



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28. IX. 1963 (P 102 649)

Pierwszeństwo: 29. IX. 1962 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 12. VII. 1966

Kl. 12p, 9

MKP C 07 d

57/48

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Goldner, dr Günther Dietz, dr Ernst Carteus

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania pochodnych pseudoksantyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dotychczas nieznanych pochodnych pseudoksantyny o wzorze 1, w którym R_1 i (albo) R_2 oznaczają atom wodoru lub grupy alkilowe o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, ewentualnie zawierających heteroatom, R_3 i (albo) R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, aralkilowe lub hydroksyalkilowe ewentualnie podstawione dalszymi grupami, na przykład chlorowcem, grupą hydroksylową lub aminową, przy czym reszty alkilowe mogą tworzyć pierścień zawierający ewentualnie dalszy heteroatom.

Pochodne pseudoksantyny o wzorze 1 dotychczas nie były opisywane. Potwierdzenie układu pierścieniowego stanowi izoksantyna albo 8-H-ksantyna. Ksantyna różni się od jej izomeru przesunięciem dwóch podwójnych wiązań. Nowe pochodne pseudoksantyny zawierają szkielet 2-izomidoazolowy odpowiadający 2H-imidoazolowemu, po raz pierwszy wprowadzony do cząsteczki puryny przez M. Weissa, I. A., Chem. Soc. 74, 5193 (1952).

Nieoczekiwanie stwierdzono, że można w prosty sposób utrzymywać związki o wyżej podanej budowie, jeśli podstawiony 4-amino-5-nitrozouracyl o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, cyklizuje się z odszczepieniem wody do 8,8-dwupodstawionych pochodnych pseudoksantyny.

Warunkiem przebiegu tej reakcji jest obecność grupy CH w położeniu α do grupy aminowej w po-

2

zycji 4. Reakcja przebiega w sposób przedstawiony schematem 1 na rysunku. Reakcję można prowadzić przez ogrzewanie substancji wyjściowej w nieobecności rozpuszczalnika lub przez ogrzewanie w rozpuszczalniku organicznym. Przy ogrzewaniu bezpośrednio produktu wyjściowego, temperatura reakcji zależy od stosowanych pochodnych nitrozouracylowych. Z reguły stosuje się jednak temperatury do 200°C.

W przypadku prowadzenia procesu w nieobecności rozpuszczalnika, ogrzewanie stosuje się do rozpoczęcia reakcji, po czym przebiega ona samorzutnie w całej masie.

Reakcję w roztworze prowadzi się stosując na przykład następujące rozpuszczalniki: dwumetyloformamid, benzen, toluen, ksylen oraz alkohole takie jak etanol, propanol, butanol.

Reakcja w roztworze zachodzi łatwo. Koniec reakcji stwierdza się na podstawie całkowitego odbarwienia mieszaniny reakcyjnej. Wprowadzane do reakcji pochodne nitrozowe są zabarwione, natomiast końcowe produkty reakcji są bezbarwne. Czas reakcji zależy od temperatury w jakiej prowadzi się reakcję i wraz ze wzrostem temperatury ulega skróceniu. W praktyce wystarcza ogrzewanie w ciągu kilku minut, jednakże dłuższe ogrzewanie nie jest szkodliwe, gdyż końcowe produkty reakcji nie reagują dalej.

Wyjściowe produkty wytwarza się łatwo według znanych metod. A więc przez reakcję 4-chloroura-

cyli podstawionych w pozycji 1,3 z aminami (W. Pfeleiderer i K. H. Schündehütte, A. 612, 158 (1958)) i następnie nitrozowanie lub przez przeaminowanie 4-aminouracyli podstawionych w pozycji 1,3 z chlorowodorkami amin (C. W. Whitehead i I. I. Traverso, I Am. Chem. Soc. 82, 3971 (1960)) i następnie nitrozowanie.

Nitrozowanie można prowadzić zwykłymi metodami, na przykład w wodzie za pomocą NaNO_2 i HCl albo w alkoholu za pomocą estrów kwasu azotowego, jak azotynu izoamylowego. Wskazane jest przy wyborze środowiska reakcji zwrócić na to uwagę, aby powstające pochodne nitrozowe były możliwie trudno w nim rozpuszczalne.

Budowę pseudoksantyn ustalono za pomocą analizy elementarnej, widm w nadfiolecie i w podczerwieni oraz widma rezonansu jądrowego, ze względu na to, że przy możliwości zachodzenia reakcji ubocznych, przebieg reakcji zasadniczej nie był do przewidzenia.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie jako środki lekarskie o właściwościach pobudzających krążenie krwi i działanie serca.

Przykład I. 5,3 g (0,02 mola) 1,3-dwumetylo-4-cykloheksyloamino-5-nitrozouracylu w 40 ml ksyleny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po 2 — 3 minutach fioletowy roztwór odbarwia się. Po upływie 1/2 godziny rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholowo-wodnej (1:1). Wydajność: 4 g 8,8-pięciometylenopseudoteofiliny o temperaturze topnienia 115,5 — 116°C.

Cieężar cząsteczkowy 248 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$

C z wyliczenia 58,00% znaleziono 57,82%

H z wyliczenia 6,50% znaleziono 6,93%

N z wyliczenia 22,60% znaleziono 22,80%

Przykład II. 2,66 g (0,01 mola) 1,3-dwumetylo-4-cykloheksyloamino-5-nitrozouracylu ogrzewa się w probówce aż do zapoczątkowania reakcji. Reakcja przebiega samorzutnie w całej masie. Ciemną pozostałość w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholowo-wodnej (1:1). Wydajność: 1,5 g 8,8-pięciometylenopseudoteofiliny o temperaturze topnienia 115 — 116°C.

Przykład III. 4,5 g (0,02 mola) 1,3-dwumetylo-4-izopropylamino-5-nitrozouracylu w 30 ml butanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny. Po upływie około 10 minut następuje odbarwienie fioletowego roztworu. Następnie studzi się i odsącza wydzieloną substancję. Otrzymuje się 3 g 8,8-dwumetylopseudoteofiliny. Ług macierzysty zagęszcza się pod próżnią i otrzymuje się dalszą ilość substancji. W celu oczyszczenia, substancję przekrystalizowuje się z butanolu, po czym temperatura topnienia wynosi 148 — 149°C.

Cieężar cząsteczkowy 208; $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$

C z wyliczenia 51,90% znaleziono 52,10%

H z wyliczenia 5,81% znaleziono 6,03%

N z wyliczenia 26,90% znaleziono 27,04%

Przykład IV. 4,8 g (0,02 mola) 1,3-dwumetylo-4-II-rzęd.-5-nitrozouracylu w 50 ml butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następuje odbarwienie. Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią, a otrzymany surowy produkt kilkakrotnie przekrystalizowuje się z butanolu. Wydajność: 3 g 8-metylo-8-etylo-pseudoteofiliny o temperaturze topnienia 136—138°C.

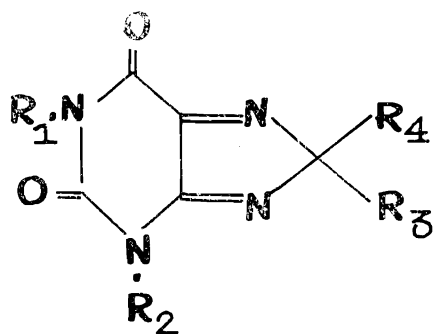
Cieężar cząsteczkowy 222; $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

C z wyliczenia — 54,00% znaleziono 54,23%

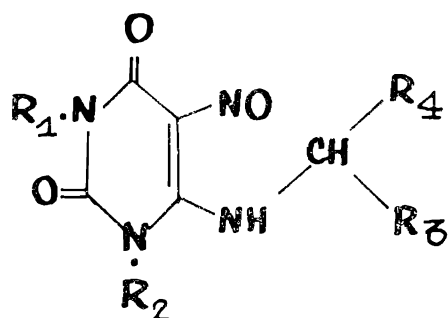
H z wyliczenia — 6,350% znaleziono 6,47%

Zastrzeżenie patentowe

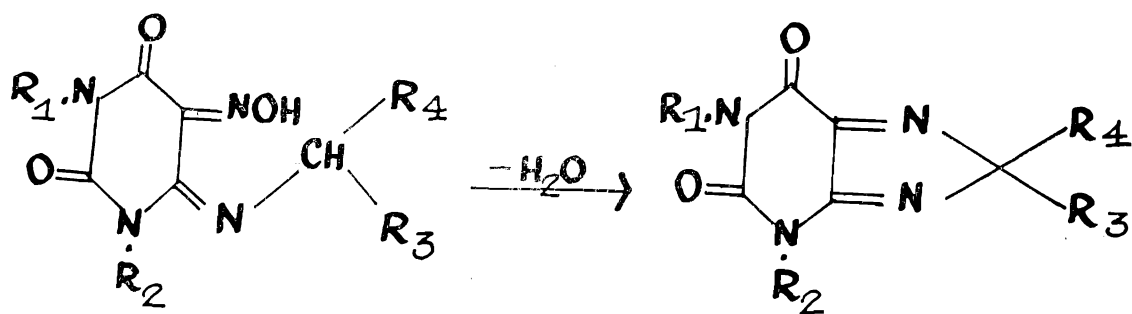
Sposób wytwarzania pochodnych pseudoksantyny o ogólnym wzorze I, w którym R_1 i (albo) R_2 oznaczają atom wodoru lub grupy alkilowe, o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, ewentualnie zawierających heteroatom, zaś R_3 i (albo) R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe, aralkilowe albo hydroksyalkilowe, ewentualnie podstawione dalszymi grupami na przykład chlorowcem, grupą hydroksylową albo aminową, przy czym grupy alkilowe mogą ewentualnie tworzyć pierścień zawierający heteroatom, **znamienny tym**, że podstawione 4-amino-5-nitrozouracylu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie w nieobecności lub w obecności organicznych rozpuszczalników, takich jak dwumetyloformamid, benzen, toluen, ksylen, butanol, cyklizuje się z odszczepieniem wody przez ogrzewanie.



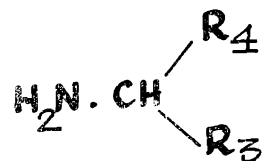
WZÓR 1



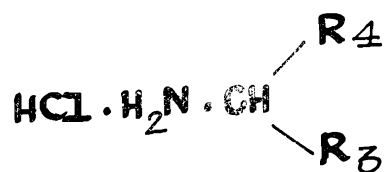
WZÓR 2



SCHEMAT



WZÓR 3



WZÓR 4