



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196865

(11)

(B1)

{22} Přihlášeno 06 12 77

{21} PV 8134-77

{40} Zveřejněno 31 07 79

{45} Vydáno 30 10 81

{51} Int. Cl<sup>3</sup>

C 07 D 473/08

{75}

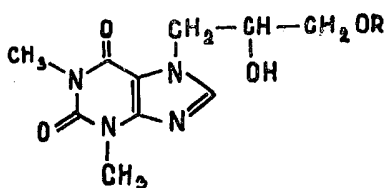
Autor vynálezu

HOLÝ ANTON, RNDr. CSc., Praha

## {54} Způsob přípravy (RS)-7-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllinu a jeho 3-O-substituovaných derivátů

1

Předmětem vynálezu je způsob přípravy (RS)-7-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllinu a jeho 3-O-substituovaných derivátů obecného vzorce I



kde R je vodík, alkyl C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> nebo benzylskupina.

(RS)-7-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllin je používán pod názvy „Diprophyllin“, „Neophyllin“, „Glyphyllin“, „Neutrophyllin“, „Theal“ v humánní medicíně jako léčivo a profylaktikum s bromcholytickým a vasodilatačním účinkem. Jeho farmakologické vlastnosti jsou blízké theofyllinu, je však méně toxický a nemá diuretický účinek (R. A. Al'tšuler, Med. Promyšl. SSSR **16**, č. 7, 57 [1962]; Sachsse B.: Dtsch. med. Wiss. **78**, 1563 [1953]; Katz S., McCormick G. F.: Int. Rec. Med. **167**, 271 [1954]). Jiné použití této látky spočívá v kombinaci s griseofulvinem,

2

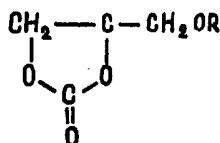
která zvyšuje resorpci látek v gastrointestinálním traktu (DOS č. 1, 911, 279).

Dosavadní metody přípravy této látky spočívaly buď v hydroxylaci 7-allyltheofyllinu Gorezyca M.: Dissert. Pharm. **14**, 171 [1962], reakci alkalických solí theofyllinu s 1-chlorpropan-2,3-diolem (Auslander F. F.: Sci. Pharm. Proc. **1965**, 75 [1966]; SSSR patent č. 190, 902), hydrolýze 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-, resp. 7-(2,3-epoxypropyl) theofyllinu (polský patent 59, 071) a konečně v reakci 1,3-dimethyl-5,6-diaminouracilu s epichlorhydrinem a následující kondenzací vzniklého meziproductu s kyselinou mravenčí (francouzský patent č. 2,000, 854).

Z derivátů 7-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllinu byly dosud připraveny 2,3-cyklické karbonáty a 3-O-karbamáty (japonský patent č. 7,116,752), 3-O-acetyl- a 3-O-benzoyl-derivát (DeMartis F., Avico U., Toffoli F.: Rend. Inst. Super. Sanita **26**, 1031 [1963] a ester kyseliny fosforečné (Seita T., Yamachi K., Kinoshita M., Imoto M.: Bull. Chem. Soc. Japan **46**, 1563 [1973]).

Jednoduchou přípravu 7-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllinu a jeho 3-O-alkyl- resp. aralkyl-derivátů umožňuje předmetný vynález, jehož význakem je, že se theofyllin zahrřívá s 1,2-cyklickým karbonátem glycerolu nebo jeho 3-O-substituovaným derivá-

tem obecného vzorce II



kde R je vodík, alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku nebo benzylskupina, a to v dimethylformamidu nebo dioxanu jako rozpouštědla, při teplotách 100 až 140 °C a v přítomnosti hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou snadno dostupné reakcí glycerolu nebo jeho 1-O-substituovaných derivátů s alifatickými estery kyseliny uhličitě [Cunningham J., Gigg, R.: J. Chem. Soc. **1965**, 1553; U. S. A. patent č. 2,915, 529]. Provedení reakce je jednoduché a reakční produkty mohou být získány přímo bez izolace meziproduktů. Výhodu skýtá provedení reakce v dioxanu, který omezeně rozpouští theofyllin, takže lze nezreagovanou látku snadno regenerovat a oddělit od produktu vzorce I. Izolace látek obecného vzorce I je možná po odstranění rozpouštědla buď přímou krystalizací z vody nebo organických rozpouštědel, chromatografií na silikagelu, nebo, zvláště v případě diprofyllinu (I, R=H) také acetylací surové směsi acetanhydridem v přítomnosti pyridinu nebo 4-dimethylaminopyridinu a izolací dobře krystalického 2,3-di-O-acetyl-derivátu, který methanolysou nebo amonolysou poskytne čistý produkt vzorce I.

3-O-substituované deriváty obecného vzorce I mohou být použity pro přípravu dalších derivátů theofyllinu s potenciálním farmakologickým účinkem.

V dalším je vynález osvětlen na příkladech provedení, aniž se tím omezuje.

**Příklad 1.** 7-(RS)-(2,3-Dihydroxypropyl) theofyllin vzorce I, kde R=H.

Směs 1,8 g (10 mmol) theofyllinu, 2,1 g (17,8 mmol) glycerol-1,2-cyklického karbonátu, 0,4 g uhličitanu draselného a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá pod zpětným chladičem ve varu 1,5 h, ochladí se, zfiltruje přes fritu, promyje 10 ml dimethylformamidu a filtrát se odpaří ve vakuu. K destilací s ethanolem (4×20 ml) zbytek zkrystaluje a rekrystaluje se z ethanolu. Výtěžek 1,6 g (63 %), b. t. 140 až 141 °C. UV-Spektrum (pH 2, pH 7, pH 11):  $\lambda_{\text{max}}^{274\text{nm}}$ ,  $\epsilon_{\text{max}}^{10000}$ ,  $\lambda_{\text{min}}^{246\text{nm}}$ .

**Příklad 2.** 7-(RS)-(2,3-Dihydroxypropyl) theofyllin vzorce I, kde R = H.

Směs 6 g (33 mmol) theofyllinu, 9 g (76 mmol) glycerol-1,2-cyklického karbonátu,

1,5 g hydroxidu sodného a 80 ml dioxanu se zahřívá pod zpětným chladičem za varu 3 hodiny a za horka zfiltruje a promyje 50 ml dioxanu. Sraženina obsahuje theofyllin a sodnou sůl theofyllinu. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se 100 ml acetanhydridu a 0,5 g 4-dimethylaminopyridinu a míchá se do rozpouštění (cca 1 h). Ponechá se stát 15 h při teplotě místnosti a acetanhydrid se odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se rozpustí v 200 ml chloroformu, promyje 50 ml vody, chloroformový roztok se suší síranem sodným, filtruje a odpaří do sucha ve vakuu. Zbylý olej se míchá s 200 ml petroletheru do prokrystalování, odsaje se a produkt se překrystaluje z ethanolu (s přidáním etheru do zákalu). Získá se 6,8 g (60 %) chromatograficky čistého 2,3-di-O-acetyl-derivátu látky vzorce I, kde R = H, b. t. 142 až 143 °C.

Tento produkt se rozpustí v 100 ml 30 % methanolického amoniaku a ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Směs se odpaří ve vakuu a zbytek krystaluje z ethanolu. Získá se 90 až 95 % látky stejných vlastností jako v příkladu 1.

**Příklad 3.** 7-(RS)-(3-Methoxy-2-hydroxypropyl) theofyllin vzorce I, kde R = CH<sub>3</sub>.

Směs 1,8 g (10 mmol) theofyllinu, 2,0 g 1-O-methyl-sn-glycerol-2,3-cyklického karbonátu vzorce II, kde R = CH<sub>3</sub>, 0,5 g uhličitanu sodného a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá 2 h ve varu pod zpětným chladičem a za horka zfiltruje a promyje 10 ml dimethylformamidu. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek chromatografuje na dvou deskách (40×12×0,3 cm) silikagelu (30 až 60 mesh) s fluorescenčním indikátorem v soustavě chloroform-ethanol (9 : 1). Pásky produktu ( $R_F$  = 0,13) se eluují methanolem (500 ml), eluát se odpaří a zbytek krystaluje z ethanolu (s přidáním etheru do zákalu) v lednici přes noc. Získá se 1 g (37,5 %) produktu b. t. 188 až 189 °C, UV-spektra identického s látkou vzorce I, kde R = H.

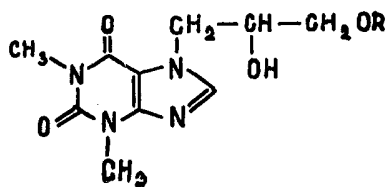
**Příklad 4.** 7-(RS)-(3-Benzoyloxy-2-hydroxypropyl) theofyllin vzorce I, kde R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Směs 1,8 g (10 mmol) theofyllinu, 2,1 g (10 mmol) 1-O-benzyl-sn-glycerol-2,3-cyklického karbonátu vzorce II, kde R = benzyl, 0,4 g hydroxidu sodného a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá 1 h ve varu pod zpětným chladičem a za horka se zfiltruje a promyje 10 ml dimethylformamidu. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek chromatografuje na dvou deskách silikagelu (viz příklad 3) ve směsi chloroform-ethanol (95 : 5). Pásky produktu ( $R_F$  = 0,45) se eluují methanolem (500 ml), eluát se odpaří ve vakuu a krystaluje z etheru (100 ml) v lednici. Získá se 1,6 g (46,5 %) produktu, b. t. 92 °C. UV-Spektrum (pH 2, pH 7, pH 11):  $\lambda_{\text{max}}^{274\text{nm}}$ ,  $\epsilon_{\text{max}}^{10000}$ ,  $\lambda_{\text{min}}^{246\text{nm}}$ .

196865

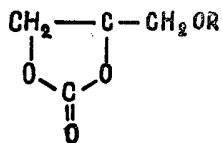
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy (RS)-7-(2,3-dihydroxypropyl) theofyllinu a jeho 3-O-substituovaných derivátů obecného vzorce I



kde R je vodík, alkyl  $C_1$  až  $C_6$  nebo benzylskupina, vyznačuje se tím, že se theofyllin zahřívá s 1,2-cyklickým karbonátem glycerolu nebo jeho 3-O-substituovaným derivá-

tem obecného vzorce II



kde R je vodík, alkyl s jedním až šesti atomy uhlíku nebo benzylskupina, a to v dimethylformamidu nebo dioxanu jako rozpouštědle, při teplotách 100 až 140 °C a v přítomnosti hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného.