

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(21) PV 2006-89.T
(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

(11) 272 798

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 31/52

(72) Autor vynálezu

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

(73) Majitel patentu

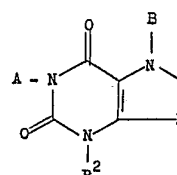
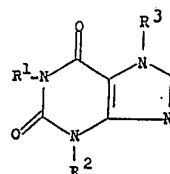
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
FRANKFURT AM MAIN (DE)

(54)

Způsob výroby terciárních hydroxy-
alkylxanthinů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze zbytků R^1 a R^3 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného 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 zbytků R^1 nebo R^3 představuje skupinu vzorce Ia, pak druhý znamená H nebo alifatickou uhlovodíkovou skupinu R^7 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 dvěma atomy uhlíku a R^2 znamená C_{1-4} -alkyl, spočívá v tom, že se nechají reagovat 3-alkylxanthiny obecného vzorce II, ve kterém A znamená vodík, skupinu R^5 nebo oxoalkylovou skupinu $-(CH_2)_n-CO-CH_3$ (IIIa) nebo $-(CH_2)_n-CO-R^4$ (IIIb) a B znamená vodík, R^5 , benzyl, difenylmethyl nebo skupinu vzorce IIIa nebo IIIb, a alespoň jedna ze skupin A a B představuje skupinu vzorce IIIa nebo IIIb, s alespoň jedním popřípadě dvěma mol odpovídajících alkylkových sloučenin s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, za redukční alkylace karbonylových skupin a za následujícího redukčního odštěpení skupiny B, pokud znamená benzyl nebo difenylmethyl, nebo popřípadě hydrolytické eliminace alkoxymethylového nebo alkoxymethylového zbytku z polohy skupiny B

a alkylace polohy 1 nebo polohy 7, když A popřípadě B znamená vodík, působením alkylačních činidel obecného vzorce X - Q (IV), kde X znamená halogen nebo zbytek esteru sulfonové nebo fosforečné kyseliny a Q znamená skupinu vzorce Ia nebo skupinu R^5 . Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako léčiva zejména k léčení poruch periferního a cerebrálního prokrvení.



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, která jsou vhodná zejména k léčení poruch periferního a cerebrálního prokrvení.

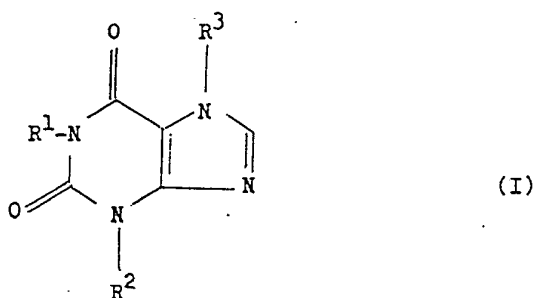
Jsou již známy 1-oxoalkyl-3,7-dialkyl- a 7-oxoalkyl-1,3-dialkylxanthiny, popřípadě 1-hydroxyalkyl-3,7-dialkyl- a 7-hydroxyalkyl-1,3-dialkylxanthiny se sekundární alkoholickou funkcí, které jsou účinné při podpoře prokrvení. V rámci této skupiny látek našlo vasoterapeutikum "Pentoxifyllin", tj. 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthin, pozoruhodného terapeutického významu pro medikamentosní léčbu poruch jak periferního tak i cerebrálního prokrvení. Jako vazoaktivní 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 jater (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, metabolisuje 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.

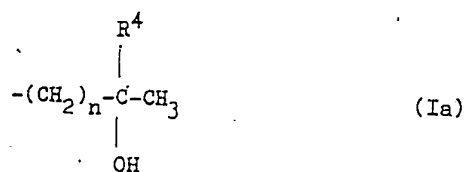
S překvapením bylo nyní zjištěno, že dosud nezkoumané rozvětvení alkylové části sekundární hydroxyalkylové skupiny nastouhliques nesoucí hydroxylovou skupinu nezávisle na poloze této skupiny na xanthinovém skeletu v poloze 1 nebo/a 7 vede ke sloučeninám, jejichž hydroxyalkylový postranní řetězec nyní se strukturou terciárního alkoholu je stabilní vůči polyfunkčním mikrosomálním oxidázám jater, a které 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



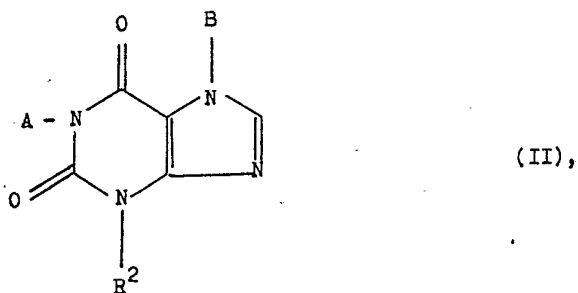
kde

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 nechají reagovat 3-alkylxanthiny obecného vzorce II



ve kterém

- R^2 má shora uvedený význam,
 A znamená atom vodíku, skupinu R^5 shora uvedeného významu nebo oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb



a

- B znamená atom vodíku, skupinu R^5 , benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb,
 přičemž

R^4 , R^5 a n mají shora uvedené významy a alespoň jedna ze skupin A a B představuje oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb, v bezvodých rozpouštědlech, jako v etherech, alifatických nebo aromatických uhlovodících, terciárních aminech, aprotických rozpouštědlech a jejich směsích při teplotách mezi -20°C a $+100^\circ\text{C}$ s alespoň jedním popřípadě dvěma mol odpovídajících alkylkovových sloučenin s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, jako alkyllithium- nebo alkylmagnesiumderivátů, za reduktivní alkylace karbonylových skupin a za následujícího reduktivního odštěpení skupiny B, pokud tato skupina 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 popřípadě hydrolytické eliminace alkoxymethylového nebo alkoxyalkoxymethylového zbytku z polohy skupiny B za kyselých podmínek při teplotách pod 100°C a alkylace polohy 1 nebo polohy 7, jestliže A popřípadě B znamená atom vodíku, působením alkylačních činidel obecného vzorce IV



ve kterém

- X znamená atom halogenu, zbytek esteru sulfonové kyseliny nebo zbytek esteru fosforečné kyseliny a
 Q znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia nebo skupinu R^5 ,

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 teplotě mezi 20 a 130°C .

Výhodně se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená methylovou 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 $/(w-1)$ -hydroxy- $(w-1)$ -methyl/pentylovou skupinu, -hexylovou skupinu nebo -heptylovou skupinu.

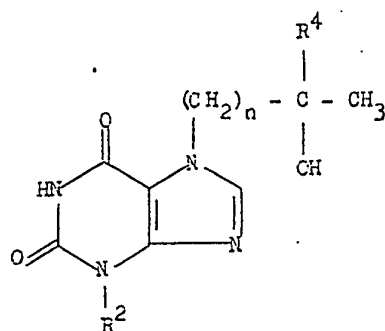
Rovněž výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, které se připravují postupem podle vynálezu jsou ty sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 znamená terciární hydroxyalkylovou skupinu, přičemž výhodně R^1 znamená $/(w-1)$ -hydroxy- $(w-1)$ -methyl/pentylovou skupinu, -hexylovou skupinu nebo -heptylovou skupinu, R^2 znamená methylovou 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.

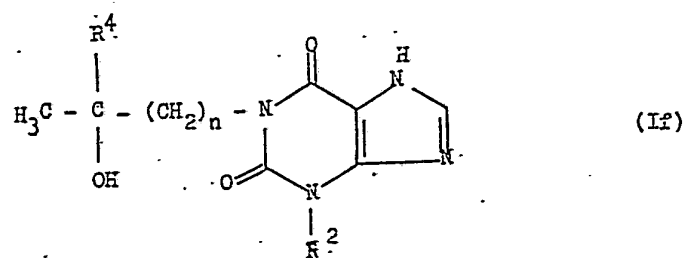
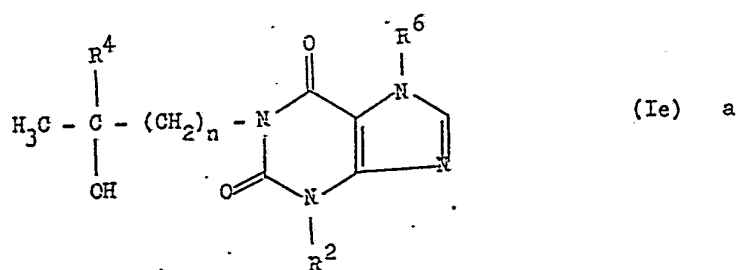
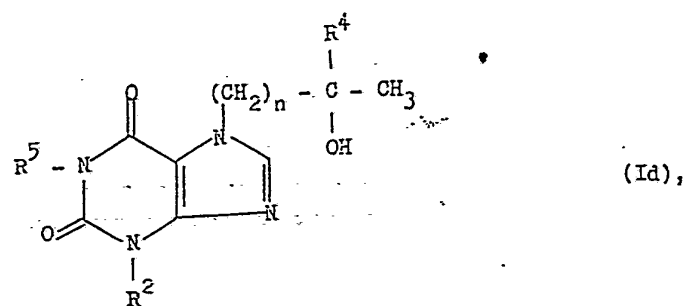
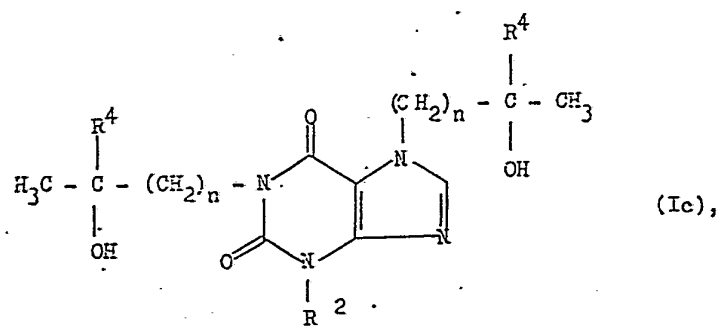
Mezi výhodné sloučeniny obecného vzorce I náleží rovněž takové, ve kterých R^1 znamená 5-hydroxy-5-methylhexylovou skupinu, R^2 znamená methylovou skupinu a R^3 znamená ethoxymethylovou skupinu.

Vybranými skupinami pro substituent R^5 v poloze substituentu R^1 nebo R^3 jsou například methylová 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 hydroxyethyllová 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-dihydroxypentylová skupina, 5,6- popřípadě 4,5-dihydroxyhexylová skupina, 4-hydroxypentylová skupina, 5-hydroxyhexylová skupina, 2-oxopropylová skupina, 3-oxobutylová skupina, 4-oxopentylová skupina a 5-oxohexylová skupina, jakož i alkoxyalkylové skupiny a alkoxyalkoxyalkylové skupiny, jako například methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina a methoxypropylová skupina, ethoxymethylová skupina, ethoxyethylová skupina a ethoxypropylová skupina, propoxymethylová skupina a propoxyethylová skupina, methoxy-ethoxymethylová skupina a methoxyethoxyethyllová skupina, jakož i ethoxyethoxymethylová skupina a ethoxyethoxyethylová skupina.

Podle výhodného provedení postupu podle vynálezu se terciární hydroxyalkylxanthiny obecného vzorce I připravují tak, že se substituované xanthiny obecného vzorce II, ve kterém R^2 má shora uvedený význam a A a B znamenají dvě stejné nebo rozdílné skupiny obecného vzorce IIIa nebo IIIb, nebo také pouze jednu skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb a v tom případě znamená druhý substituent atom vodíku nebo skupinu R^5 nebo skupinu R^6 , přičemž má R^6 stejný význam jako R^5 nebo znamená benzylovou skupinu nebo difenylmethylovou skupinu nechají reagovat v případě skupiny vzorce IIIa s alkylovými sloučeninami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, popřípadě v případě skupiny vzorce IIIb s methylkovými sloučeninami za redukční "alkylace" karbonylových skupin a za vzniku xanthinů obecného vzorce Ib, Ic, Id, Ie a If



(Ib),



nečež se popřípadě terciární hydroxyalkylxanthiny obecných vzorců Ib a If, které obsahují v poloze 1 popřípadě v poloze 7 atom vodíku, nechají reagovat popřípadě v přítomnosti bázičických činidel nebo ve formě svých solí s alkylačními činidly obecného vzorce IV

$$X - Q$$

$$(IV),$$

kde

X má shora uvedený význam a

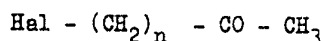
Q znamená skupinu obecného vzorce Ia, skupinu R^5 nebo skupinu R^6 ,

za vzniku trisubstituovaných sloučenin obecných vzorců Ic, Id nebo Ie.

příčemž ve shora uvedených vzorcích mají symboly

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 a n shora uvedené významy.

3-alkylované mono- nebo dioxoalkylxanthiny obecného vzorce II, ve kterém R^2 má shora uvedený význam a A a B znamenají dvě stejné nebo rozdílné skupiny obecného vzorce IIIa nebo IIIb, nebo také pouze jednu skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb a v tom 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 se používají jako výchozí látky, jsou buď známé nebo se dají připravovat například z 3-alkylxanthinů obecného vzorce II, ve kterém A a B znamenají atomy vodíku, a sulfonyloxy-nebo halogenketonů obecného vzorce Va

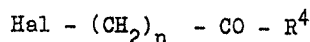


$$(Va),$$

ve kterém

Hal a n mají shora uvedený význam,

a Vb



$$(Vb),$$

ve kterém

Hal, R^4 a n mají shora uvedený význam.

Reduktivní alkylace ketonů obecného vzorce II, ve kterém R^2 má shora uvedený význam a A a B znamenají dvě stejné nebo rozdílné skupiny obecného vzorce IIIa nebo IIIb, nebo také pouze jednu skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb a v tom 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, se může provádět například působením alkyl draselných sloučenin, alkyl sodných sloučenin, alkyl lithných sloučenin, alkyl hořečnatých sloučenin, alkyl zinečnatých sloučenin, alkyl kadebnatých sloučenin, alkyl hlinitých sloučenin a alkyl cínatých sloučenin. Nově doporučené alkyl titanitické sloučeniny a alkyl zirkoničité sloučeniny (srov. D. Seebach a další, Angew. Chem. 95 (1983), str. 12 až 26) jsou rovněž použitelné. Protože však alkyl kovové sloučeniny sodíku a draslíku mají na základě své vysoké reaktivity sklon k vedlejším reakcím, a alkyl kovové sloučeniny zinku a kadmia jsou naproti tomu málo reaktivní, jsou obvykle výhodné alkyl lithné sloučeniny a alkyl hořečnaté sloučeniny (Grgignardovy sloučeniny).

Silně nukleofilní organokovové sloučeniny jsou značně citlivé vůči hydrolyse a vůči oxidaci. Bezpečnější manipulace s těmito látkami vyžaduje tudíž pracovat v bezvodém prostředí, popřípadě pod atmosférou ochranného plynu. Obvyklými rozpouštědly nebo ředidly jsou zejména ta, která jsou vhodná také pro výrobu alkyl kovových sloučenin. Jako taková přicházejí v úvahu především ethery s jedním nebo několika atomy etherického kyslíku,

například diethylether, dipropylether, dibutylether nebo diisoamylether, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dihexan, tetrahydropyran, furan a anisol, jakož i alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako petrolether, cyklohexan, benzen, toluen, xyleny, dietyhylbenzeny a tetrahydronaftalen; používat se však mohou také terciární aminy, jako triethylamin, nebo dipolární, aprotické rozpouštědla, jako například hexamethyltriamid fosforečné kyseliny, jakož i směsi uvedených rozpouštědel. Při reakci karbonylových sloučenin s Grignardovými sloučeninami obecného vzorce $R^4-MgHal$, je možno výhodně postupovat také tak, že se předloží organokovová sloučenina v etheru a ve formě roztoku v dichlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu se přikape keton. Často se doporučuje přidavek bromidu hořečnatého, který má na základě své účasti na komplexním cyklickém přechodovém stavu schopnost zvyšovat nukleofilii organokovové sloučeniny.

Reakce ketonu a organokovové sloučeniny se provádí zpravidla při teplotách mezi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotách mezi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo při teplotě místnosti bez vnějšího chlazení, přičemž se alkylkovou sloučeninou obvykle používá v nepatrném nadbytku. Potom se reakce ukončí, obvykle krátkodobým zahřátím k varu pod zpětným chladičem, k čemuž zpravidla postačí časové rozpětí od několika minut až do několika málo hodin. Rozklad vzniklého alkoxidu se provádí výhodně ve vodném roztoku chloridu amonného nebo působením zředěné octové kyseliny.

Redukční odštěpení benzylové skupiny nebo difenylmethylové skupiny ze sloučenin obecného vzorce Ia za vzniku 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 přítomnosti 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 černá a paladium na aktivním uhlí nebo síran barnatý, 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 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 Ia, které obsahují alkoxymethylovou 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 hydrolýzou (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 přítomnosti ledové kyseliny octové, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo nižšího alkoholu jako 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 alkoxyalkoxymethylderiváty 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-brommethyl- 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 značné 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 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 alkyllová 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 báze 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 zesítené 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 dvofázovém 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 benzyl-trialkylamoniové 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 R⁵ a R⁶ 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 R¹ a R³ 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 alkyly R⁴ (alespoň 2 atomy uhlíku) nebo/a na struktuře substituentu R⁵

(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 podmíněného 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, která obsahují jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I.

Léčiva 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 odevzdáváním účinné látky, při jejich výrobě se obvykle používá pomocných látek, jako nosných látek, látek umožňujících rozpad, pojidel, povlakových prostředků, botnadel, lubrikátorů a mazadel, chuť 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, polyethylen-glykoly 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 a 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.

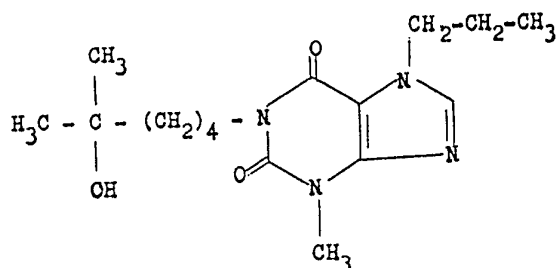
Konečně se mohou deriváty xanthinu obecného vzorce I při výrobě shora uvedených galenických přípravků kombinovat také spolu s dalšími vhodnými účinnými látkami, jako jsou například antitrombotika, antihyperlipidemika, analgetika, sedativa, antidepresiva, antianginosní prostředky, kardiotonika, antiarytmika,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

Struktura všech dále uváděných sloučenin byla potvrzena elementární analýzou, jakož i hodnotami IČ spektra a $^1\text{H-NMR}$ spektra. Sloučeniny vzorce I, které byly vyrobeny podle dále uvedených příkladů, jakož i analogickým způsobem vyrobené sloučeniny vzorce I jsou shrnuty v tabulce 1.

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

Příklad 1

1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methyl-7-propylxanthin (sloučenina 9)



K suspenzi 61,3 g (0,2 mol) 3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propylxanthinu ve 2 litrech bezvodného etheru se za intenzivního míchání po kapkách přidá při teplotě místnosti 22,4 g (0,3 mol) methylmagnesiumchloridu ve formě 20% roztoku v tetrahydrofuranu, přičemž vnitřní teplota vystoupí až asi na 30 °C. Potom se reakční směs zahřívá za míchání po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem, k rozložení vzniklého alkoxidu se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného, organická fáze se oddělí a dvakrát se promyje vždy 500 ml vody. Spojené vodné fáze se znovu důkladně extrahují etherem. Dichlormethanový extrakt se spojí s etherickou fází, vysuší se síranem sodným, odpaří se za sníženého tlaku, přičemž se získá 59,0 g surového produktu (91,5 % teorie), který se čistí překrystalováním z diisopropyletheru.

Výtěžek: 49,8 g (77,2 % teorie)

Teplota tání 81 až 82 °C

Analýza pro

$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 322,4)

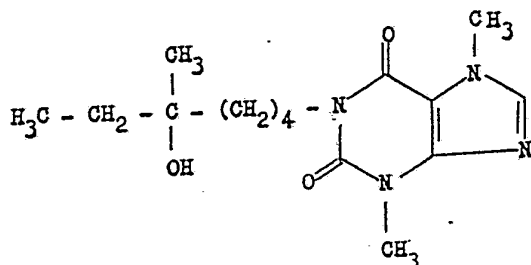
vypočteno 59,61 % C, 8,13 % H, 17,38 % N;

nalezeno 59,72 % C, 8,09 % H, 17,44 % N.

Příznivěji reakce probíhá, jestliže se předloží roztok Grignardova činidla, zředí se 200 ml bezvodného etheru, za míchání se přikape 3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propylxanthin, rozpuštěný ve 300 ml absolutního dichlormethanu, a to za míchání při teplotě 10 až 15 °C a reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti, přičemž keton zcela zreaguje. K reakční směsi se přidá vodný roztok chloridu amonného, organické rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a terciární alkohol se extrahuje chloroformem. Výtěžek čistého produktu činí 92,1 % teorie.

Příklad 2

1-(5-hydroxy-5-methylheptyl)-3,7-dimethylxanthin (sloučenina 10)



Předloží se 20,0 g (0,15 mol) ethylmagnesiumbromidu ve formě 40% roztoku v etheru a přidá se 27,8 g (0,1 mol) 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthinu v 1 litru absolutního etheru po kapkách za míchání při teplotě místnosti, přičemž vzniká voluminózní sražení. Reakční směs se zahřívá a potom se dále míchá 1 hodinu za mírného varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zpracuje způsobem popsaným ve shora uvedeném příkladu 1. Získá se 25 g olejovitého surového produktu (81,1 % teorie), který pozvolna prokryštaluje a krystalizát se čistí překrystalováním z diisopropyletheru za přidavku malého množství ethylacetátu za teploty varu.

Výtěžek: 22,9 g (74,3 % teorie).

Teplota tání 83 až 84 °C

Analýza pro

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (molekulová hmotnost = 308,4)

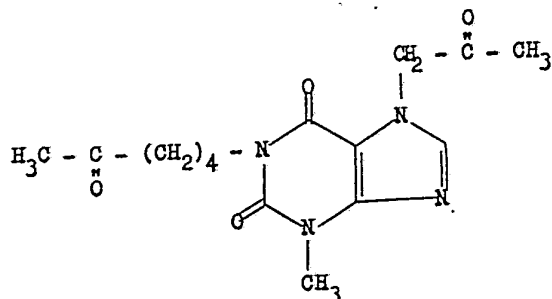
vypočteno 58,42 % C, 7,84 % H, 18,17 % N;

nalezeno 58,33 % C, 8,02 % H, 18,21 % N.

Příklad 3

1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methylxanthin (sloučenina 11)

a) 3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-(2-oxopropyl)xanthin



22,2 g (0,1 mol) 3-methyl-7-(2-oxopropyl)-xanthinu se míchá společně s 14,8 g (0,11 mol) 1-chlor-5-hexanonu a 15,2 g (0,11 mol) uhličitanu draselného v 500 ml dimethylformamidu po dobu 1,5 hodiny při teplotě 110 °C. Potom se reakční směs ponechá za dalšího míchání pomalu ochladit, zfiltruje se, sůl na filtru se důkladně promyje

dimethylformamidem, roztok se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme 200 ml methanolu, k roztoku se přidá 50 ml vody a 2 ml koncentrované sírové kyseliny a směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po odstranění methanolu za sníženého tlaku se zbytek zalkalizuje přidáním 33% roztoku hydroxidu sodného a pečlivě se extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí malým množstvím vody do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu, přičemž se získá 25,8 g (80,5 % teorie) pevného surového produktu, který se překrystaluje z ethanolu za přídavku petroletheru za teploty varu.

Výtěžek 23,1 g (72,1 % teorie)

Teplota tání 111 až 113 °C

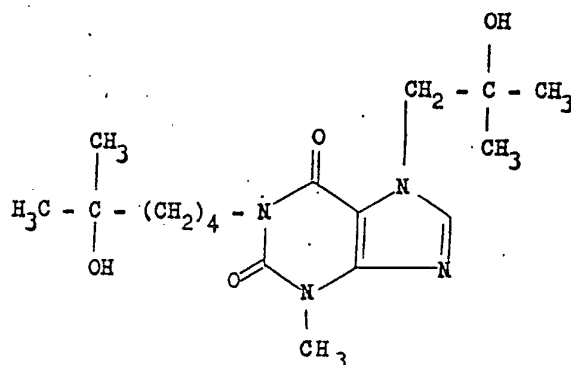
Analýza pro

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 320,3)

vypočteno 56,24 % C, 6,29 % H, 17,49 % N;

nalezeno 56,31 % C, 6,35 % H, 17,21 % N.

b) 1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-methylxanthin



Do 22,4 g (0,3 mol) methylmagnesiumchloridu ve formě komerčního 20% roztoku v tetrahydrofuranu se za vyloučení vlhkosti a za intenzivního míchání pozvolna přidá 32,0 g (0,1 mol) dvojnásobně oxoalkylovaného xanthinu ze stupně a) ve 100 ml bezvodého dichlormethanu. Po dokončení přídavku se reakční směs zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem, potom se reakční směs zpracuje postupem popsáním v příkladu 1 a surový produkt se překrystaluje z ethylacetátu.

Výtěžek 25,8 g (73,2 % teorie)

Teplota tání 121 až 123 °C

Analýza pro

$C_{17}H_{28}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 352,4)

vypočteno 57,93 % C, 8,01 % H, 15,90 % N;

nalezeno 57,70 % C, 7,93 % H, 15,83 % N.

Příklad 4

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

Uvedená sloučenina se připravuje analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 Grignardovou syntézou ze 7-ethoxymethyl-3-methyl-1-(5-oxohexyl)xanthinu působením methylmagnesiumchloridu v bezvodém etheru.

Teplota tání 102 až 103 °C.

Analýza pro

$C_{16}H_{26}N_4O_4$ (molekulová hmotnost = 338,4)

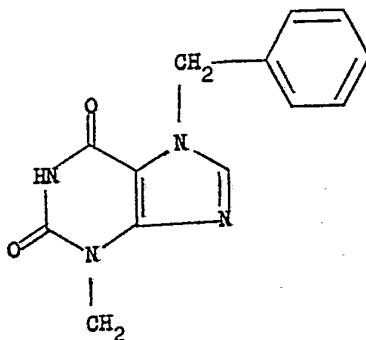
vypočteno 56,79 % C, 7,74 % H, 16,56 % N;

nalezeno 56,76 % C, 7,82 % H, 16,59 % N.

Příklad 5

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

7-benzyl-3-methylxantin



K suspenzi 83 g (0,5 mol) 3-methylxanthinu v 500 ml methanolu se přidá 20 g (0,5 mol) hydroxidu sodného rozpuštěného ve 200 ml vody a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 70 °C a potom se při stejné teplotě přikape 85,5 g (0,5 mol) benzylbromidu a reakční směs se udržuje po dobu 5 hodin při teplotě mezi 70 a 80 °C. Potom se reakční směs ochladí, za studena se zfiltruje, produkt se na filtru promyje vodou, rozpustí se v 1000 ml 1N roztoku hydroxidu sodného (za horka), směs se zfiltruje a přidávkem 4N roztoku chlorovodíkové kyseliny se za míchání pozvolna upraví na pH 9,5. Krystalizát se od ještě horkého roztoku odfiltruje, promyje se vodou do odstranění chloridových iontů a vysuší se ve vakuu.

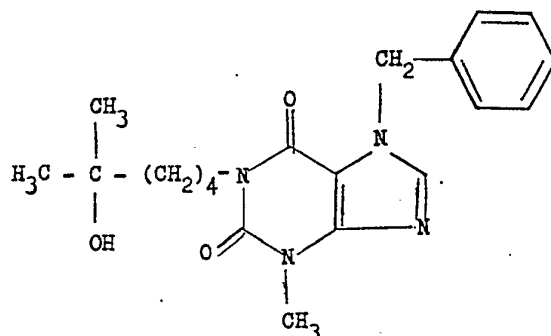
Výtěžek: 81,7 g (63,8 % teorie)

Teplota tání: 262 až 264 °C

Sumární vzorec:

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ (molekulová hmotnost = 256,2)

7-benzyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthin



7-benzyl-3-methylxanthin se nechá reagovat nejdříve s 1-chlor-5-hexanonem za vzniku 7-benzyl-3-methyl-1-(5-oxohexyl)xanthinu (výtěžek 90,4 % teorie; teplota tání: 82 až 84 °C), načež se oxohexylový postranní řetězec redukčně metyluje methybmagnesiumchloridem v bezvodém etheru analogicky jako v příkladu 1 (výtěžek: 60,2 % teorie, teplota tání 108 až 110 °C).

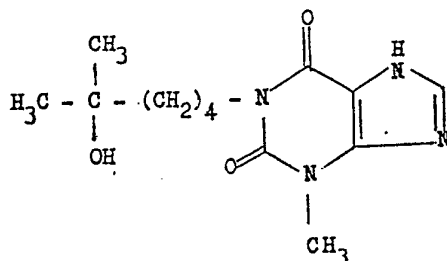
Analýza pro

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ (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



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 atmosférou 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.

Sloučeninu uvedenou v názvu lze rovněž připravit hydrolytickou dealkoxymethylací z 7-ethoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu.

13,5 g (0,04 mol) 7-ethoxymethyl-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthinu (sloučenina č. 5, srov. příklad 4) 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: 7,7 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 (srov. sloučeninu č. 34) stejného typu se získá v 75% výtěžku odpovídající 7H-derivát, tj. rovněž v názvu uvedená sloučenina.

T a b u l k a 1

Sloučeniny obecného vzorce I:

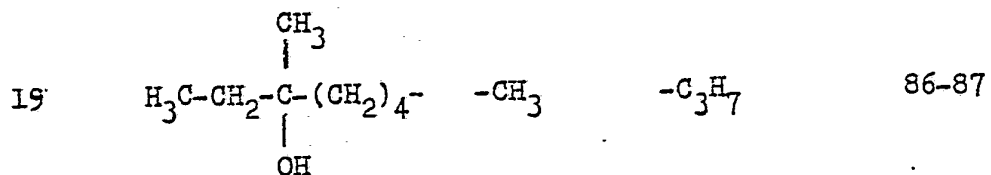
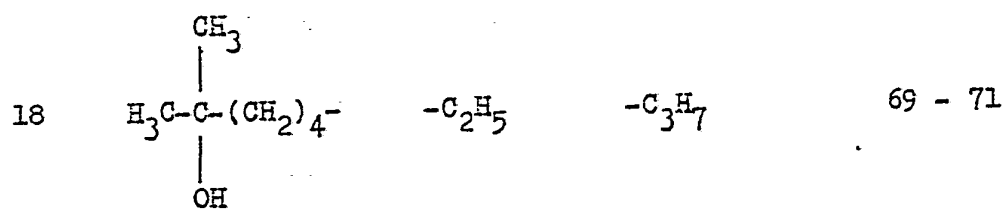
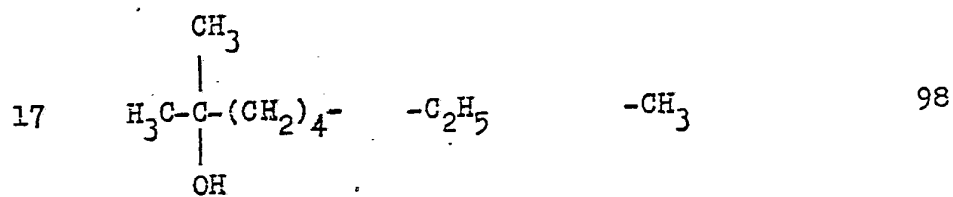
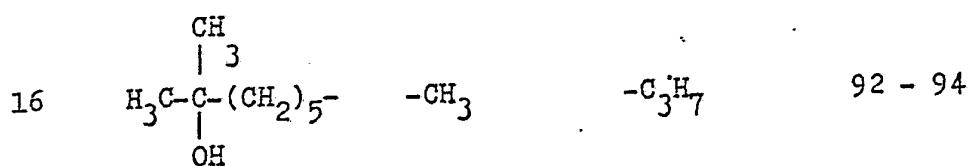
sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (°C)
1	H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	228 - 230
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	93-95
3	-C ₃ H ₇	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	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

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
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

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
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
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

sloučenina číslo	R^1	R^2	R^3	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
---------------------	-------	-------	-------	--



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
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

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	122
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	135 - 137
26	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	69 - 70
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	52 - 54

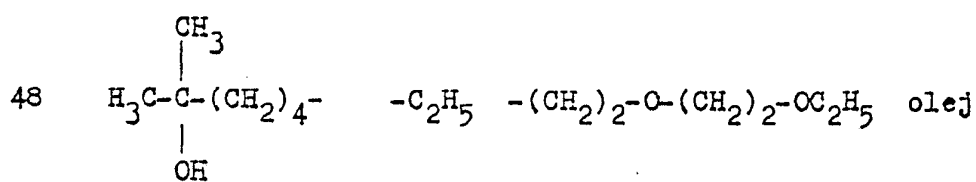
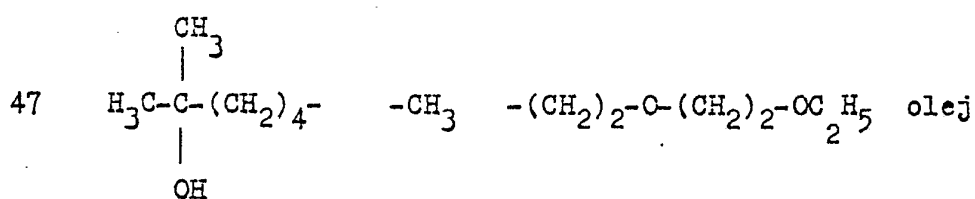
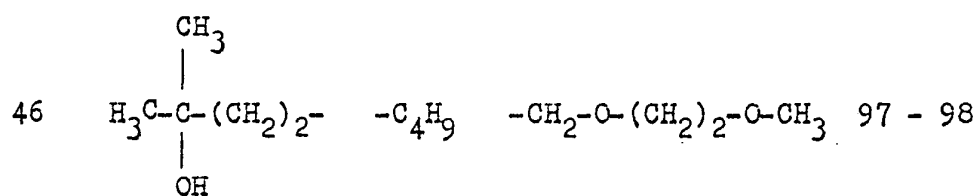
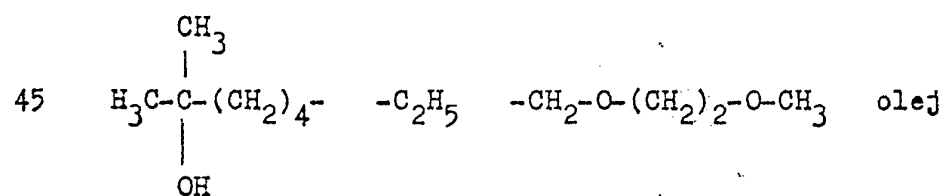
sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
28	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ O-CH ₃	92 - 94
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	61 - 63
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	99 - 101
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	94 - 96

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	105 - 107°
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	68 - 70
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₃ H ₇	83 - 85
35	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	63 - 65

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
36	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	98 - 99
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	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	-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

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
41	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	45 - 47
42	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$	83 - 84
43	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$	72 - 73
44	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$	88 - 89

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
---------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	teplota tání (° C)
49	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	65 - 67
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	78 - 80
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$	olej
52	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	69-71

sloučenina číslo	R^1	R^2	R^3	teplota tání ($^{\circ}$ C)
---------------------	-------	-------	-------	---------------------------------

53	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	olej
54	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \\ 3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	olej
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	116 - 118
56	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	105 - 107

Zkoušení farmakologických vlastností a výsledky farmakologických testů

1. Účinek na poruchy periferního arteriálního prokrvení

V posledním desetiletí došlo v představách o patofysiologii 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 tkáň výměnou substrátu, která je zprostředkovávána difusí. Poruchy v mikrocirkulaci se následkem toho projevují nedostatky v celulárním zásobování a z toho vyplývající ischemii tkáň, 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 tkáň 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 natriumpentobarbitalové 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 infusi 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 katetr 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 svaly 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 svalu. K tomuto časovému okamžiku se testovaná látka aplikuje ve vodném roztoku buď intravenózní infusí (i.v.) (0,6 mg/kg/min) nebo v dávce 25 mg/kg intraiduodenálně (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 intravenózně. 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 intravenózní (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 Pentoxifyllinem, 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

sloučenina číslo	model uzávěru způsob aplikace: i.v.: 0,6 mg/kg/min i.d.: 25 mg/kg	index účinnosti W (srov. str. 58)	toxicita	
			LD_{50} v mg/kg	(myš)
3	i.v.	1650	i.v.: 100-20	
	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	

sloučenina číslo	model uzávěru		toxicita	
	způsob aplikace:	index účinnosti W	LD ₅₀	(myš)
	i.v.: 0,6 mg/kg/min i.d.: 25 mg/kg	(srov. str. 58)	v mg/kg	
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.v.: >200	
	i.d.	566		
37	i.v.	1400	i.v.: >200	
	i.d.	950		
39	i.v.	1567	i.v.: >200	
	i.d.	1996		
44	i.v.	1199	i.v.: >200	
50	i.v.	2631	i.v.: >200	
	i.d.	733		
Pentoxyl- 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 $\overline{\Delta\lambda}$ v %	toxicita 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
pentoxi- fyllin	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.

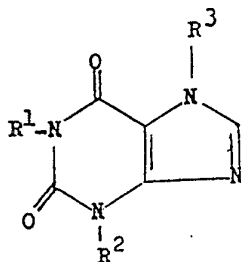
Při chronickém pokusu na kryších s jednostranným uzávěrem Arteria-iliaca se dá ukázat, že sloučeniny obecného vzorce I mohou příznivě ovlivňovat výměnu látkovou v ischemickém kosterním svalu. Ošetřují-li se totiž zvířata po dobu 5 týdnů například sloučeninou číslo 5, přičemž se denně intraperitoneálně aplikují vždy 3 mg/kg/ i.p., pak bylo možno pomocí histochemické barvicí metody prokázat, že v obou zkoumaných svalech ischemické 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 krysa 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 stimulace ve srovnání s neošetřenými kontrolními zvířaty. Přitom způsobuje například sloučenina číslo 5 zjevně v důsledku optimalizace 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 (RCR = 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

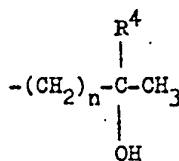
1. Způsob výroby terciárních hydroxyalkylxanthinů obecného vzorce I



(I) ,

ve kterém

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



(Ia)

kde

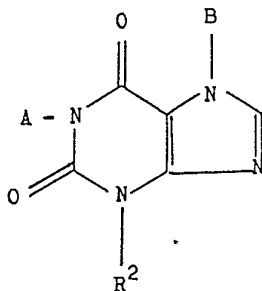
R^4 znamená alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku a

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

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

vyznačující se tím, že se nechají reagovat 3-alkylxanthiny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam,
 A znamená atom vodíku, skupinu R^5 shora uvedeného významu nebo oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb



a

B znamená atom vodíku, skupinu R^5 , benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb,

příčemž

R^4 , R^5 a n mají shora uvedené významy a alespoň jedna ze skupin A a B představuje oxoalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa nebo IIIb,

v bezvodých rozpouštědlech, jako v etherech, alifatických nebo aromatických uhlovodících, terciárních aminech, aprotických rozpouštědlech a jejich směsích při teplotách mezi -20°C a $+100^\circ\text{C}$ s jedním až dvěma mol odpovídajících alkylkovových sloučenin s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, jako alkylolithium- nebo alkylmagnesiumderivátů, za redukční alkylace karbonylových skupin a za následujícího redukčního odštěpení skupiny B, pokud tato skupina 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 skupiny B za kyselých podmínek při teplotách pod 100°C a alkylace polohy 1 nebo polohy 7, jestliže A nebo B znamená atom vodíku, působením alkylačních činidel obecného vzorce IV



ve kterém

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

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

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.

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 z obou substituentů R^1 nebo R^3 představuje terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce Ia, definovanou v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, 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 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2, přičemž R^1 nebo R^3 znamená [(ω -1)-hydroxy-(ω -1)-methyl]pentylovou, -hexylovou nebo -heptylovou skupinu.

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 $(\omega-1)$ -hydroxy- $(\omega-1)$ -methyl/pentyl/lovou, -hexylovou nebo -heptylovou skupinu, R^2 znamená methylovou 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 použijí 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 methylovou skupinu a R^3 znamená ethoxymethylovou skupinu.