



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

237719

(11)

(81)

(22) Prihlášené 12 05 83
(21) PV 3316-83

(40) Zverejnené 16 01 85

(45) Vydané 15 04 87

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 473/08,
C 07 D 473/10

(75)
Autor vynálezu

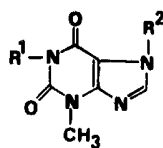
JENDRICHOVSKÝ JÁN ing. CSc., MODRA, RYBÁR ALFONZ ing. CSc.,
BRATISLAVA, JENDRICHOVSKÁ MARTA ing., MODRA, NEVYDAL JOZEF ing.,
HLOHOVEC, KOŠALKO RUDOLF ing. CSc., BRATISLAVA,
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
ŠTIBRÁNYI LADISLAV ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy dimetyl-(5-oxohexyl)-xantínov

Vynález sa týka prípravy farmaceutic-
kých substancií, ktoré sa používajú na
prípravu liečiv obehového systému.

Spôsob prípravy je založený na reakcii
teobromínu alebo teofylínu s 6-halogén-2-
-hexanónmi za prítomnosti alkalického
uhlíčitanu v prostredí bezvodého aprotic-
kého rozpúšťadla.

Vynález sa týka spôsobu prípravy dimetyl-(5-oxohexyl)-xantínov všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom jeden zo substituentov R^1 alebo R^2 predstavuje metyl a druhý 5-oxohexyl. Uvedené zlúčeniny vzorca I sa používajú v medicíne ako liečivá obchodného systému.

Doposiaľ sa predmetné zlúčeniny vzorca I pripravovali z alkalických solí teobromínu, alebo teofylínu a 6-bróm-2-hexanónu [Mohler W., Reiser M., Pependiker K., NSR pat. 1 235 320 (5. 9. 1964); Mohler W., Reiser M., Pependiker K., von Schuh H. G., US pat. 3 422 107 (14. 1. 1969); Štibrányi L., Rybár A., Jendrichovský J., čs. AO 164 643 (15. 9. 1976)], alebo z alkalických solí teobromínu a 2-hexanon-6-ylesterov organických sulfokyselín v rôznych reakčných prostriediach [Kobayashi Y., Wakabayashi M., Kodaira R., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 36 291 (16. 3. 1979); 79 61 192 (17. 5. 1979); 79 61 193 (17. 5. 1979); 79 61 196 (17. 5. 1979); Miyagaki M., Hori M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 13 215 (30. 1. 1980)], prípadne zo solí alkalických semín teobromínu a 2-hexanon-6-ylesterov organických sulfokyselín [Ichinomiya H., Kobayashi Y., Wakabayashi M., Kodaira R., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 55 597 (2. 5. 1979).]

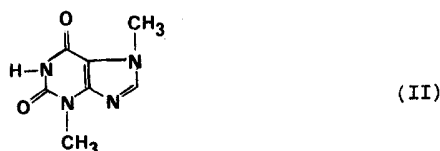
Ďalší známy spôsob prípravy zlúčenín vzorca I je založený na reakcii alkalických solí teobromínu s acetálmi alebo ketálmi 2-hexanon-6-ylesterov organických sulfokyselín a na následnej hydrolýze acetalového, respektive ketálového medziproduktu [Sone T., Kobayashi V., Wakabayashi M., Kodaira R., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 44 698 (9. 4. 1979).] Namiesto alkalických solí možno použiť aj amoniové soli (napr. tetraetylamoniové solí) teobromínu, [Ueno S., Kawashima T., Kanai T., Yokoyama M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 112 893 (4. 9. 1979).]

Ďalšie známe spôsoby prípravy zlúčenín vzorca I sú založené na reakcii halogenpropyl-teobromínu, respektive teobromín-1-propylesterov organických sulfokyselín s vhodnou beta-diketozlúčeninou [Kobayashi Y., Ichinomiya H., Sone T., Wakabayashi M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 92 990 (23. 7. 1979); Okada T., Naitoh K., Kikuchi T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 151 999 (29. 11. 1979); Miyagaki M., Hori M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 13 216 (30. 1. 1980); Kigasawa K., Hiragi M., Wagatsuma N., Uryu T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 28 902 (29. 2. 1980); 80 76 876 (10. 6. 1980); Shimizu Sh., Takano H., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 49 380 (9. 4. 1980)], prípadne na dehydratažnej kondenzácii teobromínu so 6-hydroxy-2-hexanonom, respektive jeho ketalom za prítomnosti N,N-dicyklohexylkarbodiimidu [Kobayashi Y., Sone T., Wakabayashi M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 160 394 (19. 12. 1979); 79 163 594 (26. 12. 1979).]

Ďalšie popísané metódy prípravy zlúčenín vzorca I sú založené na reakcii trietylsilyl-oxyteobromínu s 6-halogen-2-hexanonom [Kobayashi Y., Sone T., Sako K., Wakabayashi M., Kodaira R., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 27 596 (1. 3. 1979)] respektive na cyklizácii 4,5-diamino-3-metyl-1-(5-oxohexyl) uracilu s kyselinou mravčou, alebo jej solami a esterami [Hayashi H., Saito T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 78 147 091 (21. 12. 1978).]

Posledná skupina popísaných postupov prípravy zlúčenín vzorca I je založená na amidácii 4-amino-5-karbalkoxy-1-metylimidazolu so 6-amino-2-hexanonom a následnej cyklizácii 5-(N-oxohexyl)amido-4-amino-1-metylimidazolu s fosgénom, prípadne od neho odvodenými esterami, alebo poloesterami [Hoyashi H., Saito T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 78 149 997 (27. 12. 1978); Takano Y., Murata H., Tanaka N., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 12 397 (30. 1. 1979).]

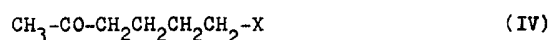
Podstata predloženého vynálezu spočíva v tom, že sa teobromín vzorca II



alebo teofylín vzorca III



nechá reagovať so 6-halogén-2-hexanónom všeobecného vzorca IV



v ktorom X predstavuje chlór, alebo bróm v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla za prítomnosti alkalického uhličitanu a za zvýšenej teploty.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa teobromín, alebo teofylín alkyluje zlúčeninou vzorca IV v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je napr. dimetyl-sulfoxid, hexametylfosforamid, sulfolan, s výhodou dimetylformamid za prítomnosti alkalického uhličitanu, s výhodou uhličitanu draselného pri teplote 50 až 130 °C.

Množstvo pri reakcii použitého 6-halogén-2-hexanonu sa pohybuje v rozmedzí 0,7 až 1,3 mol a množstvo alkalického uhličitanu v rozmedzí 1,0 až 1,3 mol na 1 mol teobromínu alebo teofylínu. Vyššie reakčné teploty sú potrebné pri použití 6-chlor-2-hexanonu.

V prípade použitia 6-bróm-2-hexanonu sa reakčná teplota pohybuje v dolnej polovici uvedeného teplotného rozmedzia. Reakčnú teplotu možno tiež znížiť ak sa spolu so 6-chlór-2-hexanónom použije 0,01 až 0,1 mol alkalického jodidu, s výhodou jodidu sodného na 1 mol teobromínu, alebo teofylínu.

Alkylačnou reakciou vzniklá zlúčenina vzorca I sa izoluje vákuovým oddestilovaním aprotického rozpúšťadla po odstránení anorganických solí z reakčnej zmesi tlakovou filtráciou, odstredením alebo odsatím a kryštalizáciou surovej zlúčeniny vzorca I z vhodného rozpúšťadla.

Hlavnou výhodou prípravy zlúčenín vzorca I podľa vynálezu je vysoká konverzia alkylačnej reakcie dosahovaná aj pri práci v prevádzkových objemoch. Ďalšou výhodou postupu podľa vynálezu je, že pri alkylačnej reakcii prakticky neprebiehajú konkurenčné eliminačné reakcie 6-halogén-2-hexanonov, tak ako je tomu pri použití alkalických solí teobromínu alebo teofylínu u dosiaľ popísaných metód. Pri nich z halogénhexanonov vzniká hexenon a z alkalických solí teobromínu alebo teofylínu teobromín alebo teofylín, ktoré jednak znižujú výťažok finálnych zlúčenín vzorca I a jednak znečisťujú produkt.

V ďalšom je postup objasnený v príkladoch prevedenia, bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

P r í k l a d 1

Zmes 180 ml dimetylformamidu, 34,6 g (0,25 mol) bezvodého uhličitánu draselného, 35,4 g (0,26 mol) 6-chlór-2-hexanonu a 45,0 g (0,25 mol) teobromínu sa za miešania zahreje na 120 °C. Pri tejto teplote sa reakčná zmes udržiava 1 h, potom sa teploty zvýši na 125 až 130 °C a pri tejto teplote sa zmes mieša ďalšie 2 h. Reakčná zmes sa za horúca prefiltruje, anorganické soli na filtru sa premyjú s 20 ml teplého (80 °C) dimetylformamidu a roztok sa ochladí na 20 °C. K roztoku sa pridá 7 g bezvodého silne bázičného anexu v OH⁻ cykle a mieša sa 1 h.

Roztok sa prefiltruje a vákuovo odparí do sucha. K zvyšku sa pridá 200 ml etanolu, 2 g aktívneho uhlia, 4 g bezvodého silne kyslého ketexu v H⁺ cykle a za horúca sa prefiltruje. Z roztoku po vychladnutí na 10 až 15 °C vypadne produkt, ktorý sa odfiltruje a vysuší pri 80 °C. Získa sa 59,0 g 1-(5-oxohexyl)teobromínu s t. t. 104 až 105 °C, 85 %-ný výťažok.

P r í k l a d 2

Zmes 180 ml dimetylformamidu, 34,6 g (0,25 mól) bezvodého uhličitánu draselného, 47,0 g (0,26 mol) 6-brom-2-hexanonu a 45,0 g (0,25 mol) teobromínu sa mieša pri 80 až 90 °C 5 h. Reakčná zmes sa spracuje rovnako ako v príklade 1. Získa sa 48,0 g 1-(5-oxohexyl)teobromínu s t. t. 102 až 104 °C, 70 %-ný výťažok.

P r í k l a d 3

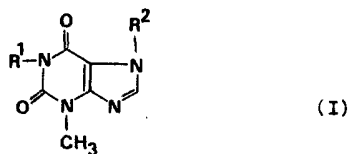
Zmes 180 ml dimetylformamidu, 34,6 g (0,25 mol) bezvodého uhličitánu draselného, 35,4 g (0,26 mol) 6-chlor-2-hexanonu a 45,0 g (0,25 mol) teofylínu sa mieša pri 80 až 100 °C počas 3 h. Reakčná zmes sa za horúca prefiltruje a odparí vákuovo do sucha. K odparku sa pridá 150 ml 2-propanolu, zahreje k varu a k roztoku sa pridá dietyléter do zákalu. Po ochladení na 15 až 20 °C vypadne produkt, ktorý sa odsaje a vysuší. Získa sa 51,0 g 7-(5-oxohexyl)teofylínu s t. t. 73 až 75 °C, 75 %-ný výťažok.

P r í k l a d 4

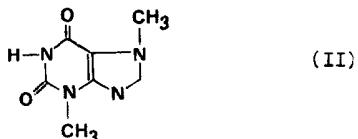
Zmes 180 ml dimetylformamidu, 34,6 g (0,25 mol) bezvodého uhličitánu draselného, 30,0 g (0,22 mol) 6-chlór-2-hexanonu, 45,0 g (0,25 mol) teobromínu a 3,0 g (0,02 mol) jodidu sodného sa mieša pri 80 až 90 °C počas 5 h. Anorganické soli sa odsajú a filtrát sa odparí dosucha. K odparku sa pridá 200 ml toluénu a ohriatim do varu sa získa roztok, pridá sa aktívne uhlie a odsaje. Z roztoku po ochladení sa získa 51,0 g 1-(5-oxohexyl)teobromínu s t. t. 102 až 104 °C, 73 %-ný roztok.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

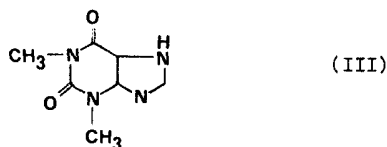
1. Spôsob prípravy dimetyl-(5-oxohexyl)xantínov všeobecného vzorca I



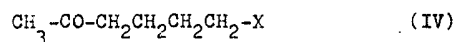
v ktorom jeden zo substituentov R¹ alebo R² predstavuje metyl a druhý 5-oxohexyl, vyznačený tým, že teobromín vzorca II



alebo teofylín vzorca III



reaguje so 6-halogén-2-hexanonom všeobecného vzorca IV



v ktorom X predstavuje chlór, alebo bróm, za prítomnosti alkalických uhličitánov, s výhodou uhličitanu draselného.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla, napr. dimetylsulfoxidu, sulfolanu, hexametylfosforamidu, s výhodou dimetylformamidu.

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza pri teplote 50 až 130 °C.

4. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že na 1 mol teobromínu alebo teofylínu sa použije 0,7 až 1,3 mol 6-halogen-2-hexanonu vzorca IV a 1,0 až 1,3 mol alkalického uhličitanu.

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza v prítomnosti 0,01 až 0,1 mol alkalického jodidu.