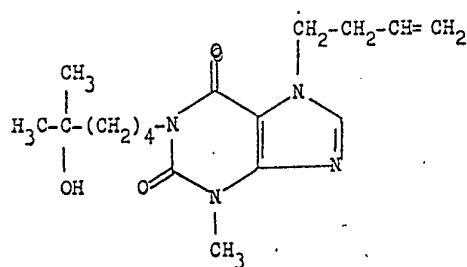
Teplota tání: 191 až 192 °C

Při hydrolytickém odštěpení propoxymethylové skupiny z 1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-propoxymethylxanthinu (sloučenina č. 34) stejného typu se získá 7H-derivát v 75% výtěžku.

P ř í k l a d 1 0

7-(3,4-dihydroxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
(sloučenina č. 55)

a) 7-(3-butenyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



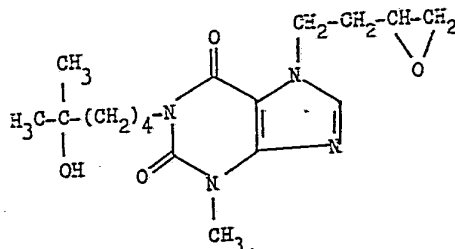
28,0 g (0,1 mol) sloučeniny č. 6 (příklad 9) se nechá reagovat s 15,3 g (0,11 mol) 97% 1-brom-3-butenu a 15,2 g (0,11 mol) uhličitanu draselného v 500 ml dimethylformamidu za podmínek popsanych v příkladu 5. Po ukončení reakce se reakční směs zpracuje. Reakční produkt se bez předchozí sloupcové chromatografie získá v čistém stavu jednorázovým překrystalováním z ethylacetátu za přídavku petroletheru při teplotě varu.

Výtěžek: 26,9 g (80,4 % teorie)

Teplota tání: 105 až 107 °C

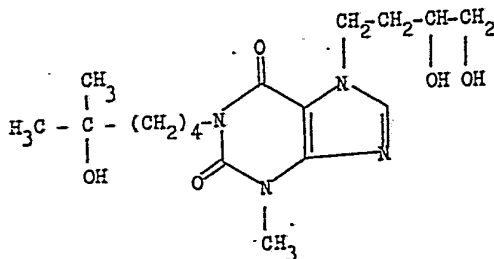
Sumární vzorec: $C_{17}H_{26}N_4O_3$ (molekulová hmotnost 334,4)

b) 7-(3,4-epoxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



Do roztoku 22 g (0,066 mol) xanthinu ze stupně a) ve 250 ml chloroformu se pod atmosférou dusíku a za míchání při teplotě místnosti přidá v průběhu asi 15 minut 15,8 g (0,078 mol) 85% 3-chlorperbenzoové kyseliny. Po 48 hodinách míchání při teplotě místnosti se postupně za účelem promytí přidá 10% roztok dithioničitanu sodného, 10% roztok hydrogenuhličitanu sodného a voda, potom se směs vysuší ve vakuu a odpaří se, přičemž se v téměř kvantitativním výtěžku získá ve formě olejovitého produktu epoxid ($C_{17}H_{26}N_4O_4$; molekulová hmotnost = 350,4), který se může bezprostředně použít v následujícím reakčním stupni c).

c) 7-(3,4-dihydroxybutyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
(sloučenina č. 55)



Roztok 23 g (0,065 mol) sloučeniny ze stupně b) ve směsi 120 ml tetrahydrofuranu a 80 ml vody se za míchání při teplotě místnosti smísí s přidavkem 0,4 ml (70%) chloristé kyseliny. Po 5-denním míchání při teplotě místnosti se směs zneutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, reakční směs se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme chloroformem a chloroformový roztok se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v objemovém poměru 10 : 1 jako elučního činidla.

Výtěžek: 19,4 g (81 % teorie)

Teplota tání: 116 až 118 °C

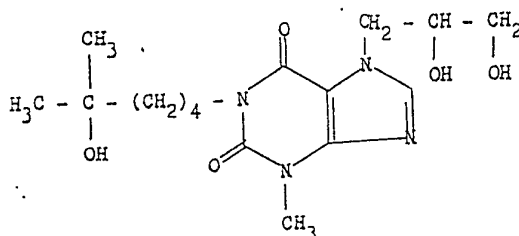
Analýza pro $C_{17}H_{28}N_4O_5$ (molekulová hmotnost 368,4)

vypočteno 55,42 % C; 7,66 % H; 15,21 % N;

nalezeno 55,13 % C, 7,84 % H, 14,98 % N.

P ř í k l a d 1 1

7-(2,3-dihydroxypropyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin
(sloučenina č. 56)



Směs 28 g (0,1 mol) derivátu xanthinu z příkladu 9 (sloučenina č. 6), 12,2 g (0,11 mol) 1-chlor-2,3-propandiolu a 15,2 g (0,11 mol) uhličitanu draselného v 500 ml dimethylformamidu se míchá 18 hodin při teplotě 110 °C, načež se reakční směs za horka zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý surový produkt, který pozvolna prokřystalovává, se nechá čistit výhodně filtrací přes sloupec silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla a následujícím překřystalováním z ethylacetátu za přídavku petroletheru při teplotě varu.

Výtěžek: 26,1 g (73,6 % teorie)

Teplota tání: 105 až 107 °C

Analýza pro $C_{16}H_{26}N_4O_5$ (molekulová hmotnost 354,4)

vypočteno 54,22 % C, 7,39 % H, 15,81 % N;

nalezeno 53,37 % C, 7,47 % H, 15,71 % N.

Sloučeniny vyrobené podle předcházejících příkladů, jakož i analogickým způsobem připravené sloučeniny, jsou shrnuty v následující tabulce I:

T a b u l k a I

Sloučeniny obecného vzorce I:

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
1	H	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	228 - 230
2	$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-(CH_2)_4-$	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	93 - 95
3	-C ₃ H ₇	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	59 - 60

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
4	-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	106 - 107
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	102 - 103
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-H	192 - 193
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	78 - 80
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	119 - 120
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	81 - 82
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	83 - 84
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	121 - 123
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	96 - 98
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	86 - 87
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	120 - 121

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	112 - 113
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	92 - 94
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	98
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	69 - 71
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	86 - 87
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	117 - 118
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	94 - 95
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	92 - 93
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	146 - 147
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	122
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	135 - 137

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
26	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	$-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	69 - 70
27	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_5-$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	52 - 54
28	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	-CH ₃	-CH ₂ O-CH ₃	92 - 94
29	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	61 - 63
30	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_3-$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	99 - 101
31	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_3-$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	94 - 96
32	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_2-$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	105 - 107
33	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	68 - 70
34	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₃ H ₇	83 - 85
35	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	-CH ₃	$-(\text{OH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	63 - 65
36	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	98 - 99

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	71
38	H ₅ C ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	77 - 79
39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	75
40	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	52 - 54
41	H ₃ C-O-(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	45 - 47
42	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	83 - 84
43	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	72 - 73
44	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	88 - 89
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	olej
46	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₄ H ₉	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	97 - 98
47	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅	olej

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
48	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OC}_2\text{H}_5$	olej
49	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	65 - 67
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	78 - 80
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	olej
52	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	69 - 71
53	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	olej
54	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	olej
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	116 - 118
56	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	105 - 107

Zkoušení farmakologických vlastností a výsledky farmakologických testů

1. Účinek na poruchy periferního arteriálního prokrvení

V posledním desetiletí došlo v představách o patofyziologii a tím i o medikamentosní léčbě chronických periferních tepenných uzávěrů k pozoruhodnému obratu v tom, že se vědecký a terapeutický zájem přesunul v rostoucí míře od makrocirkulace k mikrocirkulaci a zde zejména ke kapilárnímu řečišti prostřednictvím kterého dochází k výživě sousední tkáně

výměnou substrátu, která je zprostředkovávána difusí. Poruchy v mikrocirkulaci se následkem toho projevují nedostatky v celulárním zásobování a z toho vyplývající ischemii tkáně, takže je nutno zaměřit léčbu na to, aby se potlačila patologická nehomogenita kapilárně nutričního prokrvení a tím se normalizoval lokální parciální tlak kyslíku (pO_2) v ischemické tkáni.

Zkoušení sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu na jejich zlepšený účinek pokud jde o zásobování tkáně bylo tudíž prováděno na základě měření parciálního tlaku kyslíku v ischemickém kosterním svalu při uspořádání pokusu, který popsali D. W. LÜBBERS (Prog. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969), str. 136 až 146) a M. KESSLER (Prog. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969), str. 147 až 152 a Anesthesiology 45 (1976), str. 184), přičemž bylo při pokusech použito jako srovnávacího standardního přípravku Pentoxifyllinu.

Jakožto pokusných zvířat bylo použito samců psů rasy Beagle v natriumpentobarbitalevé narkóze (35 mg/kg i.p.), u nichž byla na pravé zadní končetině preparací uvolněna Arteria femoralis a určitá plocha bércevního svalu a u nichž byla na levé zadní končetině uvolněna Vena femoralis pro infuzi preparátu a Arteria femoralis pro měření prokrvení a zavedeny příslušné kanyly. Zvířatům byl pro účely relaxace podán Alcuroniumchlorid (0,1 mg/kg i.v. a potom každých 30 minut 0,05 mg/kg i.p.) a zavedeno umělé dýchání, aby se jednak zabránilo spontánní kontrakci svalu s negativním účinkem na měření parciálního tlaku kyslíku a aby se na straně druhé zajistil rovnoměrný přívod kyslíku pro dýchání.

Další karter připojený do Vena femoralis pravé zadní končetiny sloužil ke kontrole koncentrace laktátu v žilní krvi. Na odkrytou plochu svalu se nyní připojí několikavodičový drát povrchové elektrody ke kontinuální registraci parciálního tlaku kyslíku. Jakmile se křivka parciálního tlaku kyslíku stabilizuje, uzavře se Arteria femoralis pomocí svorky, načež parciální tlak kyslíku ve svalu zásobovaném touto cévou rychle poklesne a potom se v důsledku spontánního otevření kolaterálních cév opět nepatrně zvýší a konečně se ustálí na hodnotě, která je značně nižší ve srovnání se zdravým svalem. K tomuto časovému okamžiku se testovaná látka aplikuje ve vodném roztoku buď intravenózní infuzí (i.v.) (0,6 mg/kg/min) nebo v dávce 25 mg/kg intraduodenálně (i.d.) a měří se vzestup parciálního tlaku kyslíku v ischemickém svalu. Vždy před a po uzávěru, jakož i po podání látky se odebere žilní krev, aby se stanovil vymytý laktát a zkontroloval se fyziologický stav zvířat. Navíc se na začátku a na konci každého pokusu přezkouší koncentrace plynu (parciální tlak kyslíku a parciální tlak oxidu uhličitého) a hodnota pH v tepenné krvi ischemické končetiny.

Jako parametr měření pro účinnost přípravku slouží v jednotlivém pokusu maximální vzrůst parciálního tlaku kyslíku v % po podání látky během cévního uzávěru ($n = 2$ až 11).

Z těchto naměřených hodnot se pro každou sloučeninu vypočte bezrozměrný index účinnosti W vyjádřením hodnoty z procentuální četnosti pozitivních pokusů a středního vzrůstu parciálního tlaku kyslíku v % daného jednotlivými pozitivními hodnotami, který zohledňuje jak interindividuální rozdíly v topologii vaskularisace svalu, tak i individuální rozdíly v reakci na aplikované sloučeniny a tím dovoluje spolehlivější srovnávání účinnosti jednotlivých sloučenin.

2. Účinek na regionální prokrvení mozku

Účinek sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu na regionální prokrvení mozku se zkoumá technikou vedení tepla podle F. A. GIBBSa (Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 31 (1933), str. 141 a další), H. HENSELA (Naturwissenschaften 43 (1956), str. 477 a další) a E. BETZE (Acta Neurol. Scand. Suppl. 14 (1965), str. 29 až 37) na kočkách obojího pohlaví v natriumpentobarbitalové narkóze (35 mg/kg i.p.), přičemž se opět pro účely srovnávání používá standardního terapeutika Pentoxifyllinu. Při této metodě se určuje pomocí sondy pro vedení tepla umístěné na povrchu mozku v oblasti Gyrus marginalis frontalis vedení tepla od místa ohřátí k sousednímu místu pro měření teploty v sondě, které přímo

odpovídá výši prokrvení mozku. Procentuální přírůstek hodnoty vedení tepla λ po podání přípravku představuje tudíž míru zlepšení prokrvení.

Sloučeniny se aplikují ve vodném roztoku intravenosně. Dávka činí 3 mg testované látky na 1 kg tělesné hmotnosti. Pro každý testovaný preparát se provádějí 3 až 5 jednotlivých pokusů a ze získaných naměřených hodnot se zjistí střední procentuální přírůstek prokrvení mozku.

3. Akutní toxicita:

Stanovení hodnot LD_{50} se provádí standardními metodami pomocí mortality zjištěné během 7 dnů na myších (NMRI) po jednorázové intravenosní (i.v.) nebo intraperitoneální (i.p.) aplikaci.

Výsledky těchto zkoušek, které jednoznačně prokazují převahu sloučenin obecného vzorce I vyráběných postupem podle vynálezu ve srovnání se standardním přípravkem Pen-toxifyllinem, jsou shrnuty v následujících tabulkách 2 a 3:

T a b u l k a 2

Účinek na poruchy periferního arteriálního prokrvení na modelu uzávěru na psu a akutní toxicita na myši

slouče- nina číslo	model uzávěru způsob aplikace: i.v.: 0,6 mg/kg/min i.d.: 25 mg/kg	index účinnosti W (srov. str. 62)	toxicita	
			LD_{50} v mg/kg	(myš)
3	i.v.	1650	i.v.: 100-200	
	i.d.	1250		
4	i.v.	1300	i.v.: 100-200	
5	i.v. (0,3 mg/kg/min)	2080	i.v.: 150-300	
	i.d.	2909	i.p.: 300-600	
6	i.d.	700	i.v.: > 200	
8	i.v.	1400	i.v.: > 200	
10	i.d.	1965	i.v.: > 200	
12	i.v.	866		
	i.d.	2337	i.v.: > 200	
14	i.v.	960	i.v.: > 200	
16	i.v.	999	i.p.: 150-300	
17	i.v.	1525	i.v.: > 200	
18	i.v.	1578	i.v.: 100-200	
28	i.d.	2100	i.v.: > 200	
32	i.v.	2650		
	i.d.	566	i.v.: > 200	
37	i.v.	1400		
	i.d.	950	i.v.: > 200	
39	i.v.	1567		
	i.d.	1996	i.v.: > 200	
44	i.v.	1199	i.v.: > 200	
50	i.v.	2631		
	i.d.	733	i.v.: > 200	

CS 272 800 B2

slouče- nina číslo	model uzávěru způsob aplikace: i.v.: 0,6 mg/kg/min i.d.: 25 mg/kg	index účinnosti W (srov. str. 62)	toxici- ta LD ₅₀ v mg/kg	(myš)
Pentoxi- fyllin	i.v.	891	i.v.: 187-209	
	i.d.	643	i.p.: 219-259	

T a b u l k a 3

Účinek na regionální prokrvení mozku narkotizovaných koček po intravenosním podání 3 mg/kg a akutní toxicita na myši

sloučenina číslo	střední přírůstek pro- krvení mozku jako $\Delta\lambda_v$ %	toxici- ta LD ₅₀ (myš) v mg/kg
3	15,5	i.v.: 100 - 200
9	9,4	i.v.: 100 - 200
16	25,8	i.p.: 150 - 300
17	9,4	i.v.: >200
18	9,4	i.v.: 100 - 200
22	12,0	i.v.: >200
27	10,3	i.v.: >200
43	19,8	i.v.: >200
48	14,6	i.v.: >200
pentoxifyllin	8,6	i.v.: 187 - 209 i.p.: 219 - 259

Jednoznačná převaha sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu; zejména vůči Pentoxifyllinu; tj. derivátu xanthinu; kterého se nejčastěji používá k léčení poruch periferního a cerebrálního prokrvení; se dá průkazně potvrdit také dalšími speciálními pokusy.

Dnes je obecně známo; že farmaka; která výlučně působí na rozšiřování cév nebo prostředky s velmi silnou vasodilatační složkou účinku jsou nevhodné pro léčení poruch mikrocirkulace; vzhledem k tomu; že jednak je fyziologická vasodilatační rezerva zpravidla již zcela vyčerpána; přičemž na straně druhé existuje tudíž nebezpečí Stealova fenomenu; který znamená škodlivé přerozdělení nutričního průtoku krve v mikrocirkulaci vedoucí k zatížení již nedostatečně zásobované nemocné tkáně. Z těchto důvodů byl zkoumán inhibiční účinek na cévní kontrakci; vyvolanou na izolovaném promývaném uchu králíka pomocí norfenefrinu. Přitom nevykazuje například sloučenina číslo 5 až do koncentrace 100 $\mu\text{g/ml}$ žádný inhibiční účinek vůči účinku norfenefrinu; zatímco Pentoxifyllin rozšiřuje v rozsahu koncentrací od 10 do 100 $\mu\text{g/ml}$ v závislosti na dávce cévy; které byly zúženy účinkem norfenefrinu.

Při chronickém pokusu na kryších s jednostranným uzávěrem Arteria-iliaca se dá ukázat; že sloučeniny obecného vzorce I mohou příznivě ovlivňovat výměnu látkovou v ischemickém kosterním svalu. Ošetřují-li se totiž zvířata po dobu 5 týdnů například sloučeninou číslo 5; přičemž se denně intraperitoneálně aplikují vždy 3 mg/kg i.p.; pak bylo možno pomocí histochemické barvicí metody prokázat; že v obou zkoumaných sva-
le-
ch ische-

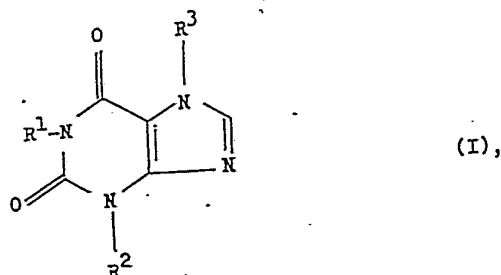
mické končetiny (Tibialis anterior a Extensor digitorum longus) se podíl oxidovaných vláken podstatně zvýšil. Naproti tomu Pentoxifyllin při stejné prováděném srovnatelném pokusu nevykazoval žádný přímý vliv na metabolismus svalu.

Převaha xanthinů obecného vzorce I se rovněž ukázala při dalším chronickém testu, při kterém se zkoumá vliv kontraktility ischemického kosterního svalu krys s podvázanou pravou Arteria femoralis. Zvířatům se podává po dobu 20 dnů příslušný testovaný přípravek v denní perorální dávce 25 mg/kg pomocí sondy do jícnu. Potom se určuje stupeň únavy ischemického svalu při elektrickém dráždění s asi 80 kontrakcemi/min poklesem intensity kontrakce po 1, 15 a 40 minutách stilumace ve srovnání s neošetřenými kontrolními zvířaty. Přitom způsobuje například sloučenina číslo 5 zjevně v důsledku optimalisace metabolismu výrazně zlepšení svalového výkonu v ischemické končetině, přičemž byly dokonce dosaženy normální hodnoty kontraktility jako v levém zdravém (neischemickém) svalu neošetřených zvířat. K tomuto zlepšení dochází současně se zvýšenou kontrolou mitochondriálního dýchání (PCR = Respiratory Control Rate). Pentoxifyllin se při těchto pokusech ukázal jako neúčinný.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu jsou tudíž vhodné také k léčení poruch svalového energetického metabolismu různého původu, zejména mitochondriálních myopatií.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby terciárních hydroxyalkylxanthinů obecného vzorce I



ve kterém

alespoň jeden ze zbytků R^1 a R^3 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia



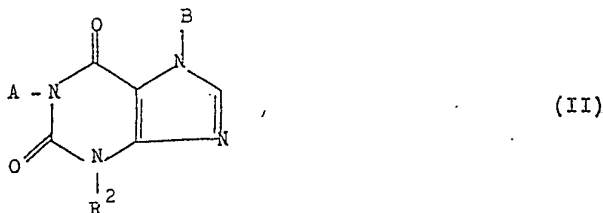
kde

R^4 znamená alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku a
n znamená celé číslo od 2 do 5,

a pokud pouze jeden ze zbytků R^1 nebo R^3 představuje takovouto terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia; pak druhý z těchto zbytků znamená atom vodíku nebo alifatickou uhlovodíkovou skupinu R^5 s až 6 atomy uhlíku; jejíž uhlíkový řetězec je popřípadě přerušen až 2 atomy kyslíku nebo je popřípadě substituován jednou oxoskupinou nebo až dvěma hydroxylovými skupinami, přičemž tato oxoskupina a hydroxylové skupiny jsou od atomu dusíku v kruhu odděleny alespoň 2 atomy uhlíku; a

CS 272 800 B2

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 vyznačující se tím, že se hydratují 3-alkylxanthiny obecného vzorce II



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam,
 A znamená atom vodíku, skupinu R^5 nebo alkenylovou skupinu obecného vzorce III



kde

R^4 a n mají shora uvedený význam, a

B znamená atom vodíku, skupinu R^5 , benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu obecného vzorce III,
 přičemž R^4 , R^5 a n mají shora uvedený význam, a alespoň jeden ze zbytků A a B znamená alkenylovou skupinu vzorce III, která může obsahovat dvojnou vazbu $-C=C-$ také v polohově isomerních uspořádáních na rozvětveném atomu uhlíku,
 za katalýzy kyselinou a následujícího reduktivního odštěpení zbytku B, pokud tento zbytek znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethylovou skupinu, chemickou redukcí nebo katalytickou hydrogenolýzou za atmosférického tlaku nebo za tlaku až do 1,0 MPa při teplotě od 20 do 100 °C, nebo hydrolytické eliminace alkoxy-methylového nebo alkoxyalkoxy-methylového zbytku z polohy zbytku B za kyselých podmínek při teplotách pod 100 °C a alkylace polohy 1 nebo polohy 7; jestliže A nebo B znamená atom vodíku, v aprotických organických rozpouštědlech, alkoholech, aromatických nebo halogenovaných uhlovodících, pyridinu, popřípadě také ve směsi s vodou, při reakční teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakčního prostředí, působením alkylačních činidel obecného vzorce IV



ve kterém

X znamená atom halogenu nebo zbytek esteru sulfonové kyseliny nebo zbytek esteru fosforečné kyseliny a

Q znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia nebo skupinu R^5 ,

ve vodném roztoku nebo suspenzi v přítomnosti silných kyselin, jako kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné nebo také halogenovodíkových kyselin a sulfonových kyselin; kyselých iontoměničových pryskyřic, komplexů fluoridu boritého nebo kyseliny šťavelové, při reakční teplotě mezi 0 °C a 60 °C podle Markovnikovova pravidla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a R^1 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1, přičemž pouze jeden ze substituentů R^1 nebo R^3 znamená terciární hydroxy-

alkylovou skupinu obecného vzorce Ia definovanou v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 nebo R^3 znamená $/(ω-1)$ hydroxy- $(ω-1)$ methyl/pentylovou; -hexylovou nebo -heptylovou skupinu, přičemž R^2 a zbývající substituent R^1 nebo R^3 mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

4. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia, přičemž výhodně R^1 znamená $/(ω-1)$ -hydroxy- $(ω-1)$ -methyl/pentylovou, -hexylovou nebo -heptylovou skupinu, R^2 znamená metylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části.

5. Způsob podle bodu 4; vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 5-hydroxy-5-methylhexylovou skupinu, R^2 znamená metylovou skupinu a R^3 znamená ethoxymetylovou skupinu.