

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y PATENTU TYMCZASOWEGO

93235

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.06.75 (P. 181096)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 08.05.76

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07d 57/40
C07d 57/42
C07d 57/48

Int. Cl.¹ C07D 473/06
C07D 473/10
C07D 473/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Marian Eckstein, Julia Zajączkowska, Leonidas Samochowiec,
Czesław Dolata

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych ksantyn i ich soli

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych ksantyn i ich farmaceutycznie dopuszczalnych nietoksycznych soli. Związki te wykazują działanie na układ krążenia, działając antyarytmicznie.

Niniejszy wynalazek odnosi się do sposobu wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym T oznacza resztę 7-teofiliny lub 1-teobrominy, X grupę OH, Cl, OCOCH₃, R atom wodoru lub ugrupowanie CH₃ lub CH₂C₆H₅, A anion kwasów chlorowcowodorowych, kwasów alkilo- lub arylokarboksylowych lub alkilo- i arylosulfonowych, n = 2 lub 3.

Stwierdzono, że szczególnie silne działanie antyarytmiczne i inotropowo dodatnie wykazują odmiany optycznie czynne o konfiguracji D/—/ związków według wzoru 1, w którym T jest resztą 7-teofiliny lub 1-teobrominy, n = 2, X = OH lub Cl, R = H, CH₃ lub CH₂C₆H₅. Anion jest resztą kwasu chlorowcowodorowego lub kwasu dwukarboksylowego jak kwas maleinowy, fumarowy lub heterocyklicznych jak nikotynowy i inne. Z nich na przykład D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylteofilina i D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/N-metyloaminoetylteofilina jak D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylteobromina wykazują silne działanie ochronne i lecznicze w różnego typu arytmiiach doświadczalnych u świń morskich, szczurów i kotów, zapobiegając powstawaniu niemiaryowości albo znosząc niemiaryowość wywołaną czynnikami arytmogennymi jak chloroform + adrenalina, chlorek baru lub chlorek wapnia, weratryna, ouabaina czy akonityna. Aktywność swą wykazują już w dawkach począwszy od dawki około 2 mg/kg. Inne pochodne mają podobny profil działania, ilościowy nieco różny.

W badaniach elektrofizjologicznych preparaty te jak i ich pochodne nie wywierają praktycznie wpływu na wartość potencjału spoczynkowego i czynnościowego, zwiększają natomiast czas trwania potencjału czynnościowego i wydłużają okres efektywnej refrakcji. Na uwagę zasługuje przy tym działanie inotropowe dodatnie izomerów D/—/ i nieco w mniejszym stopniu izomerów L/+/ wymienionych związków, gdyż powodują one nie tylko wzrost samego napięcia skurczowego, ale zwiększają prędkość kurczenia się jak i relaksacji. Związki te wykazują małą toksyczność ostrą (LD₅₀ ok. 800 mg/Kg dla szczurów dootrzewnowo i ok. 550 mg/kg dla szczurów dożylnie).

Optycznie czynne pochodne ksantyn będące przedmiotem wynalazku stanowią nową grupę połączeń o działaniu antyarytmicznym i dużej rozpiętości terapeutycznej. Tego rodzaju aktywność farmakologiczną u 1,3,7-trójpodstawnych pochodnych ksantyn o wzorze 1 jest nieoczekiwana, gdyż ani teofilina ani teobromina ani sam 2-aminobutanol-1 nie wykazują tego działania, a kofeina działać może arytmogennie. (Goodman C. S. Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, Macmillan Comp. London 1970, pag. 360; Gubareff T., Sleator W. J: Effects of coffeine on mammalian... J. Pharm. exp. Ther. 1965, pag. 148, 202–214).

Związki według niniejszego wynalazku można stosować doustnie lub parenteralnie w postaci łatwo rozpuszczalnych soli jak chlorowodorki, bromowodorki, maleiniany, fumarany, nikotyniany lub inne. Sole te umożliwiają otrzymanie trwałych wodnych roztworów.

Związki według niniejszego wynalazku mogą być również stosowane w mieszaninie z farmaceutycznie nieszkodliwymi nośnikami takimi jak skrobia, laktoza, talk, pektyny, śluz roślinny, kwas stearynowy, stearynian magnezu lub żelatyna. Wymienione wyżej stałe i płynne preparaty mogą być podawane w postaci tabletek, granulek, pigułek, proszków, kapsułek, czopków, kropli lub arezoli.

Sposobem według wynalazku nowe optycznie czynne pochodne ksantyn o wzorze ogólnym 1, w którym T, X, R, A i n mają podane poprzednio znaczenie, otrzymuje się przez działanie na optycznie czynny aminoalkohol o wzorze 2, w którym R' oznacza H, CH₂-C₆H₅, CH₃, pochodnymi 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn o ogólnym wzorze 3, w którym T oznaczają resztę 7-teofilinylową lub 1-teobrominylową, X' oznacza Cl, Br, J, n = 2 lub 3. Następnie produkt reakcji wydziela się przez dodanie kwasu o wzorze HA gdzie A ma podane wyżej znaczenie, lub wydziela się w postaci wolnych zasad, które przeprowadza się w odpowiednie farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Reakcję aminoalkoholu o wzorze 2 z pochodną 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn o wzorze 3 prowadzi się w stosunku molowym 1 : 2,2–3,5 w środowisku rozpuszczalników polarnych, jak na przykład alkohole od C₂ do C₅, lub węglowodory aromatyczne, w temperaturze 60–140°C.

Reakcję prowadzi się także w stosunku molowym 1 : 1,2–1,5 aminoalkoholu do odpowiedniej pochodnej 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn w obecności wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych lub amin III-rzędowych użytych w ilości równoważnej do związku o wzorze 3. Jako aminy III-rzędowe używa się pirydynę, trójetiloaminę lub N-metylopiperydynę. Produkt reakcji wydziela się przez dodanie kwasu o wzorze HA gdzie A ma wyżej podane znaczenie.

Przykład I. Mieszaninę 28,6 g (0,10 mola) 7-β-bromoetylosteofiliny lub 38,0 g 7-β-jodoetylosteofiliny lub 19,7 g 7-β-chloroetylosteofiliny, 35 ml D/–/ 2-aminobutanolu-1 ($\alpha_D^{20} = -10,1^\circ$) i 100 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w autoklawie przez 3 godziny w temperaturze 170–180°C. Z roztworu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i nadmiar aminoalkoholu. Do pozostałości dodaje się 30 ml stężonego kwasu solnego i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 80% etanolu i odbarwia węglem. Wydziela się surowy krystaliczny produkt reakcji z wydajnością 70–85%. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się chlorowodorek D/–/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny /1/ o temperaturze topnienia 210–213°C.

Przykład II. Do roztworu 14,3 g (0,05 mola) 7-β-bromoetylosteofiliny w 100 ml n-butanolu dodaje się 4,6 ml (0,052 mola) D/–/ 2-aminobutanolu-1 ($\alpha_D^{20} = -10,1^\circ$) i w temperaturze wrzenia wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 2 g (0,05 mola) NaOH w 5 ml wody. Po 3 godzinach ogrzewania, zakwasza się stężonym kwasem solnym do reakcji kwaśnej, odsącza wydzielony NaCl, a z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po krystalizacji z etanolu daje surowy chlorowodorek D/–/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny z wydajnością 65–72%. Po rekrytalizacji z etanolu 80% otrzymuje się chlorowodorek D/–/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny /1/ o temperaturze topnienia 210–213°C, C₁₃H₂₂O₃N₅Cl·1/2 H₂O (340,8), $[\alpha]_D^{20} = -2,6$ do $-2,7^\circ$ (c = 10, H₂O), łatwo rozpuszczalny w wodzie, trudniej w bezwodnym etanolu, nierozpuszczalny w benzenie, acetonie, chloroformie i eterze.

Przykład III. Mieszaninę 28,7 g (0,1 mola) 7-β-bromoetylosteofiliny, 13 ml D/–/ lub L/+ / 2-aminobutanolu-1 i 13,8 g (0,1 mola) bezwodnego węglanu potasu gotuje się pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny, a następnie sączy na gorąco. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik i nadmiar aminoalkoholu pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodaje się ok. 200 ml eteru. Wydziela się osad D/–/ lub L/+ / 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny /2/ o temperaturze topnienia 86–88°C z wydajnością 89–95%.

Przykład IV. Do roztworu 0,01 mola wodorotlenku sodu lub potasu w 20 ml wody dodaje się 3,4 g (0,01 mola) chlorowodorku D/–/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny. Po 2 godzinach roztwór ekstrahuje się 3 razy po 30 ml chloroformu. Ekstrakt chloroformowy suszy się nad K₂CO₃ przez 12 godzin. Po odsączeniu od K₂CO₃ odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w łaźni wodnej. Do oleistej pozostałości dodaje się eter i wymraża. Wydzielona zasada D/–/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetylosteofiliny /2/ po odsączeniu i wysuszeniu na powietrzu ma temperaturę topnienia 86–88°C.

W sposób według przykładu IV otrzymuje się D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateobrominę /3/ o temperaturze topnienia 143–145°C, $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (c = 5, H₂O).

W analogiczny sposób jak w przykładach I, II otrzymano:

Chlorowodorek L/+/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /4/ o temperaturze topnienia 199–201°C, $[\alpha]_D^{20} = +2,7$ (c = 20, H₂O) lub:

Chlorowodorek D, L 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /5/ o temperaturze topnienia 188–190°C stosując jako substancję wyjściową D, L 2-aminobutanol-1.

Chlorowodorek D/—/ 7-γ-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminopropyleateofiliny /6/ o temperaturze topnienia 190–193°C, $[\alpha]_D^{20} = -2,55$ (c = 10, H₂O).

Chlorowodorek L/+/ 7-γ-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminopropyleateofiliny /7/ o temperaturze topnienia 193–194°C, $[\alpha]_D^{20} = +2,6$ do 2,7 (c = 10, H₂O) lub

Chlorowodorek D, L 7-γ-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminopropyleateofiliny /8/ o temperaturze topnienia 195–198°C, stosując jako substancję wyjściową DL-2-aminobutanol.

Chlorowodorek D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/N-metyloaminoetyloateofiliny /9/ o temperaturze topnienia 198–200°C, $[\alpha]_D^{20} = 17,5^\circ$ (c = 10, H₂O).

Chlorowodorek D, L 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/N-benzylaminoetyloateofiliny /10/ o temperaturze topnienia 203–205°C stosując jako substancję wyjściową DL-2-benzylaminobutanol-1.

Chlorowodorek D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateobrominy /11/ o temperaturze topnienia 201–203°C, $[\alpha]_D^{20} = -5,0$ (c = 5, H₂O), stosując jako produkt wyjściowy 1-β-chloro lub -bromoetyloateobrominę.

Przykład V. Do roztworu 14,5 g (0,05 mola) D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny w 100 ml etanolu dodaje się roztwór 5,8 g (0,05 mola) kwasu maleinowego w 80 ml etanolu, ogrzewa 15 minut do całkowitego rozpuszczenia, filtruje na gorąco. Z oziębionego przesączu wydziela się kwaśny maleinian D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /12/ o temperaturze topnienia 163–165°C, $[\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ$ (c = 10, H₂O).

W sposób według przykładu V otrzymuje się także kwaśny maleinian D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateobrominy /13/ o temperaturze topnienia 165–167°C.

Przykład VI. Do roztworu 34,0 g (0,1 mola) chlorowodoru D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny w 100 ml wody dodaje się roztwór 14,5 g (0,1 mola) soli sodowej kwasu nikotynowego w 50 ml wody, ogrzewa do całkowitego rozpuszczenia a następnie zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość ekstrahuje się bezwodnym etanolem. Z roztworu etanolowego wydziela się krystaliczny nikotynian D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /14/ o temperaturze topnienia 154–156°C, który po krystalizacji z mieszaniny etanol-aceton topi się przy 165–166°C, $[\alpha]_D^{20} = -2,0^\circ$ (c = 10, H₂O).

W sposób analogiczny jak w przykładzie VI otrzymuje się nikotynian D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateobrominy (15) o temperaturze topnienia 127–129°C.

W sposób według przykładu V lub VI stosując odpowiednie kwasy otrzymuje się:

Salicylan D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /16/ o temperaturze topnienia 156–158°C.

Pikrynian D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /17/ o temperaturze topnienia 172–174°C.

Pikrynian L/+/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny /18/ o temperaturze topnienia 174–175°C.

Przykład VII. Mieszaninę 33,1 g (0,1 mola) chlorowodoru D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny, 10 ml 30% formaliny, 6,8 g (0,1 mola) mrówczanu sodu i 14 ml (0,27 mola) kwasu mrówkowego (88–95%) ogrzewano na łaźni wodnej przez 7 godzin. Po dodaniu 10 ml stężonego kwasu solnego, gotowano do wrzenia przez 90 minut, a następnie oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem wodę i nadmiar kwasu mrówkowego. Oleistą pozostałość wygotowano 3-krotnie z bezwodnym etanolem. Z etanolowego roztworu po oziębieniu uzyskuje się chlorowodorek D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/N-metyloaminoetyloateofiliny /9/ o temperaturze topnienia 199–201°C (po krystalizacji z etanolem lub acetonu), $[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ$ (c = 10, H₂O).

Przykład VIII. W reakcji 29,5 g (0,01 mola) D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny otrzymanej według przykładu III lub IV z 10 ml 30% roztworu formaldehydu i 20 ml kwasu mrówkowego, postępując w sposób podany w przykładzie VII, otrzymuje się taki sam związek jak w przykładzie VII.

W sposób według przykładu VII lub VIII otrzymuje się chlorowodorek L/+/ albo D/—/ 1-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/N-metyloaminoetyloateobrominy /19/ o temperaturach topnienia 190–192°C.

Przykład IX. Mieszaninę 3,31 g (0,01 mola) chlorowodoru D/—/ 7-β-N/1'-hydroksybutylo-2'/aminoetyloateofiliny, 0,8 g bezwodnego octanu sodu i 20 ml bezwodnika octowego gotowano pod chłodnicą zwrotną 3 godziny, odsączono od wydzielonej soli (NaCl) i przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleista

pozostałość po krystalizacji z propanolu lub butanolu daje 7- β -N/1'-acetoksybutylo-2'-N-acetyloaminoetylofilinę /20/ o temperaturze topnienia 124–126°C, $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 10, H_2O$), z wydajnością ponad 70%.

Przykład X. Do roztworu 3,4 g (0,01 mola) chlorowodoru D/–/ 7- β -N/1'-hydroksybutylo-2'-aminoetylofiliny w 30 ml suchego chloroformu dodano 2 ml chlorku tionylu i ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Rozpuszczalnik i nadmiar chlorku tionylu usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny etanol-aceton otrzymując chlorowodorek D/–/ 7- β -N/1'-chlorobutylo-2'-aminoetylofiliny /21/ o temperaturze topnienia 213–215°C.

W sposób jak w przykładzie X, otrzymano:

chlorowodorek D/–/ 7- γ -N/1'-chlorobutylo-2'-aminopropyleofiliny /22/ o temperaturze topnienia 180–182° (z mieszaniny aceton-etanol)

oraz chlorowodorek D/–/ 7- β -N/1'-chlorobutylo-2'-N-metyloaminoetylofiliny /23/ o temperaturze topnienia 199–201°C.

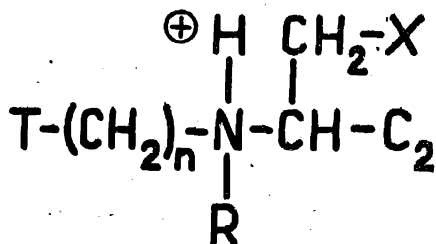
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych ksantyn o wzorze ogólnym 1, w którym T oznacza resztę 7-teofilinylową lub 1-teobrominylową, X oznacza grupę OH, Cl, R atom wodoru lub ugrupowanie $CH_3CH_2C_6H_5$, A anion kwasów chlorowcowodorowych, kwasów alkilo-, lub arylokarboksylowych, lub kwasów alkilo-, i arylosulfonowych, $n = 2$ lub 3, z n a m i e n n y t y m, że optycznie czynne aminoalkohole o wzorze 2, w którym R' oznacza H, CH_3 albo $CH_2-C_6H_5$, poddaje reakcji z pochodnymi 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn o ogólnym wzorze 3, w którym T oznacza resztę 7-teofilinylową lub 1-teobrominylową, X' oznacza Cl, Br, J, $n = 2, 3$, następnie produkt reakcji wydziela się przez dodanie kwasu o wzorze HA gdzie A ma podane wyżej znaczenia lub wydziela się w postaci wolnych zasad, które przeprowadza się w odpowiednie farmaceutycznie dopuszczalne sole.

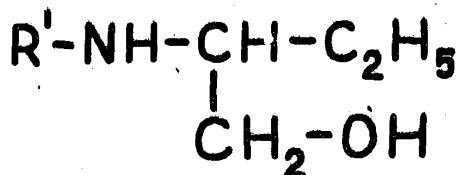
2. Sposób, według zastr. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję aminoalkoholu o wzorze 2 z pochodną 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn o wzorze 3 prowadzi się w stosunku molowym 1 : 2,2–3,5 w środowisku rozpuszczalników polarnych, jak na przykład alkohole od C_2 do C_5 lub węglowodory aromatyczne, w temperaturze 60–140°C.

3. Sposób, według zastr. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję aminoalkoholu z pochodną 1,3- lub 1,7-dwumetyloksantyn prowadzi się w stosunku molowym 1 : 1,2–1,5 w obecności wodorotlenków lub węglików metali alkalicznych lub amin III-rzędowych użytych w ilości równoważnej do związku o wzorze ogólnym 3.

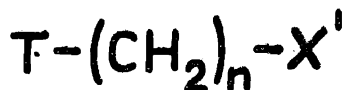
4. Sposób, według zastr. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako aminy III-rzędowe stosuje się pirydyny lub trójetyloaminy, lub N-metylopirydyny.



wzór 1



wzór 2



wzór 3