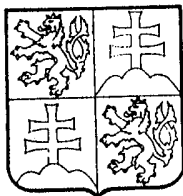


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00360-91.F

(13) A3

(22) 13.02.91

(32) 15.02.90

(31) 90/4004618

(33) DE

(40) 15.09.91

5(51) C 07 D 473/04  
C 07 D 473/06  
C 07 D 473/08  
C 07 D 473/10

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE

(72) Knieps Rudolf dr., Kelkheim/Taunus, DE  
Jaenicke Ottmar dr., Kelkheim/Taunus, DE  
Schönfeld Walter, Wiesbaden, DE

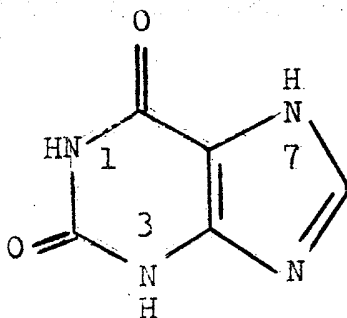
(54) Způsob získávání téměř bezfluorescenčních xanthinů

(57) Popisuje se vysrážení xanthinů, které obsahují alespoň ještě jeden nesubstituovaný atom N v molekule, z vodně alkalického roztoku pomocí  $\text{CO}_2$ .

### Způsob získávání téměř bezfluorescenčních xanthinů

Vynález se týká způsobu získávání téměř bezfluorescenčních xanthinů.

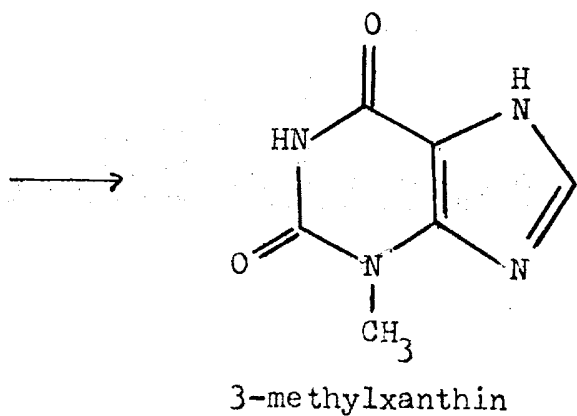
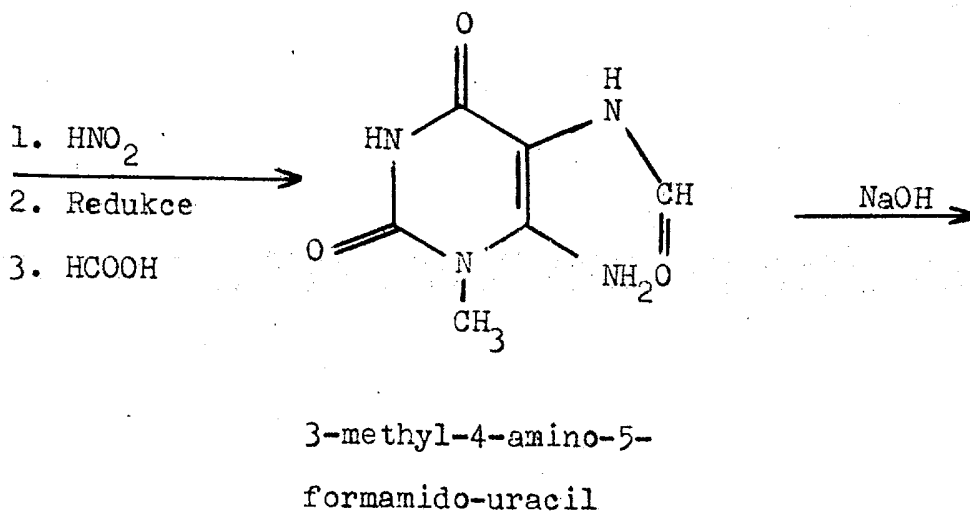
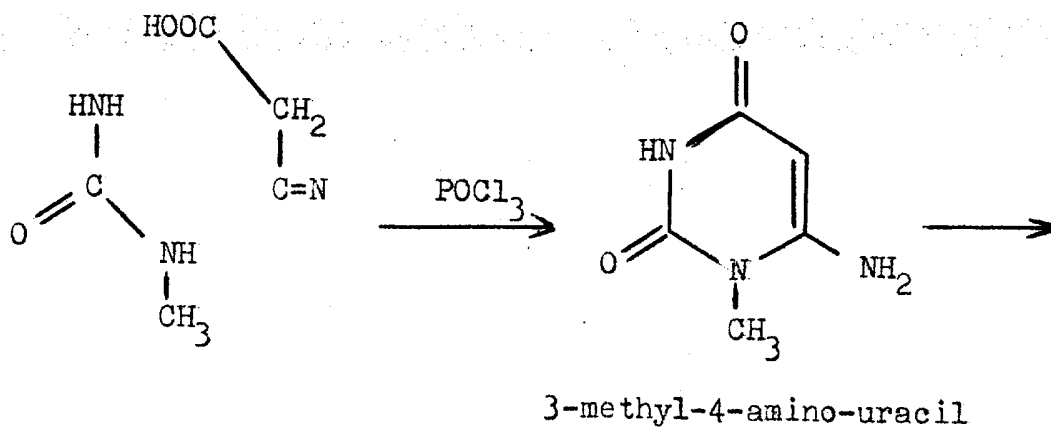
Xanthinový "základní skelet" je sloučenina vzorce



Nesubstituovaný xanthin a substituované xanthiny jsou hlavně předprodukty a meziprodukty k výrobě léčiv. Různé substituované xanthiny jsou také již samy hodnotnými léčivě účinnými látkami. Takovou známou léčivě účinnou látkou je například sloučenina Pentoxifyllin (= 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimethyl-xanthin), která je účinným základem různých léčiv proti poruchám prokrvování. Léčivo obsahující Pentoxifyllin k léčení poruch prokrvování je například produkt <sup>(R)</sup>Trental distribuovaný firmou Albert Roussel Pharma GmbH, Wiesbaden (Spolková republika Německo).

Výhodná syntéza xanthinového kruhového systému je tak zvaná "modifikovaná hroznová syntéza" (Ullman's Enzyklopädie der Technischen Chemie, 4. vyd., sv. 19 (1980) str. 579).

Synthesa vychází z močoviny popřípadě z derivátů močoviny a kyseliny kyanoctové; znázorňuje se například pro výrobu 3-methylxanthinu následovně (schematicky):



Při této synthese, pravděpodobně v jejím posledním stupni (alkalické reakci uzavření kruhu), se z části tvoří silně fluoreskující vedlejší produkty, které na xanthinech po jejich vysrážení z alkalického roztoku pevně ulpívají a je možno je odstranit pouze několikerým přesrážením nebo překrystalováním s odpovídajícími ztrátami na výtěžku. Vysrážení xanthinů z jejich alkalického roztoku se obvykle provádí anorganickými nebo organickými kyselinami, jako například kyselinou sírovou, kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou octovou.

Bylo již zkoušeno snížit při alkalické reakci uzavření kruhu znečištění fluoreskujícími vedlejšími produkty přidáváním formaldehydu (DD-A 21 220). Také u tohoto postupu je však stále ještě potřebné alespoň jedno překrystalování (srovn. odst. 2, řádky 17/18 DD-A).

Ve snaze dospět dříve zmíněnou alkalickou reakcí uzavření kruhu k prakticky bezfluorescenčnímu xanthinu bez dalšího čištění, popřípadě již existující fluoreskující xanthin zbavit fluoreskujících znečištění s pokud možno malými náklady a s pokud možno malými ztrátami substance, bylo nyní překvapivě nalezeno, že se tohoto cíle dosáhne, když se xanthiny, které v molekule obsahují ještě alespoň jeden nesubstituovaný atom dusíku, vysráží z vodně alkalického roztoku pomocí  $\text{CO}_2$  (oxidu uhličitěho).

Vysrážení pomocí  $\text{CO}_2$  se může provádět přímo ve spojení s alkalickou reakcí uzavírání kruhu příslušného diaminouracilového derivátu na xanthinový kruhový skelet. Existuje-li již jinak získaný fluoreskující xanthin, může se tento také, rozpuštěný ve vodně alkalickém roztoku, opět vysrážet pomocí  $\text{CO}_2$ . Xanthiny vysrážené z vodně alkalického roztoku pomocí  $\text{CO}_2$  jsou bez, popřípadě prakticky bez fluoreskujících vedlejších produktů.

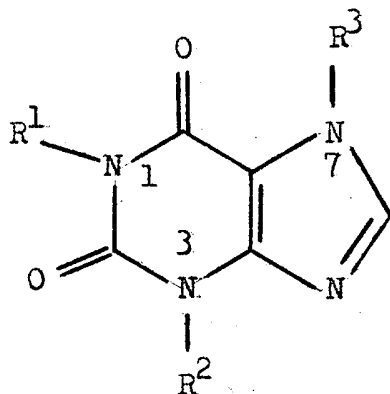
Efekt srážecího postupu podle vynálezu je snad důsledkem toho, že srážení pomocí  $\text{CO}_2$  probíhá šetrněji a kontrolovatelněji než srážení anorganickými a organickými kyselinami používanými dosud k tomuto účelu. Tím se mohou tvořit stejnoměrnější a uspořádanější krystaly, které neuzavírají žádné, nebo prakticky žádné nečistoty.

Mimo výhod týkajících se kvality produktu a snížení ztrát na výtěžcích, má také srážecí postup podle vynálezu ještě ekologickou výhodu, poněvadž matečné louhy místo síranů, chloridů nebo acetátů obsahují ekologicky nezávadné uhličitany a také se může vzhledem k podstatně zlepšené krystalinitě upustit od používání rozpouštědel k odvodňování filtrovaného nebo odstředěného xanthinového produktu.

Pro způsob podle vynálezu jsou principiálně vhodné všechny xanthiny ještě alespoň s jedním nesubstituovaným atomem dusíku v molekule; to jsou kvůli azid<sup>ovému</sup>~~ovému~~

vodíku na N - slabě kyselá sloučeniny, které se ve vodně alkalickém prostředí ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  atd.) rozpouštějí za vzniku odpovídajících solí. Hodnota pH vodně alkalického prostředí je všeobecně asi 10.

Výhodně xanthiny ještě alespoň s jedním nesubstituovaným atomem N v molekule jsou xanthiny následujícího vzorce I



(I)

ve kterém

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  nezávisle na sobě znamenají vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména vodík nebo  $\text{CH}_3$ , přičemž však alespoň jeden ze 3 zbytků musí být vodík.

Pro způsob ~~získání~~ zvláště výhodné xanthiny jsou 3-methylxanthin (= sloučenina vzorce I s  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$  a  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ )

1,3-dimethylxanthin (= sloučenina vzorce I s  $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$

$\text{CH}_3$  a  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; (Theofyllin)

a

3,7-dimethylxanthin (= sloučenina vzorce I s  $\text{R}^1 = \text{H}$   
a  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$ ; Theobromin).

Ve vodně alkalickém prostředí se může rozpustit prakticky tolik xanthinu, až se dosáhne hranice nasycenosti. Za účelem vysrážení xanthinu se tento roztok uvede ve styk s  $\text{CO}_2$ . To se výhodně může provádět uváděním  $\text{CO}_2$  do plynového prostoru míchací nádoby částečně naplněné vodně alkalickým roztokem xanthinu, za intensivního míchání roztoku. Také je příznivé použití zaplynovacího míchadla nebo přečerpávání roztoku popřípadě suspence; přičemž podle druhu vodní vývěvy nastává intensivní výměna mezi kapalinou a spolu strhovaným plynem.

Dále je účelné přivádění  $\text{CO}_2$ -plynu přes regulátor množství, aby se kontrolovaným pohlcováním  $\text{CO}_2$  regulovala optimální rychlost růstu krystalů.

Konečná hodnota pH potřebná k úplnému vysrážení, se účelně upraví regulací tlaku a kontroluje se pH-elektrodou. Jmenovaná konečná hodnota <sup>pH</sup> je vesměs ještě v alkalickém rozsahu (mezi asi 7 a 9,5) a mění se v tomto rozsahu nepatrně podle v té době se vyskytujícího xanthinu. Konečná hodnota pH potřebná k úplnému vysrážení je například u 3-methylxanthinu mezi asi 7,5 a 8,5 a u 1,3-dimethylxanthinu (= Theofyllin) a 3,7-dimethylxanthinu

(= Theobromin) mezi asi 8,8 a 9,2. Stávající hodnoty pH jsou snadno pokusně zjistitelné. Upravení konečné hodnoty pH se výhodně provádí tlakem  $\text{CO}_2$ . Účelným je všeobecně přetlak  $\text{CO}_2$  asi 0,5 až  $6,0 \cdot 10^5$  Pa.

K dosažení optimální tvorby krystalů je také výhodné provádět srážení při zvýšené teplotě, přičemž je výhodný teplotní rozsah 80 až  $110^\circ\text{C}$ , zejména 90 až  $100^\circ\text{C}$ .

Po ukončeném srážení se produkt oddělí od kapalné fáze (například nučí nebo odstředivkou) a promyje se vodou. Produkt je pak prakticky bez fluorescence.

Srážecí postup podle vynálezu se blíže vysvětluje následujícími příklady.

#### P ř í k l a d 1

500 g Surového 3,7-dimethylxanthinu s obsahem ca. 97 % se suspenduje ve 3000 ml vody a se 114 g louhu sodného se při  $100^\circ\text{C}$  rozpustí. Do roztoku se během 2 - 4 hodin za intenzivního míchání uvádí ca. 130 g oxidu uhličitého při tlaku 1,0 až  $1,5 \cdot 10^5$  Pa. Po ukončeném srážení se hodnota pH suspence tlakem  $\text{CO}_2$  upraví na hodnotu 8,8 až 9,2. Suspence se ochladí na  $40^\circ\text{C}$  a na nuči se vysrážený 3,7-dimethylxanthin oddělí.

Výtěžek: 95 % teorie, obsah: 99,9 %.

#### P ř í k l a d 2

650 kg Surového 3-methylxanthinu jako sodná sůl,

rozpuštěných ve 4200 kg vody se zahřeje na 100 °C a v průběhu 4 hodin se do kotle uvádí ca. 310 kg oxidu uhličitého. Obsah kotle se během srážení cirkulačně čerpá a při tom se v plynovém prostoru intenzivně promíchává s oxidem uhličitým. Přetlak CO<sub>2</sub> v kotli se pomalu během 2 hodin zvýší z 0 na 4.10<sup>5</sup> Pa, regulovaný množstvím CO<sub>2</sub>. Po ochlazení na 45 °C se 3-methylxanthin oddělí v odstředivce.

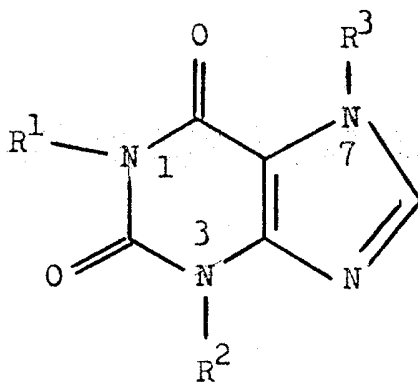
Výtěžek: 610 kg 3-methylxanthinu, odpovídá 94 % teorie. Fluorescence je o faktor 100 nižší, než u 3-methylxanthinu, který byl za srovnatelných podmínek vysrážen kyselinou sírovou.

360-91F

PRÍL.	ÚŘAD PRO VYHÁŠE A OBJEVY	13. III. 91	DOŠLO	006860	č.j.
-------	--------------------------------	-------------	-------	--------	------

P A T E N T O V E   N Á R O K Y

1. Způsob získávání téměř bezfluorescenčních xanthinů, vyznačený tím, že se xanthiny, které v molekule obsahují ještě alespoň jeden nesubstituovaný atom dusíku, z vodně alkalického roztoku vysráží pomocí oxidu uhličitého.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako xanthiny, které v molekule obsahují ještě alespoň jeden nesubstituovaný atom dusíku, použijí xanthiny následujícího vzorce I



(I)

ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sobě znamenají vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména vodík nebo  $CH_3$ ,

příčemž však alespoň jeden ze 3 zbytků musí být vodík.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se k vysrážení vezme

3-Methylxanthin,

1,3-Dimethylxanthin nebo

3,7-Dimethylxanthin.

4. Způsob podle jednoho nebo několika z bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se pro vysrážení nastaví konečná hodnota pH mezi asi 7 a 9,5.

5. Způsob podle jednoho nebo několika z bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se vysrážení provádí při přetlaku  $\text{CO}_2$  mezi asi 0,5 a  $6 \cdot 10^5$  Pa.

6. Způsob podle jednoho nebo několika z bodů 1 až 5, vyznačený tím, že se vysrážení provádí při teplotách mezi asi 80 a 110 °C, zejména mezi asi 90 a 100 °C.