

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45180

Kl. 12 p, 10

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych teofiliny

Patent trwa od dnia 17 listopada 1959 r.

Pierwszeństwo. 21 listopada 1958 r. dla zastrz. 2 i 4;

23 września 1959 r. dla zastrz. 1 i 3 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych teofiliny, podstawionych w położeniu 7, o ogólnym wzorze (1), w którym X oznacza proste wiązanie lub grupę alkilową o 1—5 atomach węgla ich soli oraz związków czwartorzędowych.

Według wynalazku związki o wzorze (1) otrzymuje się przez reakcję teofiliny ze związkiem o ogólnym wzorze (2), w którym X posiada wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor lub brom i ewentualnie przeprowadza w odpowiedni związek czwartorzędowy przez traktowanie estrem alkilowym lub hydroksyalkilowym organicznego lub nieorganicznego kwasu lub też znanymi metodami przeprowadza się w sól za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów. Proces ten można prowadzić na przykład w następujący sposób: teofilinę miesza się z β -lub γ -haloidek pikolilowym i utrzymuje się przez dłuższy czas w podwyższonej tempe-

raturze. Produkt reakcji daje po przekrystalizowaniu w organicznym rozpuszczalniku 7- β lub 7- γ -pikoliloteofilinę.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne teofiliny, jak również ich sole i związki czwartorzędowe są w temperaturze pokojowej stałymi krystalicznymi substancjami. Wykazują one przy dobrej rozpuszczalności w wodzie właściwości przyspieszania działania bicia serca i działania odprężające na naczynia. Na przykład chlorowoderek 7- β -pikoliloteofiliny w przypadku serotoninolub pilocarpinobronchospasmus okazuje in vivo prawie tak samo silne działanie broncholityczne jak teofilina i około 2—4 razy silniejsze niż dwuhydroksypropyloteofilina. Prócz tego substancje te charakteryzują się obecnością składników działających hamująco wobec histaminy i acetylocholiny, co dotychczas było nieznane u pochodnych teofiliny. W próbie toksyczności (na my-

szach) nowe preparaty zbliżone są do teofiliny. Dzięki wspomnianym właściwościom są one wartościowymi lekami, przy czym ich rozpuszczalność w wodzie częściowo w postaci soli umożliwia na przykład ich zastosowanie jako roztworów iniekcyjnych w ampułkach. Znane pochodne teofiliny albo są nierozpuszczalne w wodzie, albo jeżeli są rozpuszczalne, wykazują słabsze działanie niż teofilina. Nowe związki powinny znaleźć zastosowanie szczególnie w przypadkach niewydolności serca, anginy pectoris i astmy bronchialnej. W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając zakresu wynalazku, podano wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 7-β-pikoliloteofilina. 80,1 g teofiliny i 66,4 g chlorowodoru β-chloru pikolilowego miesza się dokładnie i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin na łaźni wodnej w temperaturze 220°, przy czym zachodzi silne wydzielanie się gazowego chlorowodoru. Dla zakończenia reakcji pozostawia się jeszcze mieszaninę reakcyjną w ciągu jednej godziny w temperaturze łaźni olejowej pod wodną pompą próżniową.

Ochłodzoną do temperatury pokojowej stałą, zabarwioną na brunatno zawartość kolby przekrystalizowuje się następnie w 90%-owym alkoholu i otrzymuje z dobrą wydajnością czysty chlorowodorek 7-β-pikoliloteofiliny. Temperatura topnienia 258—260 (z rozkładem).

Dla otrzymania wolnej zasady rozpuszcza się chlorowodorek w małej ilości wody, zadaje roztwór nadmiarem 40%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje uwolnioną zasadę chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się siarczanem sodowym, rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje dwukrotnie w absolutnym etanolu. Temperatura topnienia 142,5 — 144,5°.

Przykład II. 7-[N-(β'-hydroksyetylochlorek)-β-pikolilo]-teofiliny. 9,0 g zasady 7-β-pikoliloteofiliny miesza się z 8,02 g etylenochlorohydryny (= trójkrotnej ilości teoretycznej) i ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 160°. Po dwukrotnej krystalizacji ochłodzonej do temperatury pokojowej surowej substancji z absolutnego i następnie 95%-owego alkoholu otrzymuje się czysty 7-[N-(β'-hydroksyetylochlorek)-β-pikolilo]-teofiliny. Surową substancję należy suszyć przez wiele godzin pod próżnią

w temperaturze 85°, gdyż w przeciwnym razie na skutek obecności rozpuszczalnika temperatura topnienia jest niedokładna i znacznie niższa.

Temperatura topnienia (po wysuszeniu) 224 — 227° (rozkład).

Przykład III. Metylojodek 7-β-pikoliloteofiliny. Do roztworu 13,55 g zasady 7-pikoliloteofiliny w 150 ml metanolu dodaje się jednorazowo w temperaturze łaźni wodnej 40° 21,3 g jodku metylu (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 7 godzin w temperaturze 40°. Utworzony osad odsącza się i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° do suchości. Pozostały osad razem z odsączonym produktem przekrystalizowuje się dwukrotnie w 98%-owym alkoholu. Otrzymuje się czysty metalojodek 7-β-pikoliloteofiliny, z dobrą wydajnością. Temperatura topnienia 252—253° (rozkład).

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

Ochłodzoną do temperatury pokojowej stałą zawartość kolby przekrystalizowuje się następnie dwukrotnie w około 90%-owym alkoholu i otrzymuje z dobrą wydajnością czysty chlorowodorek 7-γ-pikoliloteofiliny. Temperatura topnienia 291—293,5° (rozkład).

Dla otrzymania zasady rozpuszcza się chlorowodorek w małej ilości wody, dodaje do roztworu nadmiaru 40%-owego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje wolną zasadę chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się siarczanem sodowym, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i krystaliczną pozostałość dwukrotnie przekrystalizowuje w absolutnym alkoholu z dodatkiem węgla aktywnego. Temperatura topnienia 182—184°.

Przykład V. 7-[N-(β'-hydroksyetylochlorek)-γ-pikolilo]-teofiliny. 23,1 g zasady 7-γ-pikoliloteofiliny miesza się dobrze z 24,15 g etylenochlorohydryny (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i ogrzewa w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 150°. Przez po-

wtórna krystalizację ochłodzonej do temperatury pokojowej surowej substancji w 90%-owym alkoholu etylowym otrzymuje się czysty 7-[N-(β -hydroksyetylochlorok) - γ - pikolilo-teofiliny. Temperatura topnienia 274,5—277,5° (rozkład).

Przykład VI. Metylojodek 7- γ -pikolilo-teofiliny. Do roztworu 13,55 g zasady 7- γ -pikoliloteofiliny w 150 ml chlorku metylenu w temperaturze łaźni olejowej 40° dodaje się jednorazowo 21,3 g jodku metylu (= trzykrotnej ilości teoretycznej) i mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 7 godzin dobrze mieszając w temperaturze 40°. Po zakończeniu reakcji odsącza się wytrącony osad i oczyszcza się go przez powtórna krystalizację w metanolu i małej ilości wody. Czysty metylojodek 7- γ -pikoliloteofiliny jest bardzo wrażliwy na utlenienie i topnieje w temperaturze 236,5 — 258,5° (rozkład).

Przykład VII. 7-(4'-pirydylo)-teofilina. Mieszaninę 19,8 g teofiliny, 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego i 11,35 g 4-chloropirydyny ogrzewa się w ciągu 6 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 170°. Pozostałość w kolbie po ochłodzeniu roztwarza się w mieszaninie 125 ml wody, 100 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego i 300 ml chloroformu, odsącza części nierozpuszczalne i ekstrahuje następnie czterokrotnie za pomocą łącznie 1200 ml chloroformu. Połączone wyciągi suszy się siarczanem sodowym i następnie odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Pozostały krystaliczny osad daje po trzykrotnej krystalizacji w rozcieńczonym alkoholu czystą 7-(4'-pirydylo)-teofilinę. Temperatura topnienia 263—265°.

Przykład VIII. Chlorowodorek 1-(7-teofililo)-2-(3'-pirydylo)-etanu. Mieszaninę 11,9 g teofiliny i 10,7 g chlorowodoru 3-(β -chloroetylo)-pirydyny ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1/2 godziny pod normalnym ciśnieniem i 1/2 godziny pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu w temperaturze 220°. Ochłodzoną zawartość kolby rozpuszcza się następnie w 100 ml wody i dodaje się w nadmiarze stężonego ługu sodowego. Ekstrahuje się wielokrotnie chloroformem, sączy przez węgiel aktywny i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Pozostały w chloroformie osad sączy się przez 200 g tlenku glinowego i odciek chloroformowy ponownie odparowuje do suchości.

Dla przeprowadzenia niekrystalicznej zasady

w chlorowodorek rozpuszcza się osad w alkoholu i dodaje alkoholowego roztworu kwasu solnego aż do kwaśnej reakcji wobec czerwieni kongo. Klarowany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° do suchości i pozostałość przekrystalizowuje trzykrotnie w mieszaninie alkoholu i acetonu. Czysty chlorowodorek 1-(7-teofililo)-2-(3'-pirydylo)-etanu topnieje w temperaturze 228 — 230° (rozkład).

Przykład IX. Chlorowodorek 1-(7-teofililo)-3-(4'-pirydylo)-propanu. Mieszaninę 11,15 g teofiliny i 15,8 g bromowodoru 4- γ -bromopirylo/-pirydyny ogrzewa się na łaźni olejowej w ciągu 3 godzin pod normalnym ciśnieniem zmniejszonym w atmosferze azotu. Ochłodzoną zawartość kolby rozpuszcza się w 100 ml wody i zadaje się nadmiarem stężonego ługu sodowego. Ekstrahuje się wielokrotnie chloroformem, połączone wyciągi suszy siarczanem sodowym, sączy przez węgiel aktywny i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Otrzymaną pozostałość adsorbuje się z chloroformu na 300 g tlenku glinowego i następnie substancję eluuje chloroformem.

Pozostałość po odcieku chloroformowym rozpuszcza się w alkoholu i roztwór zadaje alkoholowym roztworem kwasu solnego aż do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo. Klarowany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje trzykrotnie w alkoholu. Chlorowodorek 1-(7-teofililo)-3-(4'-pirydylo)-propanu posiada temperaturę topnienia 279—281° (rozkład).

Przykład X. 7- β -pikoliloteofilina. 19,8 g teofiliny i 25,3 g bromowodoru bromku β -pikolilowego miesza się dokładnie i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 220°, zachodzi przy tym silne wywiązywanie się bromowodoru. Dla ukończenia reakcji pozostawia się jeszcze mieszaninę reakcyjną w ciągu jednej godziny w temperaturze łaźni wodnej pod wodną pompą próżniową.

Dla otrzymania wolnej zasady rozpuszcza się bromowodorek w niewielkiej ilości wody, zadaje roztwór nadmiarem 40%-owego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje uwolnioną zasadę chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się siarczanem sodowym, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje

dwukrotnie w absolutnym etanolu. Temperatura topnienia 142,5—144,5°.

Przykład XI. 7- γ -pikoliloteofilina. 19,8 g teofiliny i 25,3 g bromowodorku bromku γ -pikolilowego miesza się dobrze i ogrzewa w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 200°, przy czym obserwuje się silne wydzielanie bromowodorku. Dla ukończenia reakcji pozostawia się mieszaninę reakcyjną jeszcze w ciągu jednej godziny w temperaturze łaźni wodnej pod wodną pompą próżniową.

Dla otrzymania zasady rozpuszcza się bromowodorek w małej ilości wody, zadaje roztwór nadmiarem 40%-owego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje wolną zasadę chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się siarczanem sodowym, rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° i krystaliczną pozostałość dwukrotnie przekrystalizowuje z absolutnego alkoholu po dodaniu węgla aktywnego. Temperatura topnienia 182—184°.

Zastrzeżenia patentowe

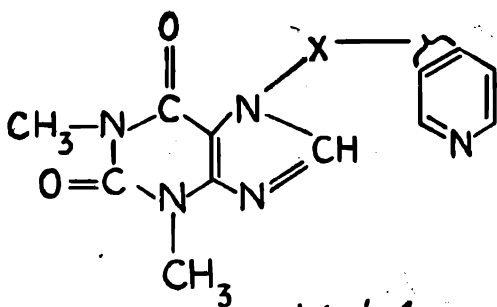
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu 7 pochodnych teofiliny o ogólnym wzorze (1), w którym X oznacza

wiązanie proste lub grupę alkilenową (1—5 atomów węgla) jak również ich soli, znamienny tym, że teofilinę poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze (2), w którym X posiada wyżej wymienione znaczenie, a Hal oznacza chlor lub brom i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich sole.

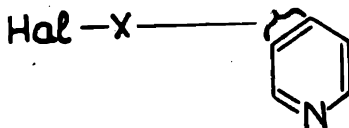
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że teofilinę poddaje się reakcji z halodkiem β -lub γ -pikolilowym.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że w celu wytworzenia soli otrzymane produkty końcowe poddaje się reakcji z kwasami nieorganicznymi takimi, jak np. chlorowodor lub też z kwasami organicznymi.
4. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że w celu wytworzenia soli otrzymane produkty końcowe przeprowadza się przy pomocy estru alkilowego lub hydroksyalkilowego kwasu nieorganicznego lub organicznego w odpowiednie związki czwartorzędowe.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2

