



УКРАЇНА

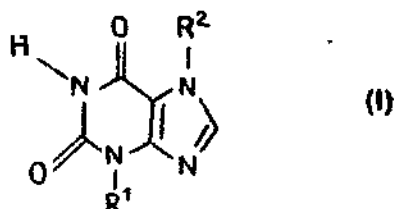
ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26555 (13) C1
(51)6 C 07 D 473/04ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3,7-ДІАЛКІЛКСАНТИНІВ

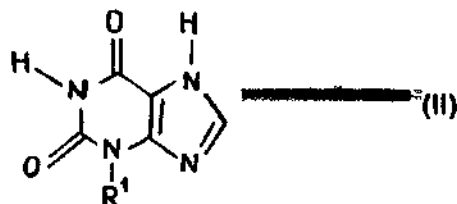
1

2

(21) 93002334
(22) 09.11.93
(24) 11.10.99
(31) P 4237814.1
(32) 10.11.92
(33) DE
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) Патент CS №267796,
кл. C 07 D 473/06, 1990.
(72) Корб Герхард (DE), Флеммінг Ханс-
Вольфрам (DE)
(73) Хьохст АГ (DE)
(57) 1. Способ получения 3,7-диалкил-
ксантинов формулы I:

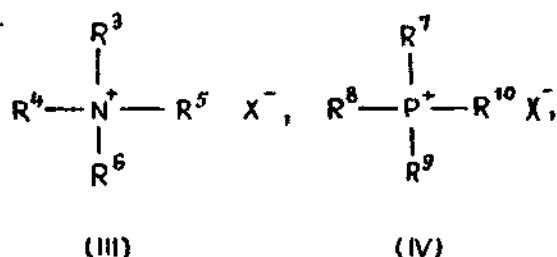


в которой R¹ и R² независимо друг от друга обозначают (C₁-C₆)-алкил, линейный или разветвленный, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что что 3-алкилксантин формулы II:



в которой R¹ обозначает (C₁-C₆)-алкил, линейный или разветвленный, а) переводят в водной фазе с помощью основного средства в его соль и б) эту соль подвер-

гают взаимодействию в присутствии по меньшей мере, одного четвертичного аммониевого соединения и/или фосфониевого соединения формулы III или IV.



в которых R³-R¹⁰ одинаковые или различные и независимо друг от друга обозначают (C₁-C₂₀)-алкил, линейный или разветвленный, бензил или фенил и

X⁻ обозначает анион в двухфазной смеси с алкилирующим средством, содержащим 1-6 атомов углерода, и в) проводят алкилирование в присутствии линейного простого полиэфира формулы V:



в которой R¹¹ и R¹² - одинаковые или различные и независимо друг от друга обозначают (C₁-C₈)-алкил,

Y обозначает остаток группы

а) -CH₂-CH₂-O- или

б) -CH₂-CH₂-CH₂-O-

и n обозначает целое число от 1 до 8.

2. Способ по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что получают 3,7-диалкилксантины формулы (I), где R¹ и R², независимо друг от друга, обозначают (C₁-C₃)-алкил.

3. Способ по п. 1 или 2, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что получают 3,7-диметилксантин, 3-этил-7-пропилксантин или 3-метил-7-пропилксантин.

(19) UA (11) 26555 (13) C1

4. Способ по любому из пп. 1-3, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, по меньшей мере, одно аммониевое соединение формулы (III), фосфониевое соединение формулы (IV), простой полиэфир формулы (V) или органический растворитель, трудно-растворимы в воде или вовсе нерастворимы в ней.

5. Способ по любому из пп 1-4, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в качестве основного средства используют гидроксид и/или карбонат щелочного металла такой, как гидроокись натрия, гидроокись калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия, в качестве аммониевого или фосфониевого соединения формул (III) и (IV) вводят метил-триоктиламмонийхлорид, метил-триоктиламмонийгидроксид, метил-трикаприламмонийхлорид, метил-трикаприламмонийгидроксид, этил-триоктиламмонийхлорид, этил-триоктилфосфонийхлорид или гексадецилтрибутилфосфонийбромид, и в качестве простых полиэфиров формулы (V) используют этиленгликольдибутиловый эфир, диэтиленгликольдибутиловый эфир, триэтиленгликольдибутиловый эфир, тетраэтиленгликольдибутиловый эфир, диэтиленгликоль-этил- трет-бутиловый эфир, пропиленгликольдибутиловый эфир, дипропиленгликольдибутиловый эфир,

полиэтиленгликольдибутиловый эфир или полипропиленгликольдибутиловый эфир.

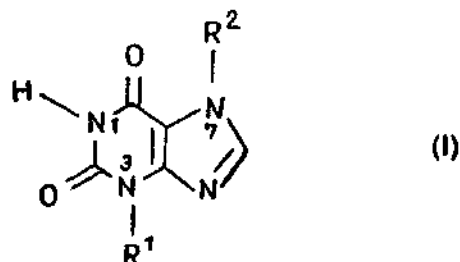
6. Способ по любому из пп. 1-5, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в качестве алкилирующего средства используют (C_1-C_6) - алкилгалогенид, (C_1-C_6) -диалкилсульфат или (C_1-C_6) - диалкилкарбонат, в особенности метилхлорид, этилхлорид, пропилахлорид или диметилсульфат.

7. Способ по любому из пп. 1-6, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что на 100 моль 3-алкилксантина формулы (II) используют 5-100 моль соединений формулы (III) и/или (IV), предпочтительно 10-60 моль, в особенности 10-50 моль, и в случае необходимости добавляют 3-100 молей линейного простого полиэфира формулы (V), предпочтительно 5-80 молей, в особенности 10-50 моль.

8. Способ по любому из пп. 1-7, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что алкилирование осуществляют при температуре от -10°C до $+140^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $40-110^{\circ}\text{C}$.

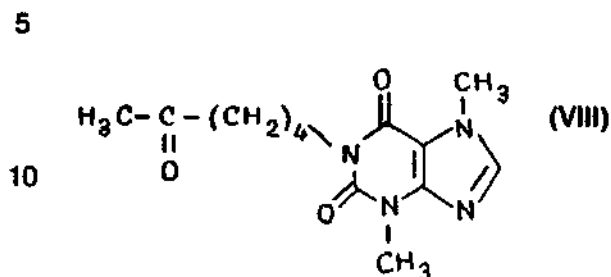
9. Способ по любому из пп. 1-8, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что молярное соотношение 3-алкилксантина к алкилирующему средству составляет 1:(1,02-1,5), предпочтительно 1:(1,08-1,2).

3,7-Диалкилксантины - это соединения формулы I.



Незамещенные 3,7-диалкилксантины 15
либо таковые, замещенные в положении
1, являются важными исходными веществ-
ами либо промежуточными продуктами
при получении фармацевтических веществ.
Так например, соединение 3,7-диметил- 20
ксантин (теобромин) можно использовать в
качестве исходного вещества в получении

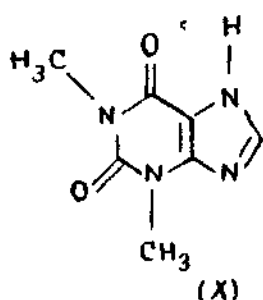
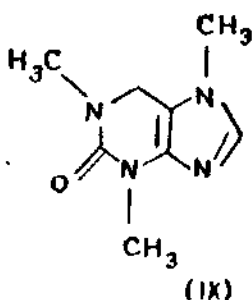
активного составляющего фармацевти-
ческих средств - пентоксифиллина (US
3 737 433) формулы VIII



а также подобных соединений, обладаю-
щих вазотерапевтическими свойствами.

Для получения пентоксифиллина (VIII),
удовлетворяющего настоящей специфика-
ции должен использоваться теобромин

достаточно высокой чистоты. Вредное воздействие производят, в частности, исходное соединение 3-метилксантин (II, $R^1=CH_3$), переметилованное соединение кофеин (IX) и изомерное соединение теofilлин (X), а также окрашивающие примеси.



а также окрашивающие примеси.

Способы получения соединений формулы (I) известны в литературе. В этих способах основными используемыми алкилирующими веществами являются диметилсульфат, диметилкарбонат, а также метилхлорид, этилхлорид, пропилхлорид, диэтилсульфат, дипропилсульфат, диэтилкарбонат или дипропилкарбонат.

Способы, в которых в качестве метилирующего вещества используется диметилсульфат при получении теобромина из 3-метилксантина, объединены в патенте DD 222 026. В зависимости от используемого метода метилирования выход теобромина составляет от 65 до 76% от теории относительно к чистому теобромину. Однако в методиках с большим выходом теобромина в результате обычно получается большое количество побочных продуктов, которые по требованиям качества при получении активных составляющих фармацевтических препаратов должны удаляться при помощи дополнительной операции очистки.

Способ, в котором в качестве метилирующего вещества используется диметилкарбонат (DE 3 741 883) — это метод высокого давления, который можно осуществить только в специальных автоклавах, выдерживающих давления от 80 до 160 бар. В этом способе получаемый выход составляет от 65,8 до 73,2 теоретического относительно чистого теобромина с содержанием не менее 99,6%, определяемым при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Способ, в котором в качестве метилирующего вещества используется метилхлорид для получения теобромина (CS

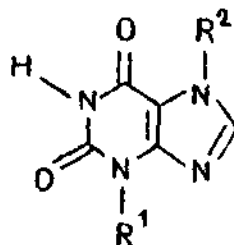
267 100) в водной или водно/спиртовой среде, дает высокий выход. Однако в этом случае теобромин, по-видимому, очень сильно загрязнен побочными продуктами, поскольку приводимые точки плавления очень далеки от точки плавления чистого теобромина. Например, смесь чистого теобромина и около 5% 3-метилксантина имеет точку плавления примерно на 100°C выше, чем теобромина, полученного согласно CS 267 100. Отсюда можно предположить, что в изолированном продукте присутствуют значительные количества кофеина (IX) и возможно теofilлина (X), которые должны быть удалены очисткой. Потеря выхода в дополнительной процедуре, необходимой для получения чистого теобромина, является, по-видимому, достаточно существенной.

Кроме того, известен способ получения 3-метил-7-пропилксантина (CS 267 796), и указывалось, что этот метод можно улучшить при помощи добавки небольших количеств катализаторов для межфазовых переходов, таких как соли тетраалкиламмония или соли диметилбензилалкиламмония, имеющих от 8 до 18 атомов углерода. Однако примеры показывают, что добавка приблизительно 0,26 ммоль диметилбензилалкиламмония бромида уменьшает выход на 5%, в то время, как точки плавления продуктов, полученных с или без катализатора являются одними и теми же.

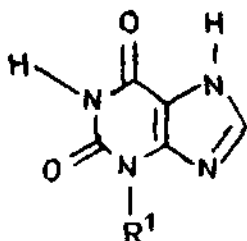
Кроме того, примеры, приведенные в патенте CS 267 100, показывают, что выход тем меньше, чем больше загрузка. Этот факт также был описан в патенте DD 222 026. Наши собственные эксперименты, при которых загрузка была во сто крат больше, показали четкое уменьшение выхода при условиях, описанных в CS 267 796.

Предметом настоящего изобретения является определение способа, при помощи которого можно было бы и 3-алкилксантинов селективно получать 3,7-диалкилксантины высокой чистоты с большим выходом и очень хорошей пространственной производительностью.

Итак, настоящее изобретение относится к способу получения 3,7-диалкилксантинов формулы I

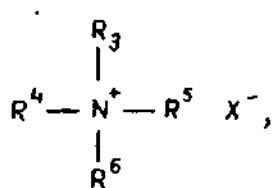


где R^1 и R^2 независимо друг от друга являются алкилом (C_1-C_6), который может быть с прямой цепью или разветвленным, при котором 3-алкилксантин формулы II

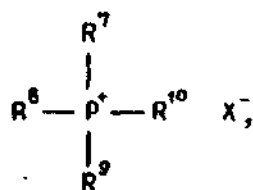


где R^1 — это алкил (C_1-C_6), который может быть с прямой цепью или разветвленным, а) превращается в водной фазе с использованием щелочного агента в свою соль и

б) эта соль в двухфазной смеси вступает в реакцию с алкилирующим веществом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, в присутствии по меньшей мере одного соединения четвертичного аммония или/и соединения фосфония формул III и IV



(III)



(IV)

где R^3-R^{10} являются одинаковыми или различными, независимо друг от друга:

а) алкилами (C_1-C_{20}), которые могут быть с прямой цепью или разветвленными,

б) бензилом или

в) фенилом, и

X^- — это анион, и

г) в соответствующих случаях алкилирование производится в присутствии линейного простого полиэфира формулы V



где R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или различными, независимо друг от друга, алкилом (C_1-C_6),

Y — это радикал от группы

а) $-CH_2-CH_2-O-$ или

б) $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$

и n — это целое число от 1 до 8.

В способе, согласно настоящего изобретения, предпочтительно получение 3,7-

диалкилксантинов формулы I, в которых R^1 и R^2 , независимо друг от друга, являются алкилами (C_1-C_3).

Особенно предпочтительными 3,7-диалкилксантинами для настоящего способа являются:

3,7-диметилксантин (=соединение формулы I, в котором $R^1=R^2=-CH_3$)

3-этил-7-пропилксантин (=соединение формулы I, в котором $R^2=-CH_2-CH_2-CH_3$ и $R^1=-CH_2-CH_3$)

3-метил-7-пропилксантин (=соединение формулы I, в котором $R^1=-CH_3$ и $R^2=-CH_2-CH_2-CH_3$).

Преимуществом является то, что наблюдается удивительно высокая селективность алкилирования в 7 позиции ксантина, тогда как алкилирование 1 позиции происходит с трудом. Кроме того, соединения формул III и IV, а также формулы V, в соответствующих случаях можно легко отделить от водной фазы и использовать для дальнейших реакций.

Предпочтительным щелочными агентами являются гидроксиды щелочных металлов и/или карбонаты щелочных металлов, например такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия.

Предпочтительно, чтобы использовались те соединения четвертичного аммония или фосфония формул III и IV, которые либо нерастворимы, либо слабо растворимы в воде. Предпочтительными соединениями четвертичного аммония и фосфония формул II и IV являются метилтриоктиламмонийхлорид, метилтриоктиламмонийгидроксид, метилтрикаприламмонийхлорид, метилтрикаприламмонийгидроксид, этилтриоктиламмонийхлорид, этилтриоктилфосфонийхлорид и гексадецилтрибутилфосфонийбромид.

Предпочтительными простыми полиэфирами формулы V являются этиленгликольдибутилэфир, диэтиленгликольдибутилэфир, триэтиленгликольдибутилэфир, тетраэтиленгликольдибутилэфир, диэтиленгликольтретбутилэфир, пропиленгликольдибутилэфир, дипропиленгликольдибутилэфир, полиэтиленгликольдибутилэфир и полипропиленгликольдибутилэфир с различными длинами эфирной цепи (где n в формуле V равно от 2 до 8).

Предпочтительными алкилирующими веществами являются галогениды алкилов (C_1-C_6), такие как алкилхлорид, алкилбромид, алкилфторид или алкилиодид, в частности метилхлорид, этилхлорид или пропилхлорид; сульфаты диалкила (C_1-C_6),

такие как диметил-, диэтил-, дипропил-, дибутил-, дипентил- или дигексилсульфат; либо карбонаты диалкила (C_1-C_6), такие как диметил-, диэтил-, дипропил-, дибутил-, дипентил- или дигексилкарбонаты.

Термин анион следует понимать в значении хлорид, бромид, гидросульфат или гидроксид.

Термин алкил следует понимать в значении таких углеводородных радикалов, как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

3-(C_1-C_6)-Алкилксантины как исходный материал для реакции алкилирования согласно настоящего изобретения могут быть получены по известным в литературе способам, например при помощи модифицированного "синтеза Траубе" (Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie [Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry], 4th Edition, Volume 19 (1980) page 579).

В этапе а) настоящего способа методика состоит в том, чтобы сначала обработать 3-(C_1-C_6)-алкилксантины в водной фазе в соответствующую соль при помощи гидроксида щелочного металла и/или карбоната щелочного металла, например таких как гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия. На 100 моль 3-алкилксантина предпочтительно использовать от 100 до 120 моль вышеупомянутых гидроксидов щелочных металлов или карбонатов щелочных металлов.

Далее, в этапе б) настоящего способа в раствор или суспензию соли 3-алкилксантина добавляется соединение четвертичного аммония или фосфония. Могут также использоваться смеси соединений аммония и/или фосфония. Соединения формулы III и/или IV являются либо нерастворимыми, либо слаборастворимыми в воде. По этой причине образуется двухфазная смесь, состоящая из водной фазы и фазы образованной соединениями аммония и/или фосфония формул III и IV. Термин двухфазная смесь следует понимать в значении смеси двух жидких фаз: водной фазы и фазы, содержащей соединения аммония и/или фосфония формул III и IV. Как правило эта двухфазная смесь не содержит какой-либо дополнительной фазовой границы твердое тело/жидкость. Однако она может появиться вследствие флокуляции при низких температурах и высоких концентрациях солей ксантина. Эта двухфазная смесь смешивается и перемеши-

вается по обычным методикам, гарантирующим хорошую дисперсию фаз.

На 100 моль 3-алкилксантина формулы II предпочтительно используется от 5 до 100 моль соединений формулы III и/или IV, предпочтительно от 10 до 60 моль, и особенно предпочтительно от 10 до 50 моль.

В соответствующих случаях для увеличения скорости реакции можно добавить простые линейные полиэфир формулы V. На 100 моль 3-алкилксантина формулы II используется от 3 до 100 моль простых линейных полиэфиров формулы V, предпочтительно от 5 до 80 моль, и в частности от 10 до 50 моль.

Кроме того, для облегчения разделения двухфазной смеси из вышеупомянутой реакционной смеси к соединениям формул III, IV и V можно добавить такие органические растворители, как например, гептан, циклогексан, диметилциклогексан, бутилацетат, амилацетат, диоксан, анизол или амиловый спирт. Однако предпочтительно не использовать дополнительный растворитель.

Желательно, чтобы добавленный растворитель был нерастворим либо слабо растворим в воде. Количество используемого растворителя может широко варьироваться и легко может быть определено специалистом.

Далее добавляется алкилирующее вещество. Например для метилирования 100 моль 3-алкилксантина требуется от 102 до 150 моль метилхлорида, предпочтительно от 105 до 140 моль и особенно от 108 до 120 моль; либо от 102 до 150 моль диметилсульфата, предпочтительно от 105 до 130 моль и особенно от 110 до 120 моль.

Температура реакции может изменяться в широком интервале. В общем случае она составляет от -10 до $+140^\circ\text{C}$, предпочтительно от 40 до 110°C . В процессе алкилирования с использованием метилхлорида дополнительное давление в реакторе составляет максимум 5 бар, так чтобы реакцию можно было осуществить в обычном оборудовании для химических реакций.

Время реакции в общем случае составляет 1-4 ч.

В реакции алкилирования с использованием диметилсульфата метилсерная кислота, которая образуется во время реакции, нейтрализуется путем медленной добавки гидроксида щелочного металла, карбоната щелочного металла, гидроксида

щелочно-земельного металла или карбоната щелочно-земельного металла.

После того, как время реакции истекло, фазы двухфазной смеси отделяются друг от друга. Затем гидроксид щелочного металла и/или гидроксид щелочно-земельного металла и/или карбонат щелочного металла постепенно добавляется к 3,7-диалкилксантину формулы I, выделившемуся в виде хлопьев, пока не образуется эмульсия. Для этой цели требуется как правило приблизительно от 80 до 120 молей для вышеуказанного объема загрузки.

Теперь фазы двухфазной смеси разделяются друг от друга обычными методами. Органическая фаза, в которой главным образом присутствуют соединения формулы III и/или IV, а также в соответствующих случаях и формулы V, может снова использоваться для реакции алкилирования либо непосредственно, либо после промывки водой. Водная фаза, которая теперь содержит 3,7-диалкилксатин в виде соли, а также примеси, смешивается со вспомогательными фильтрующими веществами на основе целлюлозы или кремнезема, либо активированным углем, и фильтруется. Фильтрат подогревается и затем быстро добавляется минеральная кислота пока pH не станет благоприятным для удаления побочных продуктов и при котором осаждается чистый 3,7-диалкилксантин. Можно привести следующие примеры таких минеральных кислот: соляная кислота, серная кислота или азотная кислота. Можно также использовать угольную кислоту.

Температура, при которой происходит осаждение в общем случае составляет приблизительно от 50 до 110°C, предпочтительно 75–105°C, особенно 85–95°C. После осаждения pH раствора в общем случае равно от 7 до 10.

Минеральной кислоты в общем случае необходимо от 88 до 110 моль.

Затем сухое вещество выделяется с помощью фильтрации с отсасыванием и

промывается водой для удаления побочных продуктов.

Пример 1. 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, 20 г бикарбоната натрия и 200 г метилтриоктиламмонийхлорида загружаются в реактор. После жесткой герметизации реактора приблизительно при 50°C пропускается 135 г метилхлорида. Далее реакцию продолжают приблизительно при 110°C, пока не спадет внутреннее давление. Реактор охлаждается приблизительно до 60°C и быстро откачивается. Затем добавляется 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, и далее отделяется органическая фаза, которая затем промывается 100 мл воды. Рекуперированный таким образом метилтриоктиламмонийхлорид можно использовать снова для следующего метилирования. В водную фазу добавляется активированный уголь, и этот раствор фильтруется. Затем теобромин осаждается при 85–90°C с помощью покапельного добавления в общей сложности 252 г 37% соляной кислоты. После охлаждения теобромин отфильтровывается с отсасыванием и затем промывается водой. После высушивания до постоянного веса было получено 367 г теобромин с содержанием 99,5% (ВЭЖХ) и точкой плавления от 350,5 до 351°C. Это составляет 84,5% от теоретического значения на основе исходного продукта – 3-метилксантина.

ВЭЖХ-определение.

Приготовление образца

50 г теобромин (образец) суспендируется в 90 мл воды, и 1 мл 1 М раствора гидроксида натрия добавляется; образец растворяется, и раствор получается прозрачным.

Затем образец подкисляется с помощью 2 мл 1 М уксусной кислоты. Затем водой объем раствора доводится до 100 мл в мерной колбе.

Растворы для сравнения: 1 мг кофеина, 3-метилксантина и теофиллина растворяются как описано выше.

Условия анализа	
Вводимое количество	10 мкл
Колонка	RP 8, 250-4, 10 мкм* "Лихросорб" (фирмы "Е. Мерк", Дармштадт, Германия),
Скорость потока	1 мл/мин
Подвижная фаза	80 об.% 0,1 %-ного раствора KH_2PO_4 20 об.% метанола
Обнаружение	УФ-детектор 273 нм
Время перегонки	20 мин
Время удержания	3-метилксантин 4,05 мин; теобромин 5,47 мин; кофеин 11,15 мин

Определение точки плавления.

Точки плавления определялись при помощи дифференциального термического анализа с использованием системы "Меттлер TA3000".

Пример 2. 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, 20 г дикарбоната натрия и 200 г метилтриоктиламмонийхлорида и 100 г диэтиленгликольдибутилэфира загружаются в реактор. После тщательной герметизации реактора примерно при 50°C внутрь пропускается 134 г метилхлорида. Далее, реакцию продолжают примерно при 90°C пока не упадет внутреннее давление. Реактор охлаждается примерно до 50°C и быстро откачивается. Затем добавляется 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, и после этого отделяется органическая фаза. Затем она промывается 100 мл воды. Рекуперированные таким образом метилтриоктиламмонийхлорид и диэтиленгликольдибутилэфир можно снова использовать для следующего метилирования. К водной фазе добавляется активированный уголь, и раствор фильтруется. Далее, теобромин осаждается при 85–95°C при помощи по капельного добавления в общей сложности 252 г 37%-ной соляной кислоты. После охлаждения теобромин отфильтровывается с отсасыванием и затем промывается водой. После сушки до постоянного веса было получено 376 г теобромина с содержанием 99,5% (ВЭЖХ). Этот состав

на основе исходного продукта – 3-метилксантина.

Пример 3. 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 294 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, 200 г метилтриоктиламмонийхлорида и 100 г триэтиленгликольдибутилэфира загружаются в мешалочный аппарат. Примерно при 50–60°C по каплям добавляется диметилсульфат. Под конец этого добавления в реакционную смесь дополнительно по каплям добавляется 16 г 33%-ного раствора гидроксида натрия. Далее, реакцию продолжают примерно при 60°C. Смесь охлаждают, и затем добавляют 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия. После этого отделяется органическая фаза, которая затем промывается 100 мл воды. Рекуперированные таким образом метилтриоктиламмонийхлорид и триэтиленгликольдибутилэфир можно использовать снова для следующего метилирования. Водяная фаза смешивается с активированным углем и фильтруется. Далее, теобромин осаждается при 85–90°C при помощи по капельного добавления в общей сложности 250 г 37% соляной кислоты. После охлаждения теобромин отфильтровывается с отсасыванием и затем промывается водой. После сушки до постоянного веса было получено 361 г теобромина с содержанием 99,5% (ВЭЖХ). Этот состав

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Куль

Замовлення 515

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112