

(19)



(10) **LT 3772 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3772**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 473/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP1463**

C07D 473/06

C07D 473/08

C07D 473/10

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4894528, 1991 02 14**

(31, 32, 33) Prioritetas: **40 04 618.4, 1990 02 15, DE**

(72) Išradėjas:

Rudolf Knieps, DE
Ottmar Jaenicke, DE
Walter Schoenfeld, DE

(73) Patento savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

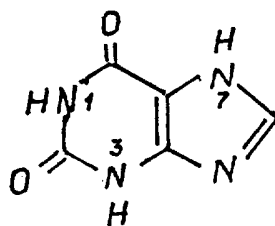
Ksantinių, kuriose beveik nėra fluorescuojančių priemaišų, gavimo būdas

(57) Referatas:

Ksantinių gavimo būdas, panaudojant ksantinių, kurių molekulėje yra bent vienas nepakeistas N-atomas, nusodinimą iš vandeninių šarmo tirpalų su CO₂. Būdas įgalina pagerinti produkto kokybę ir padidinti norimo produkto išėigą, sumažinant valymo nuostolius.

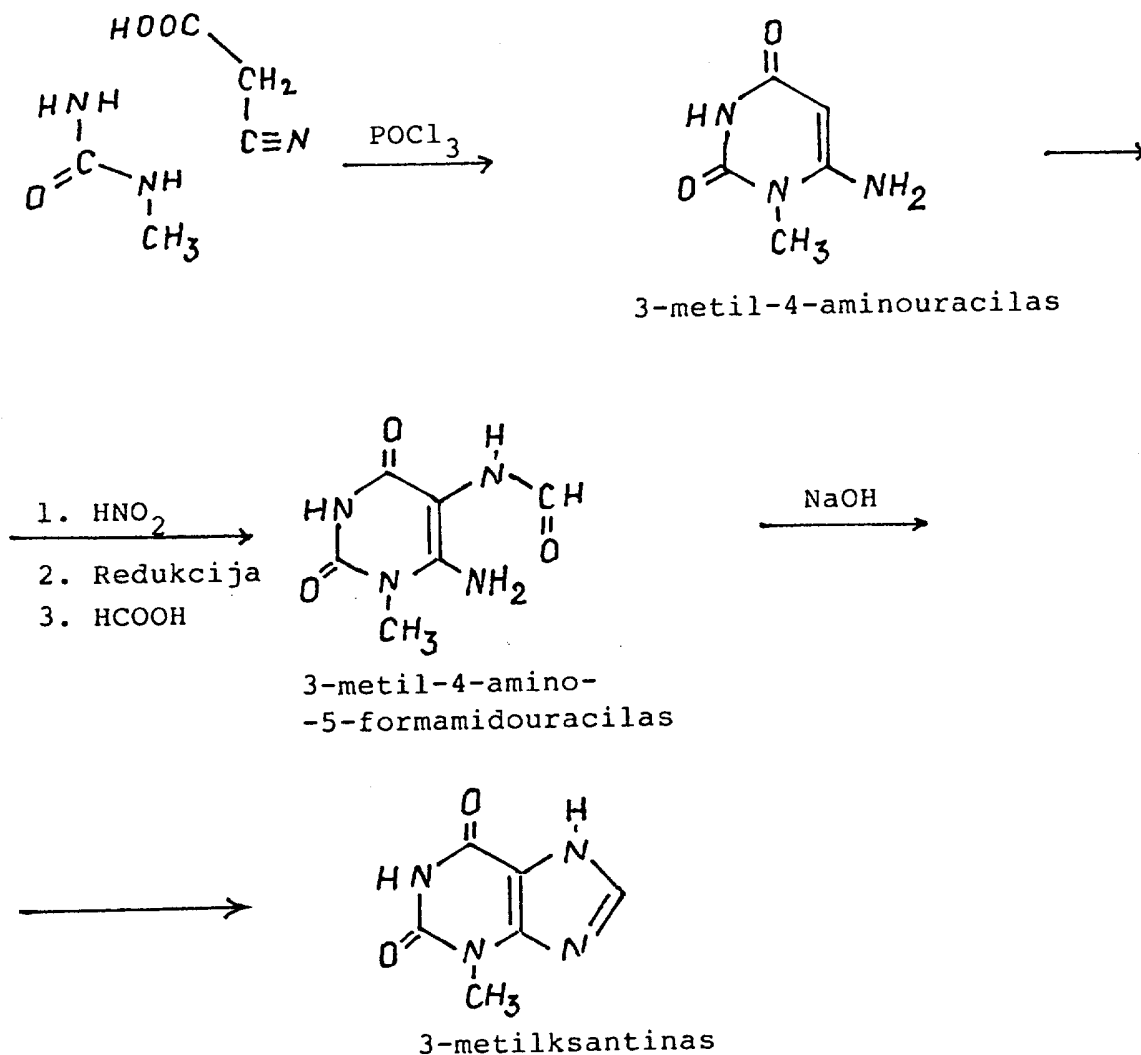
Išradimas skirtas ksantinų, turinčių bent vieną nepakeistą N-atomą, kuriuose beveik nėra fluorescuojančių priemaišų, gavi-
mui.

Ksantino "pagrindas" - tai junginys, kurio formulė:



Nepakeisti ir pakeisti ksantinais dažniausiai yra pradiniai
arba tarpiniai produktai vaistinių medžiagų sintezėje; įvairūs
pakeisti ksantinais yra vertingos aktyvios vaistinės medžiagos.
Tokia žinoma aktyvi vaistinė medžiaga yra, pavyzdžiui, pentoksi-
filinas /1-(5-oksoheksil)-3,7-dimetilksantinas/, kuris yra įvai-
rių vaistinių preparatų, skirtų kraujotakos sutrikimams gydyti,
aktyvusis pagrindas. Vaistinė medžiaga, į kurią įeina pentoksi-
filinas, skirta kraujotakos sutrikimų gydymui, yra, pavyzdžiui,
firmos Albert-Roussell Pharma GmbH, Wiesbaden (BRD) produktas [®]
trentalia.

Tinkamiausia ksantino žiedo sistemos sintezė yra taip vadinama "modifikuota kekinė sintezė" (Ulmano techninės chemijos enciklopedija, 4 leid., 19 t. (1980) 579 p.). Sintezė vykdoma išeinant iš šlapalo arba šlapalo darinių ir cianacto rūgšties. 3-Metilksantino gavimas gali būti atvaizduotas tokia schema:



Šioje sintezėje, tikriausiai paskutinėje stadijoje (šarmi-
nės ciklizacijos reakcija), susidaro dalinai intensyviai fluo-
rescuojantys pašaliniai produktai, kurie stipriai sukimba su
ksantinais, nusodinant juos iš šarminio tirpalo, ir šiuos paša-
linius produktus galima atskirti tik daug kartų nusodinant arba

perkristalinant, o tai susiję su išeigos nuostoliais. Iš šarminio tirpalo ksantinas paprastai nusodinamas neorganine arba organine rūgštimi, tokia kaip, pvz., sieros, druskos arba acto rūgštis.

Buvo mėginta išvengti užteršimo pašaliniais fluorescuojančiais produktais, šarminės ciklizacijos reakcijos eigoje pridant formaldehido (publikuota Vokietijos paraiška A 21 220). Bet ir šiame būde visada reikia bent vieną kartą perkristalinti (žr. publikuotos Vokietijos paraiškos A 21 220 2 stulpelį, 17/18 eilutę).

Šio išradimo tikslas yra pageidaujamo produkto kokybės pagerinimas ir išeigos padidinimas. Tikslas pasiekiamas būdu, kurio esmė ta, kad ksantinai, kurių molekulėje yra dar bent vienas nepakeistas N-atomas, nusodinami iš vandeninio šarmo tirpalo anglies dioksidu.

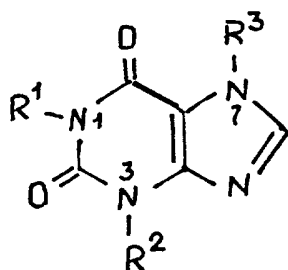
Nusodinti anglies dioksidu galima tiesiogiai, pasibaigus atitinkamo diaminouracilo darinio šarminės ciklizacijos reakcijai, kurioje susidaro ksantino žiedo tiltelis. Jeigu turimas kitu būdu gautas fluorescuojantis ksantinas, tai jį galima ištirpinti vandeniniame šarmo tirpale ir vėl jį nusodinti CO_2 . Ksantinuose, nusodintuose iš vandeninio šarmo tirpalo, panaudojant CO_2 , nėra arba beveik nėra fluorescuojančių pašalinių produktų.

Šiame išradime aprašomas nusodinimo efektas, matyt, yra tas, kad nusodinimas CO_2 yra švelnesnis ir lengviau kontroliuojamas, negu iki šiol naudotas šiam tikslui nusodinimo organinėmis arba neorganinėmis rūgštimis būdas. Dėl to susidaro vienesni ir geriau susiformavę kristalai, į kuriuos neįsiterpia arba beveik neįsiterpia priemaišos.

Apart produkto kokybės pagerėjimo ir išeigos nuostolių sumažėjimo, išradime siūlomas metodas turi ir ekologinių privalumų, kadangi likusiuose po nusodinimo tirpaluose vietoj sulfatų, chloridų arba acetatų yra karbonatai; be to, kadangi susidaro daug geresni kristalai, galima nenaudoti tirpiklio, paprastai reikalingo vandeniui pašalinti iš nufiltruoto arba nucentrifuguoto ksantino darinio produkto.

Išradime siūlomas būdas iš esmės tinka visiems ksantinams, kurių molekulėje yra dar bent vienas nepakeistas N-atomas; tai reiškia, kad dėka N-rūgštinio vandenilio, silpnai rūgštūs junginiai ištirpsta vandeninio šarmo aplinkoje (NH_4OH , LiOH , NaOH ir kt), susidarant atitinkamoms druskoms. Vandeninio šarmo aplinkos pH yra 10.

Tinkamiausi ksantinai, kurių molekulėje yra bent vienas nepakeistas N-atomas, yra tokie junginiai, kurių formulė I:



(I),

kurioje R^1 , R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -alkilas, geriausia H arba CH_3 , kur bent viena iš 3-jų liekanų turi būti H.

Šis būdas ypač tinka ksantinams, tokiems kaip 3-metilksantinas (I formulės junginys, kuriame $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ ir $\text{R}^2 = \text{CH}_3$), 1,3-dimetilksantinas (I formulės junginys, kuriame $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ ir $\text{R}^3 = \text{H}$; teofilinas) ir 3,7-dimetilksantinas (I formulės junginys, kuriame $\text{R}^1 = \text{H}$ ir $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; teobrominas).

Vandeninėje šarmų terpėje galima praktiškai neribojant ištirpinti ksantiną iki prisotinimo ribos. Po to, norint nusodinti ksantiną, šis tirpalas veikiamas CO_2 . Tai galima atlikti, prileidus CO_2 į indą su maišikliu, dalinai užpildytą vandeninio šarminio ksantino tirpalu, ir energingai maišant. Galima taip pat maišyti dujomis, arba tirpalą arba suspensiją maišyti siurbliu, pvz., vandens srovės siurbliu ir taip pasiekti intensyvių maišymų tarp skysčio ir maišomų dujų.

Be to, tikslinga leisti CO_2 per reguliuojamą vožtuvą, kad būtų galima optimaliai reguliuoti kristalų susidarymo greitį, kontroliuojant CO_2 sugėrimą.

Galutinę pH reikšmę, reikalingą pilnam nusodinimui, geriausia nustatyti slėgio regulatoriumi ir kontroliuoti pH-elektrodu. Nurodyta galutinė pH reikšmė yra dar šarminiame intervale (apytikriai tarp 7 ir 9,5) ir nedaug kinta šio intervalo ribose priklausomai nuo atitinkamo ksantino. Pavyzdžiui, tam kad pilnai nusėstų 3-metilksantinas, galutinė pH reikšmė turi būti apie 7,5-8,5, o 1,3-dimetilksantino (teofilino) ir 3,7-dimetilksantino (teobromino) atveju - apie 8,8-9,2. Atitinkamą pH reikšmę galima lengvai nustatyti paprastu būdu. Galutinę pH reikšmę geriausia nustatyti pagal CO_2 slėgį. Kaip taisyklė tinkamiausias diferencialinis CO_2 slėgis yra apie 0,5 - 6,0 barų.

Kad optimaliausiai susidarytų kristalai, geriausia nusodinti aukštesnėje temperatūroje; geriausias temperatūrų intervalas yra nuo 80 iki 110 °C, atskirais atvejais - 90-100 °C intervalas.

Pabaigus nusodinimą, produktas atskiriamas nuo skystos fazės (pvz. filtruojant arba centrifūguojant) ir dar perplaunamas vandeniui. Po šių procedūrų produktas praktiškai ne fluorescuoja.

Nusodinimo būdą pagal šį išradimą smulkiau iliustruoja to-

liau duodami pavyzdžiai.

1 p a v y z d y s

500 g nevalyto 3,7-dimetilksantino, turinčio 97 % grynos medžiagos, suspenduojama 3000 ml vandens ir ištirpinama, pridėjus 114 g šarmo 100 °C temperatūroje. Praleidžiama apie 130 g anglies dvideginio, esant nuo 1,0 iki 1,5 barų slėgiui per 2 valandas, energingai maišant tirpalą. Pabaigus nusodinimą, suspensijos pH nustatomas nuo 8,8 iki 9,2 CO₂ slėgio pagalba. Suspensija atvėsinama iki 40 °C ir filtruojant atskiriamas iškrištęs į nuosėdas 3,7-dimetilksantinas.

Išeiga: 95 % nuo teorinio kiekio; medžiagos grynumas - 99,9%.

2 p a v y z d y s

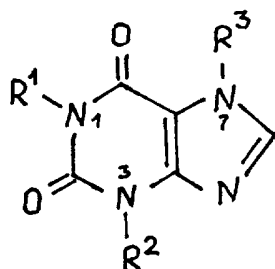
650 kg nevalyto 3-metilksantino natrio druskos ištirpinama 4200 kg vandens, pašildoma iki 100 °C ir per 4 valandas į katilą suleidžiama apie 310 kg anglies dvideginio. Autoklavoje esantis mišinys cirkuliuojamas, panaudojant siurbli, ir autoklavos dujiniame skyriuje intensyviai maišoma, panaudojant anglies dvideginį. Diferencialinis CO₂ slėgis autoklavoje lėtai didinamas per 2 valandas nuo 0 iki 4 barų ir reguliuojamas pagal CO₂ kiekį. Ataušinus iki 45 °C, 3-metilksantinas atskiriamas centrifūguojant.

Išeiga: 610 kg 3-metilksantino (94 % teorinio kiekio). Fluorescencijos intensyvumas 100 kartų mažesnis, negu 3-metilksantino, nusodinto tomis pačiomis sąlygomis sieros rūgštimi.

Išradimo apibrėžtis

1. Ksantinių gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad norimo ksantino produkto, kurio molekulėje yra bent vienas nepakeistas N-atomas, kokybės ir išeigos pagerinimui, jį nusodina iš vandeninio šarmo tirpalo, panaudojant CO_2 .

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip ksantinai, kurių molekulėje yra bent vienas nepakeistas N-atomas, naudojami ksantinai, kurių formulė I:



(I),

kurioje R^1 , R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba (C_1-C_6) -alkilas, geriausia H arba CH_3 , kur bent vienas iš 3-jų liekanų turi būti H.

3. Būdas pagal 1 arba 2 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nusodina 3-metilksantiną, 1,3-dimetilksantiną arba 3,7-dimetilksantiną.

4. Būdas pagal 1-3 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nusodinimui nustato pH galutinę reikšmę nuo 7 iki 9,5.

5. Būdas pagal 1-4 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nusodina esant diferencialiniam CO_2 slėgiui nuo 0,5 iki 6 barų.

6. Būdas pagal 1-5 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nusodina 80-110 °C temperatūrų intervale, geriausia 90-100 °C temperatūrų intervale.