



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

89485

C (10) Patentti ja Brevet
Patent mellelat 11 10 1000

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 473/06, 473/10, 473/12

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	885708
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.12.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	09.12.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	11.06.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
10.12.87 DE 3741883 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hilgers, Georg, Stevenagestrasse 22, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)
2. Kröber, Jutta, Im Tiergarten 23, 6530 Bingen-Dietersheim, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä ksantiinien metyloimiseksi
Förfarande för metylering av xantiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

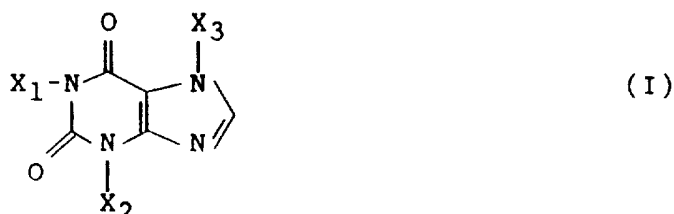
Menetelmä ksantiinien metyloimiseksi,
missä dimetyylkarbonaattia käytetään
metylointireagenssina.

Förfarande för metylering av xantiner,
där dimetylkarbonat användes som
metyleringsreagens.

Menetelmä ksantiinien metyloimiseksi - Förfarande för metylering av xantiner

Keksinnön kohteena on menetelmä ksantiinien metyloimiseksi käyttäen dimetyylikarbonaattia metylointireagenssina.

Ksantiineilla käsitetään yleiskaavan mukainen yhdisteitä, kuten



myös niiden alkali- ja maa-alkalisuoloja, erityisesti natrium-, kalium- ja kalsiumsuoloja, missä X_1 , X_2 ja X_3 toisistaan riippumatta merkitsevät vetyä, C_1 - C_8 -alkyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä, jolloin ainakin yksi substituentteista X_1 , X_2 ja X_3 merkitsee vetyä.

Menetelmän mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on fysiologista vaikutusta ja/tai yhdisteet ovat lähtöaineita valmistettaessa muita fysiologisesti vaikuttavia yhdisteitä (esim. pentifylliini, pentoksifylliini, proteobromiini).

On tunnettua valmistaa teobromiinia ksantiinista tai 3-metyylliksiksantiinista kuten kofeiinia teofylliinista metyloimalla dimetyylisulfaatilla, metyylikloridilla tai metyylyltosylaattilla. Nämä metylointireagenssit ovat terveydelle haitallisia ja niiden reaktioissa muodostuu terveydelle haitallisia sivutuotteita. Myöskään saanto ja tuotteen laatu eivät varsinkaan tällä tavalla valmistetun teobromiinin kohdalla ole tyydyttäviä.

Dimetyylikarbonaatti tunnetaan olennaisesti dimetyylisulfaattia heikempänä metylointireagenssina, dimetyylikarbonaatti ei ole terveydelle haitallista eikä aiheuta terveydelle haitallisia sivutuotteita. (Chimicaoggi - ottobre 1983, 33 - 34;

Chimicaoggi - settembre 1984, 37 - 45; Ing. Chim. Ital., V. 21, N. 1 - 3, Gren. - Mar. 1985, 6 - 12; Liebigs Ann. Chem. 1987, 77 - 79).

Julkaisuissa Liebigs Ann. Chem. 1987, 77 - 79 kuvaillaan metylointimenetelmä, jolla metyloidaan imidatsoli, substituoitu imidatsoli ja indoli dimetyylikarbonaattia käyttäen. Tämän kuvailun mukaan saadaan sopivaa katalyyttiä halutut tuotteet tyydyttävällä tai hyvällä saannolla. Siinä mainitaan myös imidatsolin metylointi käyttämättä katalyyttiä, reaktioaika 90% saantoon on kuitenkin 72 tuntia. Tämä menetelmä ei ole tekniseen käyttöön soveltuva, erityisesti pitkästä reaktioajasta johtuen, kun katalyyttien käytöstä luovutaan, ja koska lopputuotteiden eristäminen mainittuja katalyyttejä käytettäessä on työlästä. Kokeet osoittavat edelleen, että ksantiinien metylointi tällä menetelmällä ei anna lainkaan tai antaa vain hyvin pienen saannon.

Yllämainitun julkaisun sivun 78, vasemman palstan, viimeisen kappaleen mukaan:

- a) imidatsolin metylointi antoi N-metyyli-imidatsolin saannolla 36,5 %,
- b) 3-metyyliksantiinin metyloiminen teofylliiniksi ja teofylliini-natriumiksi tarkkaan julkaisun mukaisesti ei antanut metyloitua tuotetta.

Vasta kun oli lisätty liukenemista edistävää ainetta saatiin tuloksia kohdassa c) - e).

- c) 3-metyyliksantiinin metylointi DMF:ssa liukoisuutta edistävänä aineena (suhde DMC:DMF = 1:1) antoi kofeiinia saantona noin 13 %.
- d) Teofylliinin metylointi DMF:n kanssa (suhde DMC:DMF = 1:1) antoi kofeiinia saantona noin 15 %.

- e) Teofylliini-natriumin metylointi DMF:ssa (suhde DMC:DMF = 1:1) antoi kofeiinia saantona noin 15 %.

Jos näitä tuloksia verrataan esillä olevan keksinnön mukaisiin tietoihin niin voidaan todeta, että viitejulkaisujen mukaisia menetelmiä:

1. ei muuttumattomina voida käyttää keksinnön mukaisen menetelmän lähtöaineisiin ja
2. liukoisuutta edistävien aineiden usean lisäyksen jälkeen ei saatu tyydyttäviä saantoja keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyillä lähtöaineilla.

Tehtävänä oli kehittää parannettu, teknisesti käytettävissä oleva menetelmä, jossa ei käytetä terveydelle haitallisia metylointireagensseja. Tällä keksinnöllä aikaansaadaan menetelmä, jolla saadaan metyyli-substituoituja ksantiineja korkeamalla saannolla ja laadulla. Menetelmä on myös teknisessä mittakaavassa helposti toteutettavissa, erityisesti koska tuotteen eristämiseen tarvitaan vain harvoja vaiheita. Keksinnön mukaisessa menetelmässä ei käytetä mitään katalyyttiä tai emästä. On uutta käyttää dimetyylikarbonaattia bisyklisiin heterosyklisiin yhdisteisiin, joissa molemmissa fuusioituneissa renkaissa on kaksi typpiä.

Keksinnön mukaan metyloidaan ksantiineja dimetyylikarbonaattia käyttäen. Aineet saatetaan reagoimaan kulloinkin ksantiini (yllä olevan määritelmän mukaisesti) dimetyylikarbonaatin kanssa suhteessa 1:3 - 1:50, edullisesti 1:7 - 1:10. Dimetyylikarbonaatti toimii samalla liuottimena. Reaktio suoritetaan edullisesti lisäämällä vettä tai vesipuskuria (pH säädetään 7,8:sta 7,1:een) tai orgaanista liuotinta, jossa on hapan vety, esim. alkoholi, erityisesti C₁-C₅-alkoholi, edullisesti metanoli.

Reaktio suoritetaan 100 - 250°C:ssa, edullisesti 150 (erityisesti 170) - 200°C autoklaavissa vastaavassa kohonneessa paineessa (1 - 60 bar, enimmäkseen 50 - 80 bar). Reaktion kesto on enimmäkseen välillä 1 - 10 tuntia. Lähtöaineiden sisältämien typpiatomien erilaisista reaktiivisuuksista johtuen tapahtuu metylointi keksinnön mukaisessa menetelmässä vaihteittain. Valitsemalla reaktio-olosuhteet ja reaktion kesto ilmoitettujen rajojen sisällä voidaan yksittäisten lopputuotteiden saanto optimoida. Sivutuotteina esiintyy ei-toivottuja metylointituotteita. Teobromiinin valmistuksen yhteydessä muodostuu esim. pieniä määriä kofeiinia ja 3-metyyliksantiinia (käytettäessä ksantiinia) sivutuotteina.

Lähtöaineyhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä ja/tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Edullisesti käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä teobromiinin valmistukseen ksantiinia tai 3-metyyliksantiinia ja kofeiinin valmistukseen teofylliiniä, ksantiinia tai 3-metyyliksantiinia.

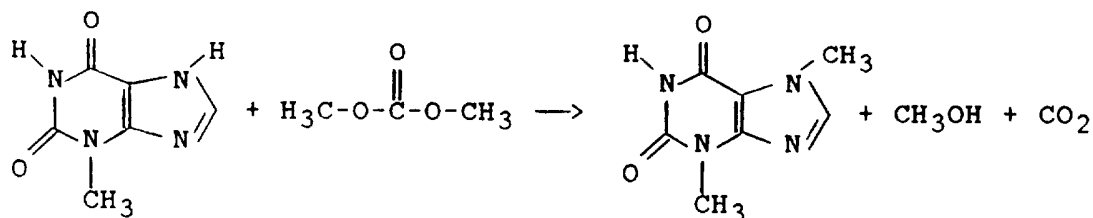
Teobromiinin valmistamiseksi käytetään ksantiinia, esimerkiksi 3-metyyliksantiinia ja dimetyylikarbonaattia moolisuhteessa 1:3 - 1:50, edullisesti, 1:7 - 1:10. Edelleen lisätään oleellisesti vettä tai vesipuskuriliuosta (pH 7,8 - 7,1). Tällöin käytetään edullisesti yhtäläiset tilavuusosat vettä esim. puskuria kuin dimetyylikarbonaattia. Reaktiolämpötila pidetään välillä 170 - 200°C; reaktio on tavallisesti mennyt loppuun 2,5 tunnin kuluessa, edullisesti sisällä välin reaktioseos jäädytetään n. 70°C:een ja autoklaavi ilmastetaan. Jälkikäsittely koostuu reaktiotuotteen erotuksesta (suodatus, poistaminen), pesusta ja kuivauksesta.

Kofeiinin valmistamiseksi käytetään edullisesti ksantiinia, 3-metyyliksantiinia tai erityisesti teofylliiniä tai niiden Na- tai Ca- johdoksia dimetyylikarbonaatin kanssa moolisuhteessa 1:3 - 1:50, edullisesti 1:7 - 1:10. On eduksi käyttää

alkoholililissä reaktiossa edullisesti metanolia. Tällöin käytetään tilavuussuhdetta dimetyylikarbonaatti:metanoli välillä 3,3:1 - 2:1. Reaktio tapahtuu autoklaavissa lämpötilassa 100 - 250°C, edullisesti 150 - 200°C. 1 - 10 tunnin reaktioajan jälkeen, edullisesti 3 - 5 tuntia, päätetään reaktio jäädyttämällä 60°C:een ja ilmastoimalla autoklaavi. Reaktioseoksen työstö seuraa reaktiotuotteen erotuksella (suodatus, suodoksen konsentrointi, jäähähteessä sekoitus), pesulla ja kuivauksella.

Tällä menetelmällä pystytään valmistamaan samalla tavoin esim. 3-(C₁-C₈-alkyyli)-ksantiinia. Näin valmistetusta 3-bentsyyli-7-metyylikksantiinista voidaan sopivilla menetelmillä (esim. hydrauksella) bentsyyli-ryhmän lohkaisulla valmistaa 7-metyylikksantiinia.

Esimerkki 1



MG: 166,14

MG: 90,08

MG: 180,17

3-metyylikksantiini Dimetyylikarbonaatti

Teobromiini

Pannaan 2 litran ravistelautoklaaviin 500 ml puskuriliuosta pH 7,5 (valmistettu 13,65 g:sta Na₂B₄O₇ x 4H₂O ja 94 ml:sta 1N HCl, täytetään 1 litran tilavuuteen) ja 500 ml dimetyylikarbonaattia (6 moolia). Lisätään edelleen 99,6 g (0,6 moolia) 3-metyylikksantiinia, ja lämmitetään suspensio 170°C:een. Paine nousee 2,5 tunnin reaktion aikana 100 baariin. Reaktioajan lopussa jäädytetään 70°C:een ja autoklaavi ilmastetaan. Kuuma suspensio (pH ~ 7,2) ja imusuodatetaan sen jälkeen suodatinpaperilla varustetun esilämmitetyn imusiivilän läpi, ja pestään

2 x 100 ml:lla vettä. Eristetty tuote kuivataan +50°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakiopainoon.

HPLC : 99,8 %

C, H, N: Teor.: C 46,66 %, H 4,48 %, N 31,10 %

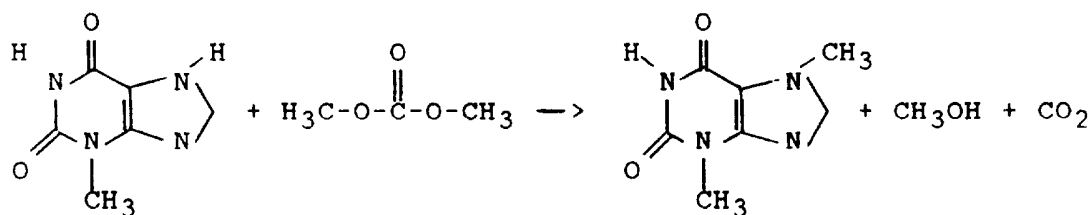
Määritetty: C 46,62 %, H 4,48 %, N 31,03 %

Sulamispiste: 352 - 355°C

Saanto: 79,1 g (≈ 73,23 %)

Analogisesti tälle esimerkille voidaan valmistaa teobromiinia 3-metyyliksantiini-Na:sta 79 % saannolla. (Reaktioaika 2,5 tuntia).

Esimerkki 2



MG: 166,14

MG: 90,08

MG: 180,17

3-metyyliksantiini Dimetyylikarbonaatti

Teobromiini

Pannaan 2 litran ravisteluautoklaaviin 500 ml vettä ja 500 ml dimetyylikarbonaattia. Lisätään edelleen 99,6 g (0,6 moolia) 3-metyyliksantiinia, ja suspensio lämmitetään 175°C:een. Paine nousee 2,5 tunnin reaktion aikana 80 baariin. Reaktioajan lopussa jäädytetään 70°C:een ja autoklaavi ilmastetaan. Suspensio (pH ~ 7,1) imusuodatetaan sen jälkeen esilämmitetyn suodatinpaperilla varustetun imusiivilän läpi kuumana, ja pestään lopussa 100 ml:lla vettä. Eristetty tuote kuivataan 50°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakiopainoon.

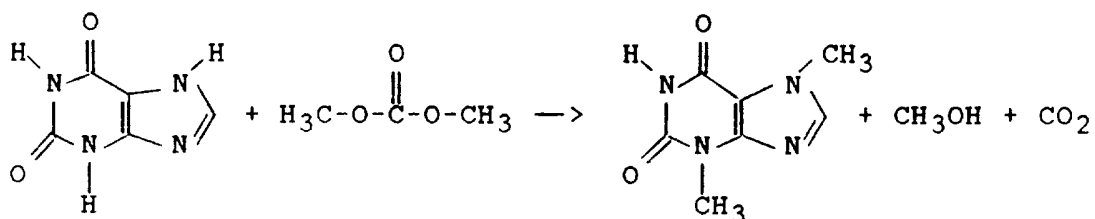
HPLC : 98,6 %

C, H, N: Teor.: C 46,66 %, H 4,48 %, N 31,10 %

Määritetty: C 46,53 %, H 4,47 %, N 30,77 %

Sulamispiste: 351 - 355°C

Saanto: 71,17 g (≈ 65,84 %)

Esimerkki 3

MG: 152,11
Ksantiini

MG: 90,08
Dimetyylikarbonaatti

MG: 180,17
Teobromiini

Pannaan 2 litran ravistelautoklaaviin 500 ml puskuriliuosta pH 7,8 (valmistettu 6,84 g:sta $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 4\text{H}_2\text{O}$ ja 41 ml:sta 1N HCl, täytetään 500 ml:ksi) ja 500 ml dimetyylikarbonaattia. Lisätään edelleen 91,27 g (0,6 moolia) ksantiinia, ja lämmitetään pH 7,8 suspensio 200°C:een. Paine nousee 2,5 tunnin reaktion aikana 160 baariin. Reaktioajan lopussa jäähdytetään 70°C:een ja autoklaavi ilmastetaan. Suspensio (pH ~ 7,6) imusuodatetaan sen jälkeen esilämmitetyn suodatinpaperilla varustetun imusiivilän läpi, ja pestään 2 x 100 ml:lla vettä. Eristetty tuote kuivataan +50°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakiopainoon.

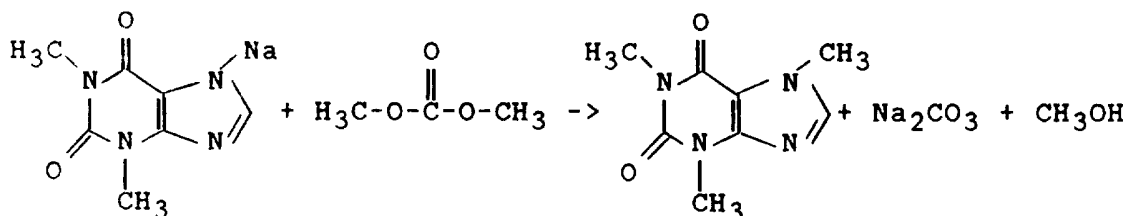
HPLC : 98,5 %

C, H, N: Teor.: C 46,66 %, H 4,48 %, N 31,10 %

Määritetty: C 46,50 %, H 4,59 %, N 30,70 %

Sulamispiste: 351 - 354°C

Saanto: 45,61 g ($\approx$ 42,19 %)

Esimerkki 4

MG: 202,15
Teofylliinin-Na

MG: 90,08
Dimetyylikarbonaatti

MG: 194,2
Kofeiini

Pannaan 1 litran ravisteluautoklaaviin 100 ml metanolia, 334 ml dimetyylikarbonaattia ja 90 g (0,4 moolia) 90 %:sta teofylliininatriumsuolaa. Suspensio lämmitetään 200°C:een, ja sekoitetaan tässä lämpötilassa 3 tuntia. Paine nousee tämän yhteydessä noin 40 baariin. Reaktioajan lopussa jäähdytetään noin 60°C:een, ilmastetaan ja suspensio imusuodatetaan suodatinpaperilla varustetun esilämmitetyn imusuodattimen läpi kuumana. Sakka (natriumkarbonaatti) pestään metanolilla. Yhdistetyistä liuoksista tislataan pois 400 ml metanolia. Näin saatua suspensiota sekoitetaan tunti jäähäuteella. Saostunut kofeiini suodatetaan imulla, pestään kylmällä metanolilla ja kuivataan 60°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakiopainoon. Lisätuotemäärän saamiseksi yhdistetyistä liuoksista tislataan kolonnilla metanoli 100 ml:an lopputilavuuteen. Näin muodostuvaa suspensiota sekoitetaan tunti jäähäuteessa, suodatetaan imulla, ja pestään kylmällä metanolilla. Sekundäärikiteet kuivataan yhdessä primäärikiteiden kanssa.

HPLC : 99,7 %

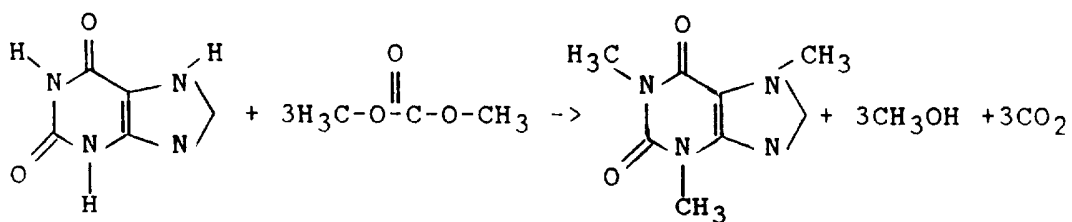
C, H, N: Teor.: C 49,48 %, H 5,19 %, N 28,85 %

Määritetty: C 49,34 %, H 5,20 %, N 28,74 %

Sulamispiste: 234 - 235°C

Saanto: 69,9 g ($\approx$ 90 %)

Esimerkki 5



MG: 152,11

Ksantiini

MG: 90,08

Dimetyylikarbonaatti

MG: 194,2

Kofeiini

Pannaan 500 ml:n ravisteluautoklaaviin 55 ml metanolia ja 110 ml (1,3 moolia) dimetyylikarbonaattia, ja sitten 20 g (0,13 moolia) ksantiinia. Suspensio lämmitetään 200°C:een. Paine nousee 5 tunnin reaktioajan kuluessa noin 70 baariin.

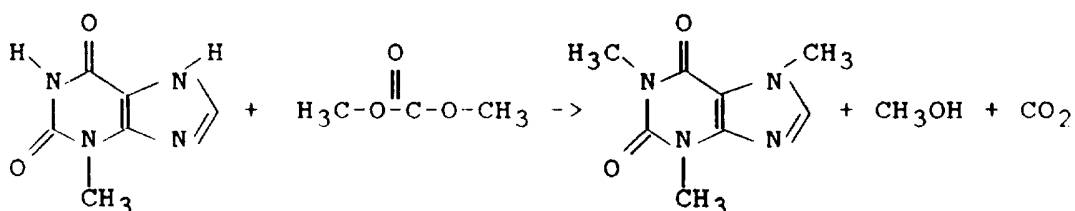
Jäähdytetään reaktioajan lopussa noin 70°C:een, ilmastetaan, ja tislataan pois metanolia noin 100 ml:n lopputilavuuteen asti. Suspensio (pH ~ 8,3) jäähdytetään jäähauteella. Kiteet suodatetaan imulla, ja pestään 2 x 30 ml:lla kylmää metanolia. Eristetty tuote kuivataan 50°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakio-painoon.

HPLC : 99,8 %

Sulamispiste: 234 - 237°C

Saanto: 21,1 g (± 82,6 %)

Esimerkki 6



MG: 166,14

MG: 90,08

MG: 194,2

3-metyyliksantiini Dimetyylikarbonaatti

Kofeiini

Pannaan 250 ml:n ravisteluaatoklaaviin 50 ml dimetyylikarbonaattia (0,6 moolia) ja 25 ml metanolia. Lisätään edelleen 10 g (0,066 moolia) 3-metyyliksantiinia, ja lämmitetään 200°C:een. Paine nousee 5 tunnin reaktion aikana noin 60 baariin. Reaktioajan kuluttua jäähdytetään noin 70°C:een, ilmastetaan, siirretään erlenmeyerkolviin ja jäähdytetään edelleen 10°C:een. Saostuvat kiteet suodatetaan imulla, ja pestään 15 ml:lla kylmää metanolia. Eristetty tuote kuivataan 50°C:ssa tyhjökuivauskaapissa vakiopainoon.

HPLC : 99,4 %

Sulamispiste: 234 - 237°C

Saanto: 9,3 g (± 79,6 %)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä ksantiinien metyloimiseksi, t u n n e t t u siitä, että dimetyylikarbonaatti toimii metyloimisreagenssina, jolloin lähtöaineen moolisuhde dimetyylikarbonaattiin on 1:3 - 1:50, reaktioseoksen pH säädetään vesipitoisella puskurilla välille 7,8 - 7,1 ja reaktio suoritetaan 100 - 250°C:ssa ja vastaavassa kohonneessa paineessa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseokseen lisätään orgaanista liuotinta, jossa on hapan vety, edullisesti metanoli.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ksantiini tai 3-metyylikksantiini tai niiden natrium- tai kalsiumsuola metyloidaan teobromiiniksi siten, että käytetään dimetyylikarbonaattia moolisuhteessa lähtöaine:dimetyylikarbonaatti = 1:3 - 1:50, edullisesti 1:7 - 1:10, ja reaktio suoritetaan vedessä tai vesipuskurissa (pH 7,8 - 7,1) 100 - 250°C:ssa, edullisesti 170 - 200°C:ssa, ja vastaavassa kohonneessa paineessa.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ksantiini, 3-metyylikksantiini tai teofylliini tai niiden natrium- tai kalsiumsuola metyloidaan kofeiiniksi siten, että käytetään dimetyylikarbonaattia moolisuhteessa lähtöaine:dimetyylikarbonaatti = 1:3 - 1:50, edullisesti 1:7 - 1:10 ja reaktio suoritetaan 100 - 250°C:ssa, edullisesti 170 - 200°C:ssa, ja vastaavassa kohonneessa paineessa.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseokseen lisätään hapanta liuotinta.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseokseen lisätään metanolia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että metanolia lisätään tilavuussuhteessa dimetyylikarbonsaatti:metanoli = 3,3:1 - 2:1.

Patentkrav

1. Förfarande för metylering av xantiner, k ä n n e t e c k n a t därav, att dimetylkarbonat användes som metyleringsreagens, varvid utgångsmaterialets molförhållande till dimetylkarbonatet är 1:3 - 1:50, reaktionsblandningens pH justeras med en vattenbuffert till mellan 7,8 - 7,1 och reaktionen sker 100 - 250°C, under motsvarande förhöjt tryck.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att till reaktionsblandningen sätts ett organiskt lösningsmedel med en sur väteatom, lämpligen metanol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att xantin eller 3-metylxantin eller deras natrium- eller kalciumsalt metyleras till teobromin, varvid dimetylkarbonat användes i ett molförhållande utgångsmaterialet:dimetylkarbonat = 1:3 - 1:50, företrädesvis 1:7 - 1:10, och reaktionen utföres i vatten eller en vattenbuffert (pH 7,8 - 7,1) vid 100 - 250°C, företrädesvis 170 - 200°C, och under motsvarande förhöjt tryck.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att xantin, 3-metylxantin eller teofyllin eller deras natrium- eller kalciumsalt metyleras koffein, varvid dimetylkarbonat användes i ett molförhållande utgångsmaterialet:dimetylkarbonat = 1:3 - 1:50, företrädesvis 1:7 - 1:10, och reaktionen utföres 100 - 250°C, företrädesvis 170 - 200°C, och under motsvarande förhöjt tryck.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett surt lösningsmedel tillsätts i reaktionsblandningen.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att metanol tillsätts reaktionsblandningen.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att metanol tillsätts i ett molförhållande dimetylkarbonat:metanol från = 3,3:1 - 2:1.