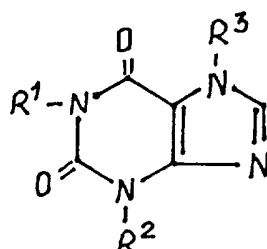


- (11) Patent numeris: **3869** (51) Int. Cl.⁵: **C07D 473/04**
A61K 31/52
- (21) Paraiškos numeris: **IP1467** **C07D 473/06**
C07D 473/08
C07D 473/10
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**
- (60) SU duomenys: **PCT/EP 86/00401, 1986 07 08**
SU 4355018, 1988 01 18
- (31, 32, 33) Prioritetas: **35 25 801.2, 1985 07 19, DE**
- (72) Išradėjas:
Ulrich Gebert, DE
Ismahan Okyayuz-Baklouti, DE
Werner Thorwart, DE
- (73) Patent 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:
Tretiniai hidroksialkilksantinai, jų gavimo būdas ir farmacinė pozicijos, į kurias įeina šie junginiai

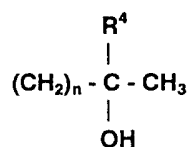
- (57) Referatas:

Tretiniai oksialkilksantinai, kurių bendra formulė I:



(I),

kurioje bent viena iš R^1 ir R^3 liekanų yra tretinė oksialkilo grupė, kurios formulė:



kurioje R^4 yra alkilo grupė, turinti iki 3 anglies atomų, o n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, o kitos R^1 arba R^3 liekanos yra vandenilis arba alifatinio angliavandenilio liekana, turinti iki 6 anglies atomų, kurios anglies atomų grandinę nutraukia deguonies atomai (1 arba 2), arba joje gali būti oksogrupė, arba viena arba dvi hidroksilo grupės, o R^2 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, gali būti panaudojami vaistiniuose preparatuose, skirtuose periferinės arba galvos smegenų kraujotakos sutrikimų, periferinių arterijų užsikimšimo, bei raumenų energetinės medžiagų apykaitos sutrikimų gydymui.

Šis išradimas priskiriamas naujiems ksantino dariniams, kuriuose yra bent viena tretinė oksialkilo grupė 1-je arba 7-je padėtyje, jų gavimo būdui ir šių junginių, kaip veikliosios medžiagos, panaudojimui vaistiniuose preparatuose, kurie ypač tinka periferinės ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimams gydyti.

Yra žinomi kraujotaką skatinantys 1-okisialkil-3,7-dialkil- ir 7-okisialkil-1,3-dialkilksantinai arba 1-okisialkil-3,7-dialkil- ir 7-okisialkil-1,3-dialkilksantinai su antrinio alkoholio grupe. Šių junginių grupėje kraujotakos vaistas pentoksifilinas - 3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)-ksantinas - įgavo didelę terapinę reikšmę medikamentiškai gydant tiek galvos smegenų, tiek ir periferinės kraujotakos sutrikimus. Dabartiniu metu šis junginys, kaip naujos kartos kraujagysles plečiantis medikamentas (Schweiz. med. Wschz., III (1981) p.637-640), daugelyje šalių užima tvirtą vietą, pavyzdžiui, tarp vaistų, taikomų gydant pe-

riferinių arterijų užsikimšimą, o kai kuriose šalyse jis sėkmingai taikomas ir gydant galvos smegenų kraujotakos nepakankamumą.

Tačiau gerai kliniškai ištirtą šio preparato veikimą lydi trūkumas, susijęs su tuo, kad tiek pati veiklioji medžiaga, tiek ir jos pirmasis, taip pat farmakologiškai aktyvus metabolitas - 1-(5-oksiheksil)-3,7-dimetilksantinas - labai greitai ir pilnai biotransformuojasi žmogaus ir gyvūnų organizme; ši biotransformacija vyksta beveik išimtinai dėl šoninės grandinės okso- arba oksiheksilo fermentinės oksidacijos ir yra susijusi su aiškiai išreikštu "pirmojo perėjimo per kepenis" efektu. Tai reiškia, kad visų pirma oralinio vaistų vartojimo atveju žymi priimtose dozės dalis po absorbcijos iš skrandžio-žarnyno trakto ir pernešimo per vartų veną į kepenis, svarbiausią svetimų medžiagų nufiltravimo organą, jau per pirmąjį perėjimą per kepenis metabolizuojama, veikiant fermentui, kuris susilpnina vaisto poveikį, ir todėl, nežiūrint pilnos absorbcijos, sisteminę, didžiąją kraujotaką nepakitusi pasiekia tik tam tikra vaisto dalis. Taigi, šis "pirmojo perėjimo" efektas, dar vadinamas "priešsisteminio pašalinimu" sumažina sistemoje nepakitusios veikliosios medžiagos kiekį. Tačiau tikrasis aiškiai išreikšto "pirmojo perėjimo" trūkumas yra ne tiek tas, kad oralinė dozė pakeliui į sisteminę kraujotaką sumažėja, bet labiau tas, kad reguliuojant šį procesą, pasireiškia jo didelis individualus nestabilumas (Schweiz. med. Wschz., 110 (1980), p.354-362), o tai apsunkina būtiną dozavimo schemą ir žinoma neigiamai veikia gydymo sėkmę.

Tokia nepatenkinama situacija apsprendžia suprantamą klini-
cistų norą ir intensyvius farmakologinius tyrimus, nukreiptus į
paieškas naujų ksantino darinių, kurie turėdami taip pat gerą ar-
ba, gal būt, dar geresnį farmakologinį veikimą ir tokį patį puikų

tolerantiškumą, turėtų žymiai didesnę metabolinę stabilumą, t.y. nežymų arba ir visai ignoruojamą "pirmojo perėjimo" efektą, ir tuo pačiu galėtų žymiai pagerinti terapinį saugumą, susijusį su aukščiau minėta dozavimo problema. Panašūs preparatai būtų tikras pasiekimas periferinės ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų, kurie pramoniniu požiūriu išsivysčiusiose šalyse priskiriami prie dažniausiai pasitaikančių susirgimų ir mirties priežasčių, medikamentinėje terapijoje.

Netikėtai buvo rasta, kad iki šiol netyrinėtas antrinės oksialkilo grupės išsišakojimas prie anglies atomo, sujungto su hidroksilo grupe, nepriklausomai nuo tos liekanos padėties ksantino skelete (1-je ir/arba 7-je padėtyje) duoda junginį, kurio oksialkilo šoninė grandinė dabar turi tretinio alkoholio struktūrą, kuri yra stabili mikrosominės, pasižyminčios mišria funkcija kepenų oksidazės atžvilgiu, ir tuo pačiu tenkina kitus aukščiau minėtus reikalavimus.

Iš to, kas pasakyta, seka, kad šio išradimo objektas yra tretiniai oksialkilksantinai, kurių bendra formulė I:



kurioje bent viena iš R^1 arba R^3 liekanų yra šakota oksialkilo grupė, kurios formulė Ia:



turinti tretinę alkoholio grupę, kurioje R^4 yra alkilo grupė,

turinti 1-3 anglies atomus, o n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, ir atitinkamu atveju, esančios kitos R^1 ir R^3 liekanos yra vandenilis arba alifatinio angliavandenilio liekana R^5 , turinti iki 6 anglies atomų, kurios anglies atomų grandinę nutraukia deguonies atomai, kurių gali būti iki 2, arba kuri gali būti pakeista oksogrupe, arba hidroksilo grupėmis, kurių gali būti iki 2, o R^2 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus.

Šiuo atveju tinkamesni yra tokie I formulės junginiai, kuriuose R^2 yra metilo arba etilo grupės. Lygiai taip pat tinkamesni yra tokie I formulės junginiai, kuriuose tik viena iš dviejų R^1 arba R^3 liekanų yra aukščiau minėta tretinė oksialkilo grupė. Be to, tinkamesni yra tokie junginiai, kuriuose R^4 yra metilo grupė, o n yra sveikas skaičius nuo 3 iki 5; taigi, tretinė oksialkilo liekana Ia yra $/(ω-1)$ -oksi- $(ω-1)$ -metil/-pentilas, -heksilas arba -heptilas, ypatingai tokios, kuriose R^2 yra metilas arba etilas. Be to, reikia ypatingai pažymėti tokius I formulės junginius, kuriuose R^1 yra tretinė oksialkilo grupė, o R^3 yra alkilas, oksialkilas arba alkoksialkilas, turintis 1-4 anglies atomus, kaip pavyzdžiui, 7-etoksimetil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas.

Tinkamos R^5 liekanos 7 padėtyje arba R^3 yra, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, pentilas ir heksilas, jų oksii- ir okso-dariniai, kuriuose oksii- arba oksogrupė atskirta nuo azoto atomo mažiausiai dviem anglies atomais, pavyzdžiui, oksietilas, 2- ir 3-oksipropilai, 2,3-dioksipropilas, 2-, 3- ir 4-oksibutilai, 2-oksi-2-metilpropilas, 3,4-dioksibutilas, 4,5- arba atitinkamai 3,4-dioksipentilas, 5,6- arba atitinkamai 4,5-dioksiheksilas, 4-oksipentilas, 5-oksiheksilas,

LT 3869 B

2-oksopropilas, 3-oksobutilas, 4-oksopentilas ir 5-oksoheksilas, o taip pat alkoksialkil- ir alkoksialkoksialkilo grupės, kaip pavyzdžiui, metoksimetilas, -etilas ir -propilas, etoksimetilas, -etilas ir -propilas, propoksimetilas ir -etilas, metoksietoksimetilas ir -etilas ir etoksietoksimetilas ir -etilas.

Toliau pagal šį išradimą yra siūlomas naujų tretinių oksialkilksantinių gavimo būdas.

Viena iš šio išradimo realizavimo formų yra, pavyzdžiui, tai, kad:

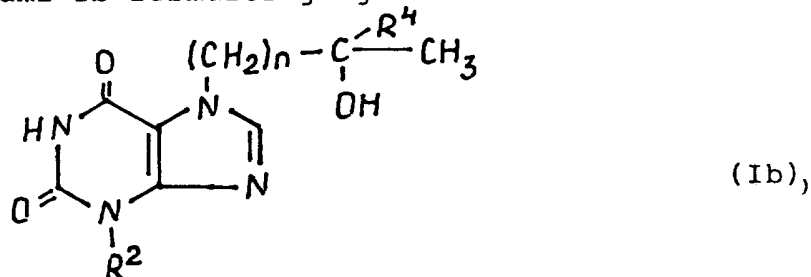
a) 3-alkilksantinai, kurių formulė II:



kurioje R^2 yra alkilas, turintis iki 4 anglies atomų, veikiant alkilinančiu agentu, kurio formulė III:



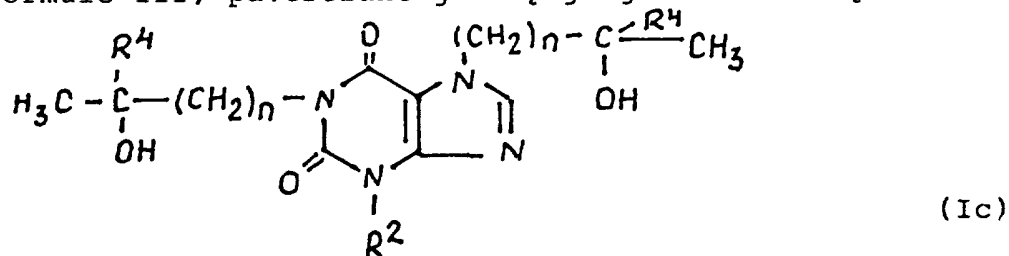
kurioje X yra halogenas, geriausia chloras, bromas arba jodas, arba sulforūgšties esterio grupė, arba fosforo rūgšties esterio grupė, o R^4 ir n turi aukščiau duotas reikšmes, paverčiami Ib formulės junginiais:



kuriuose yra tretinė oksialkilo grupė R^3 padėtyje ir vandenilis R^1 padėtyje,

ir šie junginiai

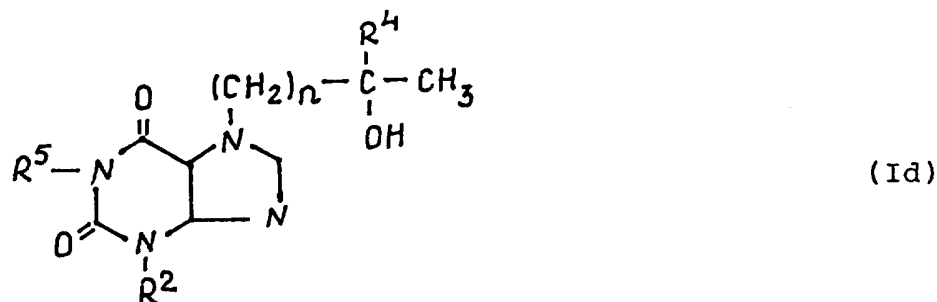
a_1) alkilunami tuo pačiu arba kitu alkilinančiu agentu, kurio formulė III, paverčiant juos į junginius, kurių formulė Ic:



su dviem vienodomis arba skirtingomis tretinėmis oksialkilo grupėmis R^1 ir R^3 padėtyse

arba

a_2) veikiami junginiais, kurių formulė R^5-X (IV), kurioje X turi tas pačias reikšmes, kaip ir III formulėje, R^5 reikšmės buvo nurodytos aukščiau, ir gaunami junginiai, kurių formulė Id:



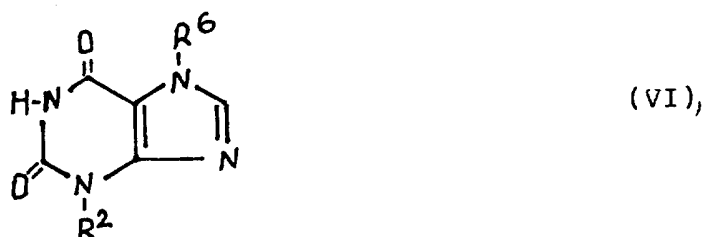
be to, visais atvejais tikslinga dirbti, panaudojant bazinį agentą arba naudoti ksantinių druskas.

Kita šio išradimo realizavimo forma (b) yra tai, kad 1,3-dialkilinti ksantintai, kurių formulė V:



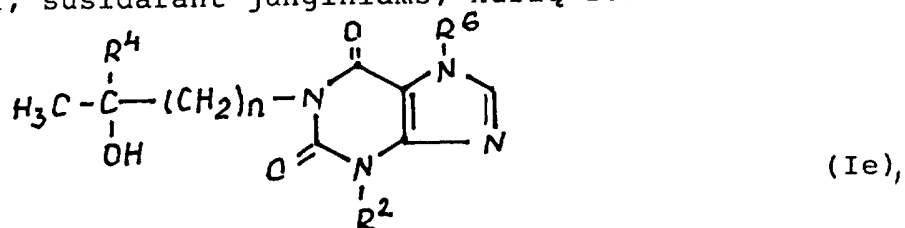
panaudojant vienos stadijos mainų reakciją 7-je padėtyje paveikus III formulės junginiu, esant bazei arba ksantino darinio druskai, paverčiami junginiais, kurių formulė Id.

Dar kita šio išradimo realizavimo forma (c) yra tai, kad 3-alkilksantinai, kurių formulė II, taip pat esant šarminiam agentui arba ksantino druskai, iš pradžių veikiami junginiu, kurio formulė R^6-X (IVa), susidarant 3,7-dipakeistiems ksantinams, kurių formulė VI:



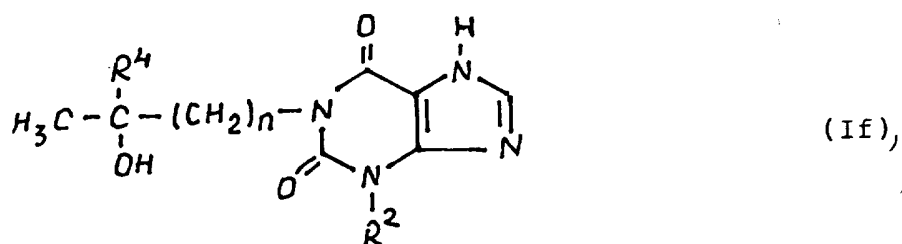
kur R^6 turi tokias pačias reikšmes, kaip ir R^5 , arba yra benzilas arba difenilmetilas,

o po to taip pat geriausia esant šarminiam agentui arba junginio druskai, panaudojant III formulės junginį, įvedamas pakaitas į 1-ą padėtį, susidarant junginiams, kurių formulė Ie:



kurioje R^6 yra benzilo arba difenilmetilo grupė arba alkoksimetilo arba alkoksialkoksimetilo liekana,

ir šie junginiai -redukcinėse arba hidrolitinėse sąlygose - paverčiami junginiais, kurių formulė If:



kurie paskui, jeigu reikia, veikiant III arba IV formulės junginiais, paverčiami į Ic arba Ie junginius.

Dar viena šio išradimo realizavimo forma (d) yra tai, kad Id arba Ie formulės junginiai, kuriuose R^5 arba atitinkamai R^6 yra oksoalkilo liekana, redukuojami įprastais ketogrupių reduktoriais, paverčiant juos atitinkamais šiame išradime aprašomais oksialkilintais ksantinais.

3-alkil- arba 1,3-dialkilksantiniai, kurių formulės II ir V, ir "alkilinio agentai", kurių formulės III, IV ir IVa, naudojami kaip tarpinės medžiagos, didžiąja dalimi yra žinomi ir nesunkiai gali būti gauti pagal literatūroje aprašytas metodikas. Tretiniai alkoholiai, kurių formulė III, gali būti gauti, pavyzdžiui, panaudojant metaloorganinę sintezę, kurioje erdviškai laisvi halogenketonai, kurių formulė $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{CH}_3$ (VIIa), redukuojami taip vadinamoje karbonilo grupės redukcinio alkilinio reakcijoje metalalkilo junginiais $R^4-\text{M}$, kur M yra metalas, geriausia magnis, cinkas arba litis, paverčiant tam tikru atveju arba alkilmagnio halogenidais $R^4-\text{MgHal}$ (Grinjaro junginiai) arba alkililio junginiais $R^4-\text{Li}$ įprastomis sąlygomis (žr., pavyzdžiui, Houben-Weyl, Bd. VI/Ia, Teil 2(1980), S.928-940, ypač S.1021 ir tolimesnius, ir 1104-1112). Halogenketonų, kurių formulė $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-R^4$ (VIIb) panaši sąveika su metilmagnio halogenidais arba metililio taip pat duoda reikiamus junginius.

Taip pat oksiketonai, atitinkantys VIIa ir VIIb formules, gali būti paversti - tiesiogiai arba panaudojant oksigrupės laikiną apsaugą acetilinant, pavyzdžiui, 5,6-dihidro-4H-piranu - tiesiogiai alkilmetalo junginiais ir įprastu būdu dioliais (žr. pavyzdžiui, Houben-Weyl, Bd.VI/Ia, Teil (1980), p.1113-1124), iš kurių pirminės hidroksilo grupės selektyvaus esterinimo reakcijoje

LT 3869 B

sulforūgštimi, jos halogenanhidridu arba fosforo rūgšties anhidridu, geriausia dalyvaujant šarminiam agentui, susidaro junginiai, kurių formulė III.

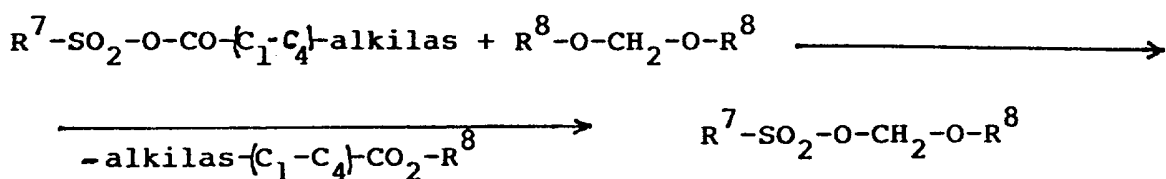
Kitos tretinių alkoholių darinių, kurių formulė III, gavimo galimybės yra ω -chlor-1-bromalkanų monometalinių darinių gavimas, t.y. pavertimas į ω -chloralkilmetalų junginius (Houben-Weyl, Bd.XIII/2 (1973) p.102 ir 319), o po to jų veikimas ketonais R^4 -CO-CH₃ (šiuo atveju reikia sumažinti pašalinio produkto iš susidarančių tarpinių alkanoatų dėl jų polinkio į ciklizaciją, šalinant metalų druskas, susidarymo laipsnį, panaudojant temperatūros reguliavimą duotose ribose); arba pradinėmis medžiagomis naudojami ω -halogen-1-alkanoliai, kurie, geriausia pavertus į tetrahidropiranol-2-o eterį arba taip pat atlikus su bet koku alkilmetalų junginiu oksigrupės alkanoloato pagaminimą ($MO-(CH_2)_n-Hal$), įprastu būdu paverčiami metalo junginiu (žr.,pvz., Houben-Weyl, Bd.XIII/2a (1973), p.113), po to su R^4 -CO-CH₃ formulės ketonais paverčiami į ankstesniame abzace minėtus diolius (Houben-Weyl, Bd. VI/Ia, Teil 2 (1980), p.1029), o po to selektyviai esterinama pirminė oksigrupė tinkamu sulforūgšties arba fosforo rūgšties dariniu.

Prieinamas III formulės junginių, kuriuose R^4 yra metilo grupė, gavimo būdas yra ω -halogenalkaninės rūgšties alkilo esterio ($Hal-(CH_2)_n-COO$ -alkilas) reakcija su dviem ekvivalentais metilmetalų junginio, kur esteris reaguoja su ketonu, susidarant tretiniam alkoholiui, ir įvedamos dvi metilo liekanos (Houben-Weyl, Bd.VI/a, Teil 2 (1980) p.1171-1174). Taip pat galima paversti dioliais ω -oksikarboninės rūgšties esterius (nenaudojant oksigrupės apsaugos, arba ją panaudojant), pavyzdžiui, tetrahidropiranol-2-eterio arba metoksimetilo eterio pavidalu, arba tam tikru

atveju, laktono arba ciklinio esterio pavidalu, veikiant metilmetalų junginiais (žr., pavyzdžiui, Houben-Weyl, Bd. VI/Ia, Teil 2 (1980) p.1174-1179), iš kurių vėl selektyvaus pirminės hidroksilo grupės esterinimo sulforūgšties halogenidais arba sulforūgšties, arba atitinkamai fosforo rūgšties, anhidridais metodu gali būti gaunami aktyvūs alkilavimo agentai, kurių formulė III.

Tinkami III formulės junginiai, kurie gali būti gauti anksčiau aprašytais metodais, yra $/(ω-1)$ -oksi- $(ω-1)$ -metil/-butil-, -pentil-, -heksil- ir -heptil-, $/(ω-2)$ -oksi- $(ω-2)$ -metil/-pentil-, -heksil-, -heptil- ir oktil-, o taip pat $/(ω-3)$ -oksi- $(ω-3)$ -metil/-heksil-, -heptil-, -oktil- ir -nonil-chloridai, -bromidai, -jodidai, -sulfonatai ir -fosfatai.

Tarp R^5-X (IV) arba atitinkamai R^6-X (IVa) formulių junginių, tinkančių R^5 įvesti į 1 arba 7 padėtis ir R^6 - į 7 padėtį, svarbūs yra alkoksometilo ir alkoksialkoksometilo dariniai dėl tam tikros specifikos, kadangi jų halogenidai, nors ir tinka kaip reagentai, tačiau jų pramoninis panaudojimas gali sukelti toksikologines problemas. Todėl šiuo specialiu atveju geriausia naudoti atitinkamus sulfonatus, kurie gali būti lengvai gaunami, pavyzdžiui, pasinaudojant aiškia ir vykstančia beveik pilnai alifatinių karboninių rūgščių ir alifatinių arba aromatinių sulforūgščių mišrių anhidridų (M.H. Karger ir kt. J. Org. Chem., 36, (1971) p.528-531) reakcija su formaldehido dialkilacetaliais arba -dialkoksiacetaliais (M.H. Karger ir kt. J. Amer. Chem. Soc., (1969) p.5663-5665):



Čia R^7 yra alifatinė liekana, pavyzdžiui, metilas, etilas arba trifluormetilas, arba aromatinė liekana, pavyzdžiui, fenilas, 4-tuolilas arba 4-bromfenilas, bet geriausia metilas arba 4-tuolilas, o R^8 yra alkilo arba alkoksialkilo grupė, į kurios reikšmes įeina ir R^5 arba atitinkamai R^6 .

Reakciją galima atlikti nenaudojant tirpiklio, arba naudojant inertinį reakcijos mišinio atžvilgiu, bevandenį aprotoninį tirpiklį, $-20 - +40$ °C temperatūrų, geriausia $0 - +20$ °C temperatūrų, intervale. Labai aktyvių, jautrių hidrolizei ir pašildymui tarpinių sulfonatų išskirti nereikia; juos geriausia naudoti tiesiogiai, kaip žaliavą ksantino NH grupės vandeniliui pakeisti, o pridėjus jų perteklių, galima sutaupyti šarminį kondensacijos agentą.

Mono- arba dipakeistų ksantino darinių, kurių formulės Ib, If, II, V ir VI, reakcija su atitinkamais alkilavimo agentais, kurių formulės III arba IV, arba atitinkamai IVa, atliekama paprastai inertiniame reakcijos mišinio atžvilgiu disperguojančiame agente arba tirpiklyje. Tokiais agentais pirmiausia reikia paminėti visus dipolinius aprotoninius tirpiklius, pavyzdžiui, formamidą, dimetilformamidą, dimetilacetamidą, N-metilpirolidoną, tetrametilšlapalą, heksametilfosforo rūgšties triamidą, dimetilsulfoksidą, acetoną arba butanoną; galima taip pat naudoti alkoholius, pavyzdžiui, metanolį, etilenglikolį ir jo mono- arba dialkileterius, kurių alkilo grupėse gali būti nuo 1 iki 4 anglies atomų, tačiau abu kartu jie turi turėti ne daugiau 5 anglies atomų; etanolį, propanolį, izopropanolį ir įvairius butanolis; angliavandenilius, pavyzdžiui, benzolą, toluolą arba ksiluolus; halogenintus angliavandenilius, pavyzdžiui, dichlormetaną arba chloroformą; piridiną, o taip pat aukščiau minėtų tirpiklių mišinius arba jų mišinius su vandeniu.

"Alkilinimo reakciją" geriausia atlikti, esant šarminiam kondensuojančiam agentui. Šiam tikslui tinka, pavyzdžiui, hidroksidai, karbonatai, hidridai, šarminių arba žemės šarminių metalų alkoholiatai ir organinės bazės, pavyzdžiui, trialkilaminai (pavyzdžiui, trietil- arba tributilaminas), ketvirtinio amonio arba fosfonio hidroksidas, arba susiūtos dervos su fiksuotomis, esant reikalui, pakeistomis amonio arba fosfonio grupėmis. Be to, alkilnimo reakcijoje galima naudoti ksantino darinius specialiai pagamintų druskų pavidalu, būtent šarminių, žemės šarminių metalų druskų pavidalu arba, jeigu pageidautina, galima naudoti šių junginių amonio arba fosfonio druskas. Mono- ir dipakeistus ksantino darinius taip pat galima lengvai alkilinti tiek esant aukščiau minėtiems neorganiniams kondensacijos agentams, tiek ir esant šiems dariniams jų šarminių arba žemės šarminių metalų druskų pavidalu, panaudojant taip vadintus fazinio pernešimo katalizatorius, pavyzdžiui, tretinius aminius, ketvirtines amonio arba fosfonio druskas arba taip pat kraun-eterius, geriausia dvifazinėje sistemoje, esant fazinio pernešimo katalizatoriui. Prie tinkamų fazinio pernešimo katalizatorių, kurie daugeliu atvejų gali būti gaminami pramoniniais kiekiais, tarp kitų priklauso tetra(C_1-C_4)alkil- ir metiltrioctilamonio ir -fosfonio druskos, metil-, miristil-, fenil- ir benzil-tri(C_1-C_4)alkil- ir cetiltrimetilamonio, o taip pat (C_4-C_{12})alkil- ir benzil-trifenilfosfonio druskos; kaip taisyklė, efektyvesni yra tie junginiai, kurie turi didesnę ir simetriškesnę katijoną.

R^5 ir R^6 liekanos Ia junginyje įvedamos pagal aukščiau aprašytą būdą bendru atveju, esant nuo $0^\circ C$ iki panaudotos reakcijos terpės virimo temperatūrai, geriausia $20 - 130^\circ C$ temperatūrų

intervale, atitinkamais atvejais esant sumažintam arba padidintam slėgiui, tačiau paprastai atmosferos slėgyje; reakcijos trukmė gali būti nuo mažiau negu 1 valandos iki kelių valandų.

Kad 3-alkilksantinai, kurių formulė II, būtų paversti į šio išradimo junginius, kurių formulė Ic, reikia, kad būtų įvestos dvi tretinės oksialkilo grupės. Čia gali būti prijungtos viena po kitos arba vienodos arba skirtingos grupės, arba taip pat dvi analogiškos oksialkilo grupės, neišskiriant tarpinių produktų vienos stadijos reakcijoje su ksantino skeletu.

Benzilo ir difenilmetilo grupių redukcinis atskėlimas nuo Ic formulės junginių, susidarant ksantino dariniams, kurių formulė I, kurie 7-je padėtyje turi vandenilį, pagal šį išradimą vykdomas įprastomis sąlygomis, kuris taikomas alkaloidų ir peptidų chemijoje, kur naudojamos šios apsauginės grupės, ir todėl yra plačiai žinomas. Šalia cheminės redukcijos metaliniu natriu skystame amoniake ypačingai benzilo dariniams (Houben-Weyl, Bd. XI/1 (1957), p. 974-975), geriausia abi minėtas aralkilo grupės galima atskelti katalitinės hidrogenolizės būdu, panaudojant tauriojo metalo katalizatorių (Houben-Weyl, Bd. XI/1 (1957), p. 962-971 ir Bd. IV/lc, Teil 1 (1980), p. 400-404). Šiuo atveju reakcijos terpė paprastai naudojamas žemesnysis alkoholis (tam tikrais atvejais pridedama skruzdžių rūgšties arba taip pat ir amoniako); aprotoninis tirpiklis, pavyzdžiui, dimetilformamidas ir ypatingais atvejais, acto rūgštis; galima naudoti ir šių tirpiklių mišinius su vandeniu. Tinkamais hidrinimo katalizatoriais yra visų pirma paladžio milteliai ir paladis ant aktyvuotos anglies arba bario sulfato; kiti taurieji metalai, pavyzdžiui, platina, rodis ir rutenis, kadangi tuo pačiu metu hidrinamas ir žiedas, turi tendenciją stimuliuoti pašalines reakcijas, ir todėl gali būti naudojami tik ri-

botais atvejais. Higrogenolizę tikslinga vykdyti 20-100 °C temperatūrų intervale atmosferos slėgyje arba geriau - esant šiek tiek padidintam slėgiui apytikriai iki 10 barų, o reakcijos trukmė, kaip taisyklė, yra nuo kelių minučių iki daugelio valandų.

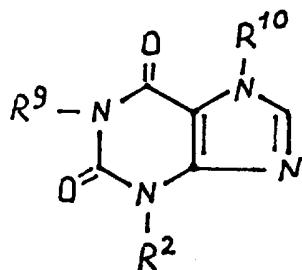
1,3,7-tripakeisti ksantinai, kurių formulė Ie, turintys alkoksietilo arba alkoksialkiloksietilo grupes 7-je padėtyje, yra O,N-acetaliai. Dėl šios priežasties pakaitai 7-je padėtyje gali būti atskelti įprastomis rūgštinės hidrolizės sąlygomis (žr. Houben-Weyl, Bd. VI/1 (1984), p.741-745), tokiu būdu gali susidaryti ir If formulės 7H-junginiai. Tinkamiausios hidrolitiškai atskeliamos liekanos yra, pavyzdžiui, metoksi-, etoksi- ir propoksietilgrupės, o taip pat metoksietoksi- ir etoksietoksietilgrupės. Reakciją geriausia atlikti, šildant mineralinėje rūgštyje, pavyzdžiui, druskos arba sieros, esant reikalui, pridėjus ledinės acto rūgšties, dioksano, tetrahidrofurano arba žemesniojo alkoholio, kurie pagerina ištirpimą. Kartais taip pat naudojama chloro rūgštis ir organinės rūgštys, pavyzdžiui, trifluoracto, skruzdžių ir acto rūgštys, kartu su katalitininiais mineralinių rūgščių kiekiais. Ypačingai alkoksijunginius skaldo Liuiso rūgštys, pavyzdžiui, cinko bromidas ir titano chloridas, bevandenėje terpėje, geriausia dichlormetane arba chloroforme; susidarę tarpiniai junginiai - 7-brometilo arba 7-bromcinko dariniai spontaniškai hidrolizuoja, apdorojant vandeniu. Skaldant mineralinės rūgšties tirpalu, reakcijos temperatūrą reikia pasirinkti taip, kad nevyktų pastebima 1-je padėtyje esančios tretinės oksialkilo grupės dehidratacija; todėl kaip taisyklė, reakcijos temperatūra turi būti žemiau 100 °C.

Nors ksantinių, kurių formulės Id arba Ie, turinčių R⁵ padėtyje, arba atitinkamai R⁶ padėtyje oksoalkilo grupę redukcija į atitinkamus oksialkilo darinius gali būti iš principo atliekama

ties dalyvaujant netauriesiems metalams, tiek ir katalitinio hidrinimo metodu; vis tik geriausias metodas, kuris vyksta labai švelniomis sąlygomis ir duoda geras išeigas, yra redukcija paprastais metalų hidridais (MH), kompleksiniais hidridais ($M^1[M^2H_n]_m$) arba metaloorganiniais hidridais (Houben-Weyl, Bd. VI/1d (1981), p.267-282 ir Bd. VI/1b (1984) p.141-156). Iš didelio skaičiaus kompleksinių metalų hidridų, tinkamų ketonų redukcijai, kaip pavyzdžius galima paminėti dažniausiai naudojamus reagentus, būtent ličio alanatą, ličio boranatą ir ypatingai natrio boranatą; šių hidridų aktyvumas yra ribotas, todėl yra paprasta su jais dirbti, ir reakcijas galima atlikti alkoholio, vandens-alkoholio arba vandens tirpaluose arba suspensijose. Kaip reakcijos terpę galima naudoti nitrilus, pavyzdžiui, acetonitrilą, kartu su kitais įprastais inertiniais tirpikliais, pavyzdžiui, eteriais (pavyzdžiui, dietilo eteriu, tetrahidrofuranu, 1,2-dimetoksietanu), angliavandeniliais ir piridinu. Hidrinimas, kurį tikslinga atlikti temperatūrų intervale nuo 0 °C iki tirpiklio virimo temperatūros, tačiau geriausia kambario temperatūroje, kaip taisyklė, vyksta greitai ir procesas užtrunka nuo kelių minučių iki kelių valandų.

Tretiniai oksialkilksantinai, kurių formulė I, taip pat gali būti gauti ir tokiu būdu:

e) pakeisti ksantinai, kurių formulė VIII:



(VIII),

kurie

e_1) R^9 ir R^{10} padėtyse turi dvi vienodas arba skirtingas grupes, kurių formulės $-(CH_2)_n-CO-CH_3$ (IXa) arba $-(CH_2)_n-CO-R^4$ (IXb), arba tik vieną IXa arba IXb formulės pakaitą, o kitoje padėtyje yra vandenilis arba R^5 liekana, arba atitinkamai R^6 IXa atveju, veikiami (C_1-C_3) -alkilo junginiais arba IXb atveju metilmetalo junginiais karbonilo grupės redukciniu "alkilinio" reakcijoje ir gaunami ksantinai, pagal šį išradimą, kurių formulės Ib-If, arba

e_2) R^9 ir R^{10} padėtyse turi dvi vienodas arba skirtingas grupes $-(CH_2)_n-Hal$ (X), kur Hal yra geriausia chloras arba bromas, arba turi tik vieną panašią liekaną ir vandenilį arba R^5 , arba atitinkamai R^6 , pakaitą kitoje padėtyje, galinėje šių grupių padėtyje pakeičiami metalu, po to veikiami ketonais, kurių formulė $R^4-CO-CH_3$ (XI) redukciniu karbonilo grupės alkilinio reakcijoje ir gaunami ksantinai, pagal šį išradimą, kurių formulės Ib-If, arba

e_3) R^9 ir/arba R^{10} padėtyse turi $-(CH_2)_n-COO-(C_1-C_4)$ alkilas (XII) ir atitinkamai vandenilį arba R^5 , arba atitinkamai R^6 , kitoje padėtyje, veikiami dviem ekvivalentais metilmetalo junginio, sąveikaujančio su alkoksikarbonilo grupe, ir paverčiami į ksatinus, pagal šį išradimą, kurių formulės Ib-If, kuriose R^4 yra metilas, arba

e_4) R^9 ir R^{10} padėtyse yra dvi vienodos arba skirtingos liekanos, kurių formulė $-(CH_2)_{n-1}-CH=C \begin{smallmatrix} R^4 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ (XIII), arba tik viena panaši liekana, o kitoje padėtyje yra vandenilis arba R^5 , arba atitinkamai R^6 , liekana, kur XIII grupėje esanti dviguba jungtis gali būti ir izomerinėse padėtyse prie atsišakojusio anglies atomo, pavyzdžiui, $-C=CH$ pavidalu, rūgštinės katalitinės reak-

cijos, vykstančios pagal Markovnikovo hidratacijos taisyklę, pagalba paverčiami šio išrdimo ksantinais, kurių formulės Ib-If; po to, esant reikalui, tretiniai oksialkilksantinai, kurių formulės Ib-If, gauti e_1 - e_4) būdais, kurių 1-je arba atitinkamai 7-je padėtyje yra vandenilis, esant reikalui, dalyvaujant šarminiam agentui, arba esant ksantino druskai, alkilinami III formulės, IVa arba atitinkamai IVb formulės alkilinimo agentais, norint gauti tripakeistus darinius, kurių formulės Ic, Id arba atitinkamai Ie; šiose formulėse R^2 , R^4 , R^5 , R^6 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Šio būdo realizavimui reikalingos pradinės medžiagos - 3-alkilinti mono- arba dioksoalkil- (VIIIa), ω -halogenalkil- (VIIIb), ω -alkoksikarbonilalkil- (VIIIc) ir -alkenksantinai (VIId) - yra arba žinomos medžiagos, arba gali būti lengvai gaunami, pavyzdžiui, iš 3-alkilksantinių II ir sulfoniloksi- arba halogenketonų VIIa ir VIIb ω -halogenalkilsulfonatų arba I ω -dihalogenalkanų (žr., pavyzdžiui, V.B.Kalcheva ir kt., Journal für prakt. Chemie, 327, (1985), S.165-168), ω -halogenkarboninių rūgščių ω -sulfoniloksi- arba alkilesterių, arba, atitinkamai, sulfoniloksi- arba halogenalkanų, pagal XIII formulę, reakcijose, kurių sąlygos smulkiai aprašytos anksčiau, aptariant mono- ir dipakeistų ksantinių alkilinimą junginiais, kurių formulės III ir IV.

Vykdamas ksantinių VIIIa-VIIIc, kurie R^9 ir R^{10} liekanose turi funkcinės grupes, reakciją su metaloorganiniais junginiais, elgiamasi iš principo taip pat, kaip aprašyta, nagrinėjant III formulės tretinių alkoholių, naudojamų kaip alkilinimo agentai, sintezę. VIIIa formulės ketonų arba VIIIc formulės esterio redukcinis alkilinimas gali būti atliktas, pavyzdžiui, panaudojant alkilkalio, -natrio, -ličio, -magnio, -cinko, -kadmio, -aliuminio ir -alavo junginius. Taip pat gali būti panaudoti ir pastaruoju

metu rekomenduojami alkiltitano ir -cirkonio junginiai (D.Seebach ir kt., Angew. Chem., 95, 12-26 (1983)). Tačiau, kadangi natrio ir kalio metaloorganiniai junginiai dėl jų didelio reaktingumo linkę į pašalines reakcijas, o cinko ir kadmio junginiai inertiški šių reakcijų atžvilgiu, paprastai tinkamiausi yra alkillichio ir alkilmagnio junginiai (Grinjaro junginiai).

Labai nukleofiliški metaloorganiniai junginiai yra labai jautrūs hidrolizei ir oksidimui. Dėl darbo saugumo priežasčių reikia dirbti bevandenėje aplinkoje, kai kuriais atvejais apsauginių dujų atmosferoje. Tinkamiausi įprasti tirpikliai yra tokie, kurie tinka ir alkilmetalo junginių gavimui. Tokiais tirpikliais visų pirma reikia paminėti eterius su vienu arba daugiau eterinių deguonies atomų, pavyzdžiui, dietilo, dipropilo, dibutilo arba diizoamilo eteriai, 1,2-dimetoksietanas, tetrahidrofuranas, dioksanas, tetrahidropiranas, furanas ir anizolas, ir alifatinius arba aromatinčius angliavandenilius, pavyzdžiui, petrolio eterį, cikloheksaną, benzeną, tolueną, ksilenus, dietilbenzeną ir tetrahidro-naftaliną; tačiau sėkmingai galima naudoti taip pat ir tretinius aminus, pavyzdžiui, trietilaminą, arba bipoliarinius aprotoninius tirpiklius, pavyzdžiui, fosforo rūgšties heksametiltriamidą, o taip pat minėtų tirpiklių mišinius. Vykiant karbonilo junginių VIIIa ir VIIIc reakciją su Grinjaro junginiais, kurių formulė R^4MgHal , geriausia reakciją atlikti taip, kad metaloorganinis junginys būtų eteryje, ir į jį lašinti ketono arba esterio tirpalą dichlormetane arba 1,2-dichlorethane. Dažnai rekomenduojama pridėti magnio bromido, kuris dalyvaudamas kompleksinėje ciklinėje pereinamojoje būsenoje, skatina metaloorganinio junginio nukleofiliškumo padidėjimą.

Ketono arba esterio ir metaloorganinio junginio reakcija, kaip taisyklė, atliekama $-20 - 100^{\circ}\text{C}$, geriausia $0 - 60^{\circ}\text{C}$, temperatūrų intervale arba kambario temperatūroje be išorinio šaldymo, ir imamas nedidelis alkilmetalų junginio perteklius. Reakcija paprastai baigiama neilgai pavirinant su grįžtamu šaldytuvu, ir šios stadijos trukmė, kaip taisyklė, yra nuo kelių minučių iki kelių valandų. Gautus alkanolatus geriausia skaldyti vandeniniu amonio chlorido arba praskiestos acto rūgšties tirpalais.

Metalo įvedimui į ω -halogenalkilksantinus VIIb visų pirma geriausiai tinka metalinis magnis ir metalinis litis. Atvirkščiai, galima mainų reakcija tarp halogeno ir ličio atomo, panaudojant ličioorganinius junginius, dažniausiai butil-1-, butil-2-, tret.-butil- arba fenil-litį, vaidina antraeilį vaidmenį. Vis tik geriausia naudoti Grinjaro junginius, kuriuos gaminant daugiausia ksantynų VIIa ir VIIc sąveikai su alkilmetalų junginiais, ypač tinka aukščiau minėti eteriai, angliavandeniliai, tretiniai aminai arba aprotoniniai tirpikliai $25 - 125^{\circ}\text{C}$, temperatūrų intervale, geriausia žemiau 100°C . Jeigu metalo įvedimo reakcija atliekama angliavandeniliuose, dažniausiai naudinga pridėti eterio, pavyzdžiui, tetrahidrofurano, arba tretinio amino, pavyzdžiui, trietilamino, stochiometrinį kiekį. Taip pat gali būti naudinga panaudoti katalizatorius, pavyzdžiui, butanolį, aliuminio chloridą, silicio tetrachloridą, tetrachlormetaną ir aliuminio arba magnio alkoholiatus. Halogeno-metalų mainų reakcijoje dalyvauja chloridai, nors reakcija vyksta paprastai lėčiau, negu su atitinkamais bromidais arba jodidais, tačiau chloridai, kaip taisyklė, duoda geresnes išėigas metaloorganinio junginio atžvilgiu. Reakcijos pradžia pagreitinti dažnai reko-

menduojama pridėti nedidelį kiekį magnio bromido, keletą kruopelių jodo arba keletą lašų bromo, tetrachlormetano arba metiljodido, silpnai šildant. Gauti Grinjaro junginiai paprastai neišskiriami, o tiesiog leidžiami į reakciją su ketonais, kurių formulė XI; reakcijos sąlygos yra tokios, kaip aprašyta, aptariant ksantinių VIIIA ir VIIIC redukcinio alkilavimo reakciją.

Vandens prijungimas prie VIIID formulės alkenilksantinių su XIII formulės struktūriniu elementu reakcija, kurioje pagal Markovnikovo taisyklę oksigrupė jungiasi prie mažiausiai hidrogenizuoto anglies atomo, susidarant tretiniams alkoholiams, paprastai atliekama vandens tirpale arba vandens suspensijoje, esant stiprioms rūgštims, pavyzdžiui, sieros, azoto arba fosforo rūgštims. Katalizatoriais gali būti panaudotos hidrohalogenidų rūgštys arba sulforūgštys, pavyzdžiui, trifluormetilsulforūgštis, rūgštus jonitas, boro trifluorido kompleksas arba oksalo rūgštis. Tačiau geriausia naudoti sieros rūgštį; kaip taisyklė, reikiama rūgšties koncentracija yra 50-65 %, ir reakcija vykdoma 0-10 °C temperatūroje. Tačiau kai kuriais atvejais galima taip pat panaudoti didesnes arba mažesnes koncentracijas rūgšties, bei kitokią reakcijos temperatūrą. Kiekvienu atveju reikėtų palaikyti kiek galima žemesnę reakcijos temperatūrą, nes esant aukštesnei negu apytikriai 60 °C temperatūrai, pastebimai vyksta nepageidaujama grįžtama dehidratacijos reakcija, kurioje susidaro nesotūs junginiai. Kai kada tikslinga pridėti inertinio rūgščių atžvilgiu tirpiklio, pavyzdžiui, 1,4-dioksano, benzolo arba toluolo. Kadangi hidratacijos reakcijoje, esant rūgštiniam katalizatoriui, ypač naudojant didesnes rūgščių koncentracijas, gali susidaryti tarpiniai esteriai, tai norint hidrolizuoti šiuos esterius, tikslinga po rūgšties poveikio apdoroti reakcijos mišinį dideliu kiekiu vandens, trumpai pašildant, arba apdoroti šarmais.

1- arba 7H-junginių Ib arba atitinkamai If, pavertimo į tripakeistus ksantinus, kurių formulės Ic arba Id, arba atitinkamai Ie, eksperimentinės sąlygos, N-acilininimui panaudojant III arba atitinkamai IV arba IVa junginius, detaliai aprašytos aukščiau.

Į junginius, kuriuose viena iš R^1 ir R^3 liekanų yra dioksialkilo grupė, šis dioksialkilo grupės gali būti įvestos įprastais metodais, pavyzdžiui, taip kaip aprašyta EP-OS 75 850.

Tretiniai oksialkilksantinai, kurių formulė I, gali turėti, priklausomai nuo R^4 alkilo liekanos grandinės ilgio (mažiausia C_2) ir/arba R^5 pakaito struktūros (pavyzdžiui, 2-oksipropilas), vieną arba du asimetrinius anglies atomus, ir todėl jie gali būti skirtingų stereoizomerinių formų. Todėl šis išradimas skirtas tiek gryniems stereoizomeriniams junginiams, tiek ir jų mišiniams.

Ksantinai, kurių formulė I, pagal šį išradimą, dėl jų vertingų farmakologinių ir tinkamų metabolinių savybių, pavyzdžiui, dėl to, kad jų neveikia mišrios funkcijos mikrosominė kepenų oksidazė, nelauktai gali rasti pritaikymą, kaip veiklioji medžiaga, vaistiniuose preparatuose, ypač tokiose, kurie skirti periferinių arterijų apspręstų susirgimų efektyviai profilaktikai ir gydymui, ir todėl žymiai praturtina vaistų arsenalą. Jie gali būti skiriami arba kaip atskiri junginiai, pavyzdžiui, mikrokapsulių formoje, arba šių junginių mišiniai, arba kartu su tinkamais nešėjais.

Iš to, kas aukščiau pasakyta, seka, kad šis išradimas apima ir vaistus, į kuriuos, kaip veiklioji medžiaga, įeina mažiausiai vienas I formulės junginys.

Pagal šį išradimą, vaistai gali būti vartojami oraliniu arba parenteriniu būdu, bet iš principo yra galimas ir rektalinis vartojimo būdas.

Tinkamiausios kietos arba skystos galeninės vaistinės formos gali būti, pavyzdžiui, granuliatai, milteliai, tabletės, dražė, (mikro)kapsulės, žvakutės, sirupai, emulsijos, suspensijos, aerosoliai, lašai arba tirpalai injekcijoms ampulėse, o taip pat prolanguoto veikliosios medžiagos išsiskyrimo preparatai; šių formų gamyboje naudojamos įprastos pagalbinės medžiagos, pavyzdžiui, nešėjai, drėkinančios medžiagos, dangos, brinkimą skatinančios medžiagos, tepalai, skonį suteikiančios medžiagos, saldų skonį suteikiančios medžiagos arba ištirpimą pagerinančios medžiagos. Iš dažniausiai naudojamų pagalbinių medžiagų reikia paminėti, pavyzdžiui, magnio karbonatą, titano dioksidą, laktozę, manitą ir kitus cukrus, talką, pieno baltymą, želatiną, krakmolą, vitaminus, celiuliozę ir jos darinius, gyvulinius ir augalinius riebalus, polietilenglikolį ir tirpiklius, pavyzdžiui, sterilų vandenį, alkoholius, gliceriną ir daugiaatominius alkoholius.

Geriausia farmacinius preparatus pagaminti ir skirti vienkartinę dozių pavidalu, kur kiekvienoje vienetinėje dozėje yra tam tikras I formulės junginio kiekis, Kietų vienetinių dozių atveju, pavyzdžiui, tabletėse, kapsulėse arba žvakutėse šis kiekis gali siekti 1000 mg, tačiau geriausia, kai yra nuo 100 iki 600 mg, o tirpalų injekcijoms ampulėse dozės gali būti iki 300 mg, tačiau geriausia, kai yra nuo 20 iki 200 mg.

Gydant suaugusius pacientus, reikiamos paros dozės priklausomai nuo I formulės junginio efektyvumo žmogaus organizmui, yra nuo 100 iki 2000 mg veikliosios medžiagos, geriausia nuo 300 iki

LT 3869 B

900 mg oralinio vartojimo atveju ir nuo 10 iki 500 mg, geriausia nuo 20 iki 200 mg - intraveninio vartojimo atveju. Tačiau priklausomai nuo aplinkybių, galima naudoti didesnes arba mažesnes paros dozes. Paros dozę galima priimti iš karto kaip vieną vienetinę dozę, arba kaip keletą mažesnių vienetinių dozių, o taip pat per keletą kartų tam tikrais laiko tarpais kaip padalintą dozę.

Ir pabaigoje, gaminant aukščiau minėtas galenines vaistines formas, I formulės ksantino dariniai gali būti panaudoti taip pat kartu su kitomis tinkamomis veikliosiomis medžiagomis, pavyzdžiui, prieštrombinėmis, antihiperlikeminėmis, analgetinėmis, sedatyvinėmis, antidepresinėmis, priešangiozinėmis, kardiotoninėmis, priešaritminėmis, diuretinėmis, antihipertoninėmis, įskaitant blokatorius (3-receptorių ir kalcio kanalo) ir kitus vaistus, naudojamus kraujagyslių terapijoje.

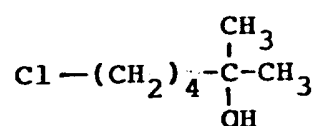
Visų aukščiau aprašytų junginių struktūra buvo tikrinama elementinės analizės, IR- ir ^1H -BMR spektroskopijos metodais.

Junginių, gautų pagal žemiau duodamus 1-14, 55 ir 56 pavyzdžius, bei gautų pagal analogiškas metodikas 15-54 junginių, kurių formulė I, savybės duotos 1-je lentelėje. Toliau terminas "eteris" reiškia dietilo eterį, o terminas "vakuumas" reiškia sumažintą slėgį, kuris gaunamas vandens siurbliu.

1 p a v y z d y s

7-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas

a) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksanas



a₁) Iš 1-chlor-5-heksenono

I 44,9 g (0,0 mol) metilmagnio chlorido (20 %-nio tirpalo tetrahidrofurane pavidalu) ir 200 ml bevandenio eterio, maišant, 0-5 °C temperatūroje sulašinamas 67,3 g (0,5 mol) 1-chlor-5-heksanono tirpalas 50-je ml bevandenio eterio. Dar maišoma apie vieną valandą kambario temperatūroje, o po to vėl vieną valandą tirpiklio virimo temperatūroje (su grįžtamu šaldytuvu). Gautas tretinis alkanolatas skaldomas pridedant 50 %-nio amonio chlorido tirpalą vandenyje, atskiriamas etrinis sluoksnis, o vandeninis sluoksnis suplakamas su eteriu. Sumaišyti eteriniai ekstraktai plaunami iš pradžių vandeniniu natrio bisulfito tirpalu, po to natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir nedideliu kiekiu vandens, džiovinami natrio sulfatu, filtruojami, nugarinami vakuume ir skysta liekana skirstoma distiliuojant su mažintame slėgyje.

Išeiga 64,1 g (85,1 % nuo teorinio kiekio).

Vir. temp: 95-97 °C/20 milibarų.

Lūžio rodiklis $n_D^{25} = 1,4489$

$C_7H_{15}ClO$ (M.sv. = 150,65).

Šis junginys taip pat gali būti gaunamas analogišku būdu iš 5-chlorpentano rūgšties metilo arba etilo esterio, panaudojant dvigubai didesnę moliarinę metilmagnio chlorido kiekį (žr. 13a pavyzdį).

a₂) Iš 1-brom-4-chlorbutano ir acetono

Ant 24,3 g (1 gramatomas) magnio užpilama bevandenio eterio, kag magnis būtų padengtas, po to pridedama 10 g 1-brom-4-chlorbutano. Kai tik prasideda reakcija, lašinamas 161,5 g dihalogenalkano (bendras kiekis 1 mol) tirpalas 200 ml bevandenio eterio tokiu greičiu, kad reakcijos mišinys lėtai virtų.

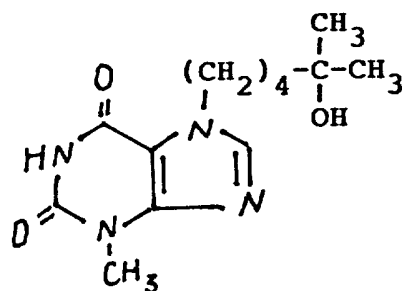
Pasibaigus reakcijai su metalu, sulašinama 52,9 g (0,9 mol) acetono, sumaišyto su tokiu pačiu eterio tūriu. Pamaišius dar dvi

valandas kambario temperatūroje, pridedama 100 g ledo ir so-
taus amonio chlorido tirpalo, atskiriamas eterinis sluoksnis,
o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas eteriu. Sumaišyti orga-
niniai sluoksniai perplaunami nedideliu kiekiu vandens, džio-
vinami natrio sulfatu, vakuume nugarinamas eteris ir skysta
liekana frakcionuojama sumažintame slėgyje.

Išeiga 71,6 g (52,8 % nuo teorinio kiekio)

Vir. temp.: 95 °C/17 mbarų.

b) 7-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas



Šildant ištirpinama 83 g (0,5 mol) 3-metilksantino 300 ml
natrio šarmo (0,5 mol). Filtruojama, nudistiliuojamas vanduo su-
mažintame slėgyje ir likusi natrio druska džiovinama giliame va-
kuume. Pridedama 1,5 l dimetilformamido ir 75,3 g (0,5 mol) 1-
-chlor-5-oksi-5-metilheksano ir maišant, šildoma 110 °C tempera-
tūroje 6 valandas. Karštas reakcijos mišinys filtruojamas, nuga-
rinamas vakuume, iškritusios nuosėdos tirpinamos 1 l karšto 1 N
natrio šarmo tirpalo, karštas tirpalas filtruojamas ir atvėsinus
iki kambario temperatūros, maišant, lašinama 6 N druskos rūgštis,
kol pasiekiami pH = 9. Liekana nusiurbiama, plaunama iki neutra-
lios reakcijos ir džiovinama vakuume.

Išeiga 100,5 g (71,7 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 228-230 °C.

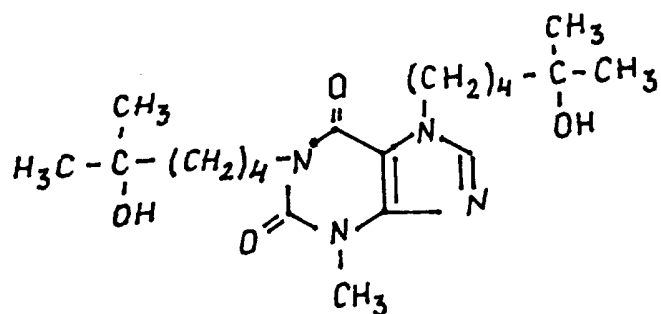
$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (M.sv. = 280,3).

Sudėtis: išskaičiuota C 55,70 %, H 7,19 %, N 19,99 %

rasta: C 55,60 %, H 7,31 %, N 19,92 %.

2 p a v y z d y s

1,7-bis-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas



14 g (0,05 mol) 7-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantino (1b pavyzdys), 8,2 g (0,054 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (1a pavyzdys) ir 7,5 g (0,054 mol) kalio karbonato mišinys 300 ml dimetilformamido maišomas 18 valandų 110 °C temperatūroje, karštas mišinys nufiltruojamas ir koncentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana tirpinama chloroforme, plaunama iš pradžių praskiestais natrio šarmais ir po to vandeniu iki neutralios reakcijos, džiovinama natrio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas vakuume.

Iš nevalyto produkto galima patogiai gauti analitiškai gryną, filtruojant per silikagelio (Kieselgur) kolonėlę, eluentu naudojant chloroformo/metanolio (10:1) mišinį, o po to trinant su diizopropilo eteriu.

Išeiga: 14,9 g (75,5 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 93-95 °C.

$C_{20}H_{34}N_4O_4$ (M.sv. = 394,5).

Sudėtis:

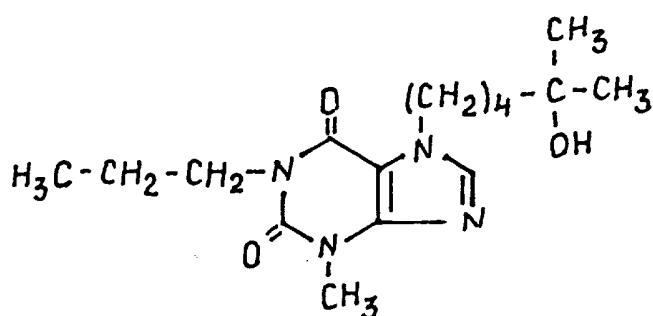
išskaičiuota: C 60,89 % H 8,69 % N 14,20 %

rasta: C 60,89 % H 8,98 % N 13,17 %.

Šią junginį taip pat galima gauti, alkilinant 3-metilksantiną vienos stadijos reakcijoje dvigubu moliniu 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano kiekiu, arba veikiant 1,7-bis-(5-oksoheksil)-3-metilksantiną dviem metilmagnio chlorido arba metilmagnio bromido ekvivalentais bevandeniame tetrahidrofurane.

3 p a v y z d y s

7-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-1-propilksantinas



40 g (0,14 mol) 7-(5-oksi-3-metilheksil)-3-metilksantino (1b pavyzdys), 18,5 g (0,15 mol) 1-bromopropano ir 20,7 (0,15 mol) kalio karbonato mišinys 300 ml dimetilformamido maišomas ir šildomas 130 °C temperatūroje 8 valandas. Atšaldžius mišinį ir nugarinus tirpiklį vakuumu, pridedama praskiestų natrio šarmų ir gerai išekstrahuojama chloroformu. Organinis sluoksnius plau-namas vandeniu iki neutralios reakcijos, džiovinamas natrio sul-fatu ir nugarinus vakuumu, gaunamas nevalytas produktas. Pro-dukta lengviausia išvalyti, leidžiant per silikagelio (Kieselgur) kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformo/metanolio (25:1) miši-

nį ir po to maišant diizopropilo eteryje.

Išeiga: 36,5 g (80,9 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 59-60 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (M.sv. = 322,4).

Sudėtis:

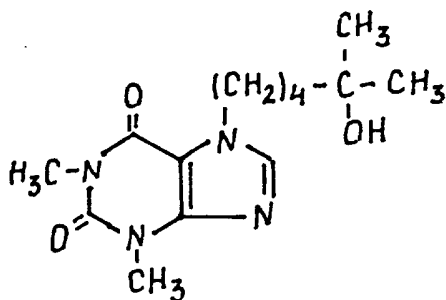
išskaičiuota: C 59,61 %, H 8,13 %, N 17,38 %.

rasta: C 59,43 %, H 8,01 %, N 17,29 %.

Šį junginį galima gauti tiek alkilinant 3-metil-1-propilksantina 1-chlor-3-oksi-5-metilheksanu pagal 4 pavyzdyje duotą metodiką, tiek ir Grinjaro reakcijoje tarp 3-metil-7-(5-oksoheksil)-1-propilksantino ir metilmagnio bromido arba chlorido bevandeniame tetrahidrofurane.

4 p a v y z d y s

7-(5-oksi-5-metilheksil)-1,3-dimetiksantinas



21,8 g (0,1 mol) 1,3-dimetilksantino kalio druskos (gautos pagal analogišką, kaip aprašyta 1b pavyzdyje, metodiką iš 1,3-dimetilksantino ir ekvivalentinio kiekio vandeninio kalio hidroksido) ir 16,6 g (0,11 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (iš la pavyzdžio) 500-se ml dimetilformamido maišoma ir 120 °C temperatūroje šildoma 18 valandų. Mišinys atvėsinaamas, koncentruojamas vakuume, pridedama 4 N natrio šarmų ir ekstrahuojamas produktas chloroformu. Ekstraktas plaunamas vandeniu iki neutralios

reakcijos, džiovinamas, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir liekana perkristalinama iš izopropanolio ir eterio mišinio.

Išeiga 20,7 g (70,3 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 106-107 °C.

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (M.sv. = 294,36).

Sudėtis:

Išskaičiuota, %: C 57,13 H 7,53 N 19,03

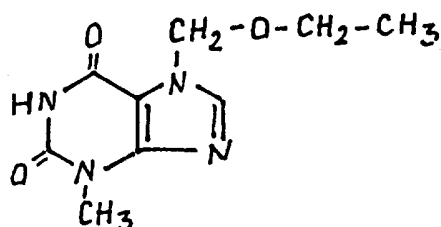
Rasta, %: C 57,39 H 7,67 N 19,28

Pagal vieną iš kitų variantų, šis junginys gali būti gautas iš 7-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantino (lb pavyzdys) ir jodmetano pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką; iš 1,3-dimetil-7-(5-oksoheksil)ksantino ir metilmagnio chlorido arba bromido bevandeniame eteryje pagal 9 pavyzdyje aprašytą metodiką; ir iš 1,3-dimetil-7-(5-metil-4-heksenilksantino, panaudojant hidratacijos reakciją, esant rūgštiniam katalizatoriui, aprašytą 14 pavyzdyje.

5 p a v y z d y s

7-etoksimetil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas

a) 7-etoksimetil-3-metilksantinas



a₁) Su etoksimetilchloridu

šildant ištirpinama 83 g (0,5 mol) 3-metilksantino tirpale, kuriame yra 20 g (0,5 mol) natrio hidroksido 400 ml vandens. Tir-

palas nufiltruojamas, koncentruojamas vakuume, daug kartų nugarinamas metanolis ir natrio druska džiovinama giliame vakuume. Išdžiovinta druska suspenduojama 1,3 l dimetilformamido ir maišant veikiama 47,3 g (0,5 mol) etoksichlorido. Maišymas 110 °C temperatūroje tęsiamas 18 valandų. Po to karštas tirpalas filtruojamas, nugarinamas vakuume, liekana tirpinama 500 ml 2N natrio šarmo ir suplakama su chloroformu, kad būtų pašalinamas kaip pašalinis produktas reakcijoje susidaręs 1,7-dialkilintas 3-metilksantinas. Pridedant 2 N druskos rūgšties, tirpalo pH nustatomas = 9, susidarę kristalai nusiurbiami, plaunami iš pradžių vandeniu, kol nebelieka chlorido jonų, po to metanolio ir džiovinami vakuume.

Išeiga 77,6 g (69,2 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 263-264 °C.

$C_9H_{12}N_4O_3$ (M.sv. = 224,2).

a₂) Su etoksimetil-4-toluolsulfonatu (išeinant iš 4-toluolsulforūgšties ir natrio acetato)

104,9 g (0,55 mol) 4-toluolsulforūgšties chlorido ištirpinama 100 ml dimetilformamido ir, maišant ir šaldant ledu, pridedama 45,1 g (0,55 mol) bevandenio natrio acetato. Pamaišius kambario temperatūroje dar valandą, pridedama 78,1 g (0,75 mol) formaldehido dietilacetalio. Vėl maišoma vieną valandą kambario temperatūroje, o po to pridedama 83 g (0,5 mol) 3-metilksantino. Po to reakcijos mišinys šildomas dvi valandas 90 °C temperatūroje, ne pridėjus šarminio kondensacijos agento, atšaldoma, iškritęs produktas nusiurbiamas, perplaunamas nedideliu kiekiu šalto dimetilformamido, perplaunamas vandeniu, neturinčiu chlorido jonų, vėl perplaunamas metanolio ir perkristalinamas iš di-

metilformamido.

Išeiga 98,1 g (87,5 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 265 °C.

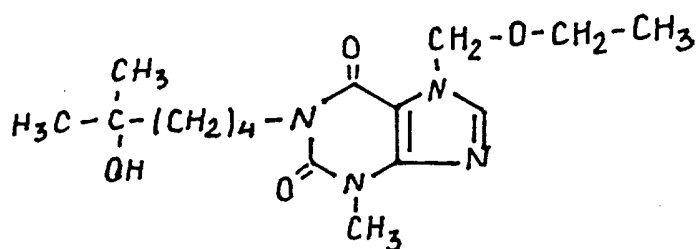
a₃) Su etoksimetil-4-toluolsulfonatu (išeinant iš 4-toluolsulforūgšties ir acto rūgšties anhidrido)

Maišant ir šaldant ištirpinama 226 g (1,2 mol) 4-toluolsulforūgšties monohidrato 450 g (4,4 mol) acto rūgšties anhidrido ir po 30 minučių pašildoma iki 70 °C temperatūros. Sumažintame slėgyje nudistiliuojama susidariusi acto rūgštis ir nesureagavęs acto rūgšties anhidridas, praskiedžiama 100 ml toluolo, ir gautas tirpalas maišomas su 450 ml dimetilformamido šaldant, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų virš 20 °C. Sulašinus 230 g (2,2 mol) formaldehidetilacetalio ir dar pamaišius vieną valandą 20 °C temperatūroje, pridedama 166,1 g (1 mol) 3-metilksantino. Reakcijos mišinys maišomas ir šildomas vieną valandą 100 °C temperatūroje, po to atšaldomas, filtruojamas per Biuchnerio piltuvą iškritusios nuosėdos, jos plaunamos iš eilės 250 ml dimetilformamido, 250 ml vandens ir 250 ml metanolio ir perkristalinamos iš dimetilformamido.

Išeiga: 201 g (89,7 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 264-265 °C.

b) 7-etoksimetil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas



11,2 g (0,05 mol) 7-etoksimetil-3-metilksantino 300 ml dime-

tilformamido sumaišoma su 7,5 g (0,054 mol) kalio karbonato ir 8,2 g (0,054 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (la pavyzdys) ir 110 °C temperatūroje maišoma valandą. Karštas tirpalas nufiltruojamas, koncentruojamas vakuume, liekana tirpinama chloroforme, perplaunama iš pradžių 1 N natrio šarmu, po to vandeniu iki neutralios reakcijos, tirpalas džiovinamas natrio sulfatu, sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis ir liekana perkristalinama iš diizopropilo eterio, pridėjus etilacetato ir petrolio eterio.

Išeiga: 14,1 g (83,3 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 102-103 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_4$ (M.sv. = 338,4)

Sudėtis:

išskaičiuota %: C 56,79 H 7,74 N 16,56

rasta %: C 56,76 H 7,82 N 16,59.

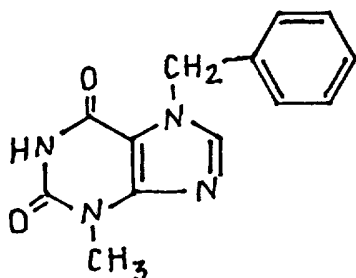
Šis junginys gali būti gautas, pavyzdžiui, Grinjaro sintezės metodu iš 7-etoksimetil-3-metil-1-(5-oksoheksil)-ksantino ir metilmagnio chlorido bevandeniame eteriye pagal metodiką, analogišką aprašytai 9 pavyzdyje.

6 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas

a) Iš 7-benzil-1-(5-oksi-3-metilheksil)-3-metilksantino katalitinės hidrogenolizės būdu

7-benzil-3-metilksantinas



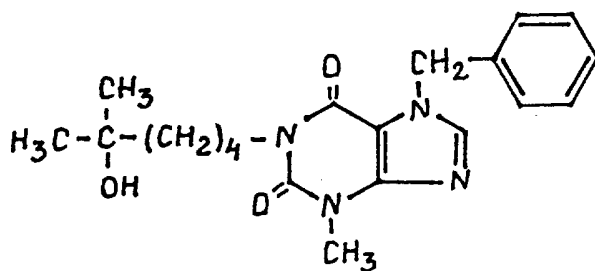
Į 83 g (0,5 mol) 3-metilksantino suspensiją 500 ml metanolio pridedama 20 g (0,5 mol) natrio hidroksido, ištirpinto 200 ml vandens, maišoma vieną valandą 70 °C temperatūroje, po to šioje temperatūroje sulašinama 85,5 g (0,5 mol) benzilbromido ir reakcijos mišinys išlaikomas 70-80 °C temperatūroje 5 valandas. Tirpalas atšaldomas, nusiurbiamas, nuosėdos ant filtro perplaunamos vandeniu, tirpinamos 1000 ml 1 N natrio hidroksido, tirpalas nufiltruojamas ir lėtai, maišant nureguliuojamas pH = 9,5. Kristalai nufiltruojami iš dar šilto tirpalo, perplaunami vandeniu, neturinčiu chlorido jonų, ir džiovinami vakuumė.

Išeiga: 81,7 g (63,8 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 262-264 °C.

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ (M.sv. = 256,2).

7-benzil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas



20,5 g (0,08 mol) 7-benzil-3-metilksantino, 12,4 g (0,09 mol) kalio karbonato ir 13,6 g (0,09 mol) tretinio alkoholio (iš la pavyzdžio) 300 ml dimetilformamido maišoma 8 valandas 110-120 °C temperatūroje, karštas mišinys filtruojamas ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Liekana tirpinama chloroforme, perplaunama iš pradžių 1 N natrio šarmu, po to vandeniu iki neutralios reakcijos, džiovinama, vakuumė nugarinamas tirpik-

lis ir kieta liekana perkristalinama iš etilacetato, pridėjus petrolio eterio.

Išeiga: 23,8 g (80,3 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 109-111 °C.

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ (M.sv. = 370,5)

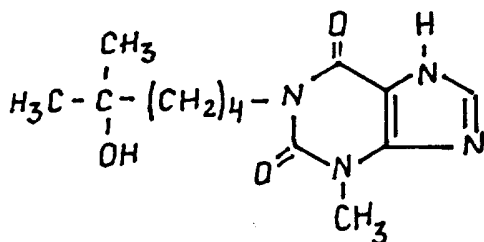
Sudėtis:

išskaičiuota %: C 64,84 H 7,07 N 15,12

rasta %: C 65,00 H 7,21 N 15,24

Tarp kitko, šį junginį galima gauti, veikiant 7-benzil-3-metilksantiną iš pradžių 1-chlor-5-heksanonu aukščiau aprašytomis reakcijos sąlygomis, susidarant 7-benzil-3-metil-1-(5-oksoheksil)ksantinui (išeiga 90,4 % nuo teorinio kiekio; lyd. temp. 82-84 °C), po to oksoheksilo grandinė redukuojama ir metilinima metilmagnio chloridu bevandeniame eteryje pagal analogišką kaip 9 pavyzdyje metodiką (išeiga 60,2 % nuo teorinio kiekio; lyd. temp.: 108-110 °C).

1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas



14,8 g (0,04 mol) aukščiau minėto 7-benzilksantino hidrinama 200 ml ledinės acto rūgšties su 1,5 g paladžio (5 %) ant aktývuotos anglies 60 °C temperatūroje ir 3,5 barų slėgyje 24 valandas purtant mišinį. Atšaldžius, padaromas azoto atmosferos sluoksnis, katalizatorius nufiltruojamas, tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje ir kieta liekana perkris-

talinama iš etilacetato.

Išeiga: 9,6 g (85,6 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 192-193 °C.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (M.sv. = 280,3)

Sudėtis:

išskaičiuota %: C 55,70 H 7,19 N 19,99

rasta %: C 55,63 H 7,30 N 20,00.

b) Iš 7-etoksimetil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantino
(iš 5b pavyzdžio) hidrolitinio dealkoksimetilinio būdu

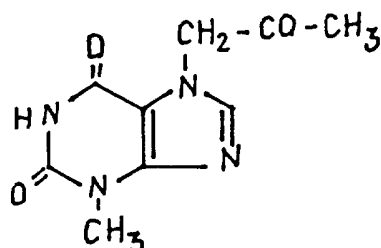
13,5 g ksantino darinio iš 5 b pavyzdžio šildoma, maišant, 300 ml 1 N druskos rūgšties ir 30 ml ledinės acto rūgšties mišinyje 2,5 valandos. Po to mišinys atšaldomas, neutralizuojamas 4 N natrio šarmu ir produktas ekstrahuojamas chloroformu. Chloroformo ekstraktas džiovinamas, nugarinamas tirpiklis iki sausos liekanos; ši liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eluentu naudojant chloroformo/metanolio (10:1) mišinį, po to perkristalinama iš etilacetato.

Išeiga 7,7 g (68,7 % nuo teorinio kiekio)

Lyd. temp.: 191-192 °C.

Panašiu propoksimetilo liekanos hidrolitinio atskėlimo būdu iš 1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-7-propoksimetilksantino(34 pavyzdys) gaunamas 7H-junginys (išeiga:75 %)

7 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-7-(2-oksopropil)-ksantinasa) 3-metil-7-(2-oksopropil)ksantinas

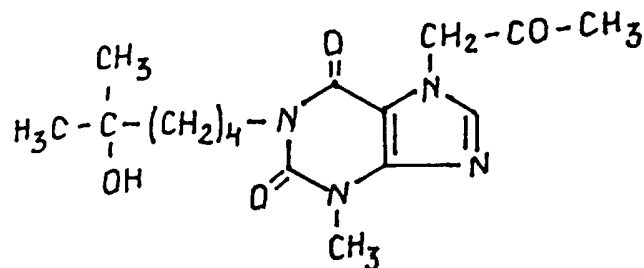
166 g (1 mol) 3-metilksantino ir 110 g (1,3 mol) natrio bikarbonato suspenduojama 500 ml dimetilformamido, pašildoma iki 100 °C ir maišant per dvi valandas sulašinama 112 g (1,2 mol) chloracetono. Pasibaigus reakcijai, maišoma dar dvi valandas 100 °C temperatūroje, po to atšaldoma, kristalai nusiurbiami ir perplaunami 5 kartus po 50 ml dimetilformamido. Produktas tirpinamas 1 N natrio šarme, šildant iki 60 °C, tada pridedant praskiestos druskos rūgšties nustatomas pH 9, karšti kristalai nusiurbiami, perplaunami vandeniu, kol nelieka chlorido jonų, po to perplaunami metanolio ir džiovinami džiovinimo spintoje 80 °C temperatūroje.

Išeiga: 190 g (85,5 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 300 °C.

$C_9H_{10}N_4O_3$ (M.sv. = 222,2).

Jeigu šarminiu kondensacijos agentu naudojama 3-metilksantino natrio arba kalio druska, gaunama žymiai mažesnė išeiga (ne daugiau 70 %).

b) 1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-7-(2-oksopropil)ksantinas

22,2 g (0,1 mol) ksantino iš a) stadijos veikiama 16,6 g (0,11 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (la pavyzdys) ir 15,2 g (0,11 mol) kalio karbonato 500-se ml dimetilformamido 2-me pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Reakcijos produktas, išvalytas kolonėlių chromatografijos metodu, perkristalinamas iš diizopropilo eterio, pridėjus etilacetato virimo temperatūroje.

Išeiga: 26,7 g (79,4 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 78-80 °C.

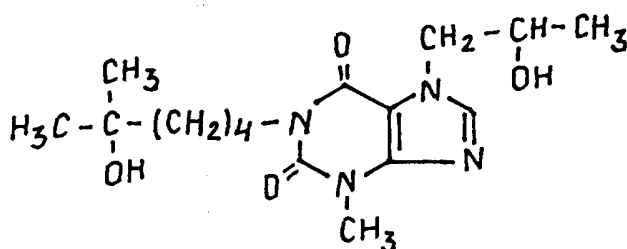
$C_{16}H_{24}N_4O_4$ (M.sv. = 336,4).

Sudėtis:

išskaičiuota %: C 57,13 H 7,19 N 16,66

rasta %: C 56,85 H 7,28 N 16,41

8 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-7-(2-oksi-1-hidroksipropil)-3-metilksantinas

Į 16,8 g (0,05 mol) 1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-7-

-(2-oksopropil)ksantino (iš 7b pavyzdžio) suspensiją 200 ml metanolio kambario temperatūroje, maišant, pridedama 0,95 g (0,025 mol) natrio boranato. Pamaišius vieną valandą, susidaro skaidrus tirpalas. Hidrido perteklius suskaldomas, pridedant 1 ml ledinės acto rūgšties, nugarinama sumažintame slėgyje, liekana tirpinama chloroforme, perplaunama iš pradžių praskiestu natrio hidroksido tirpalu, po to vandeniu, džiovinama natrio sulfatu ir nugarinama vakuume iki sausumo. Kietas nevalytas produktas perkristalinamas iš etilacetato.

Išeiga: 15,3 g (90,4 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 119-120 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_4$ (M.sv. = 338,4).

Sudėtis:

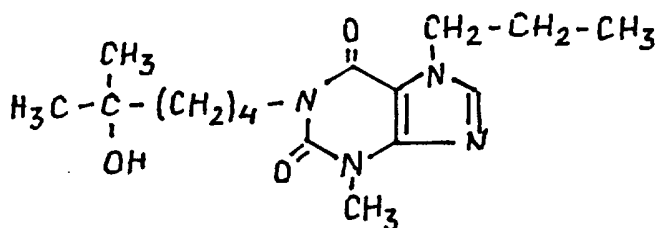
išskaičiuota %: C 56,79 H 7,74 N 16,56

rasta %: C 56,52 H 7,86 N 16,47.

Šį junginį galima taip pat gauti ir iš 3-metilksantino per dvi reakcijos stadijas: iš pradžių, panaudojant 1-chlor-2-propanolį, į 7-tą padėtį įvedama 2-oksipropilo grupė (lyd. temp.: 278-280 °C; išeiga: 69,6 % nuo teorinio kiekio), o po to alkilinama 1-chlor-5-oksi-5-metilheksanu (1a pavyzdys) į 1-ą padėtį (išeiga 67,5 % nuo teorinio kiekio).

9 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-7-propilksantinas



Į 61,3 g (0,2 mol) 3-metil-1-(5-oksoheksil)-7-propilksan-

tino suspensiją 2 l bevandenio eterio, energingai maišant lašinama 22,4 g (0,3 mol) metilmagnio chlorido (20 %-nis tirpalas tetrahidrofurane) kambario temperatūroje (reakcijos mišinio temperatūra pakyla maždaug iki 30 °C). Po to virinama su grįžtamu šaldytuvu ir maišoma dvi valandas, susidaręs alkanolatas skaldomas sūčiu amonio chlorido vandeniniu tirpalu, organinis sluoksnis atskiriamas ir perplaunamas du kartus po 500 ml vandens. Sumaišyti vandeniniai sluoksniai dar kartą gerai išekstrahuojami dichlormetanu. Dichlormetano ekstraktas sumaišomas su eteriniu ekstraktu, džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir su mažintame slėgyje nugarinami tirpikliai, ir gaunama 59,0 g nevalyto produkto (išeiga 91,5 % nuo teorinio kiekio), kuris valomas perkristalinant iš diizopropilo eterio.

Išeiga 49,8 g (77,2 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 81-82 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (M.sv. = 322,4)

Sudėtis:

išskaičiuota %: C 59,61 H 8,13 N 17,38

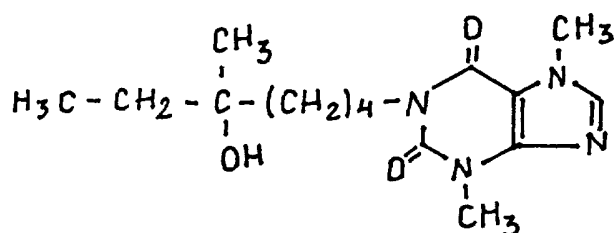
rasta %: C 59,72 H 8,09 N 17,44.

Reakcija vyksta geriau, jeigu Grinjaro reagentas praskiedžiamas 200 ml bevandenio eterio ir maišant į jį lašinamas 10-15 °C temperatūroje 3-metil-1-(5-oksoheksil)-7-propilksantinas, ištirpintas 300 ml bevandenio dichlormetano, o po to maišoma dar vieną valandą kambario temperatūroje; šiuo atveju visas ketonas sureaguoja. Pridedama amonio chlorido vandeninio tirpalo, organinis tirpiklis nugarinamas vakuume ir tretinis alkoholis ekstrahuojamas chloroformu. Gryno produkto išeiga - 92,1 % nuo teorinio kiekio.

Tarp kitko, šį junginį galima gauti, alkilinant 6 pavyzdyje aprašytą junginį 1-brom- arba 1-chlorpropanu pagal metodiką, analogišką aprašytai 3 pavyzdyje, po to 3-metil-7-propilksantiną veikiant tretiniu alkoholiu, aprašytu 1a pavyzdyje, pagal metodiką, analogišką aprašytai 2 pavyzdyje, arba hidratuojant 3-metil-1-(5-metil-4-heksenil)-7-propilksantiną pagal metodiką, analogišką žemiau duotam 14 pavyzdžiui.

10 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheptil)-3,7-dimetilksantinas



Į 20,0 g (0,15 mol) etilmagnio bromido (40 % tirpalas eteri-
 ryje) maišant kambario temperatūroje sulašinama 27,8 g (0,1 mol)
 3,7-dimetil-(5-oksoheksil)-ksantino 1-me litre bevandenio eterio;
 susidaro purios nuosėdos. Mišinys šildomas ir maišomas dar vie-
 ną valandą, lėtai virinant su grįžtamu šaldytuvu. Po to apdoro-
 jama taip, kaip aprašyta aukščiau duotame 9 pavyzdyje ir gauna-
 ma 25 g alyvos pavidalo nevalyto produkto (išeiga 81,1 % nuo teo-
 rinio kiekio); ši alyva palaipsniui išsikristalina, ir ji valoma
 vėl ištirpinant diizopropilo eteri-je ir virimo temperatūroje pri-
 dedant nedidelį kiekį etilacetato.

Išeiga: 22,9 g (74,3 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 83-84 °C.

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (M.sv. = 308,4).

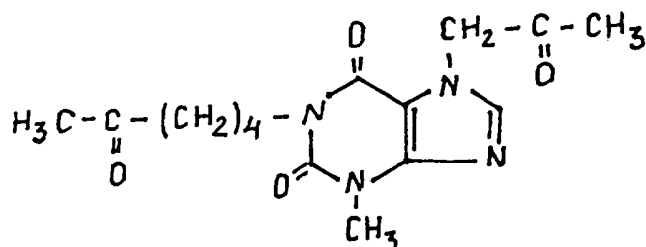
Sudėtis: išskaičiuota, %: C 58,42 H 7,84 N 18,17

rasta, %: C 58,33 H 8,02 N 18,21

11 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-7-(2-oksi-2-metilpropil)-3-metilksanti-
nas

a) 3-metil-1-(5-oksoheksil)-7-(2-oksopropil)ksantinas



22,2 g (0,1 mol) 3-metil-7-(2-oksipropil)ksantino (iš 7a pavyzdžio) maišoma 1,5 val. 110 °C temperatūroje su 14,8 g (0,11 mol) 1-chlor-5-heksanono ir 15,2 g (0,11 mol) kalio karbonato 500-e ml dimetilformamido. Toliau maišant leidžiama atvėsti, filtruojama, druska ant filtro gerai perplaunama dimetilformamidu, koncentruojama vakuume. Po to tirpinama 200 ml metanolio, pridedama į mišinį 50 ml vandens ir 2 ml koncentruotos sieros rūgšties ir virinama su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Metanolis nugarinamas vakuume, tirpalas pašarminamas 33% natrio šarmo tirpalu ir gerai suplakamas su chloroformu. Sumaišytos chloroformo frakcijos perplaunamos nedideliu kiekiu vandens iki neutralios reakcijos, džiovinamos natrio sulfatu ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Iškrenta 25,8 g nevalyto produkto (išeiga 80,5% nuo teorinio kiekio), kuris perkristalinamas iš verdančio etanolio, pridėjus petrolio eterio.

Išeiga: 23,1 g (72,1 % nuo teorinio kiekio).

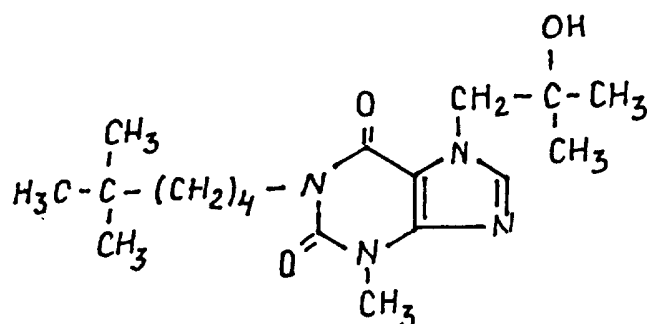
Lyd. temp.: 111-113 °C.

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (M.sv. = 320,3).

Sudėtis: išskaičiuota, %: C 56,24 H 6,29 N 17,49

rasta, %: C 56,31 H 6,35 N 17,21.

b) 1-(5-oksi-5-metilheksil)-7-(2-oksi-2-metilpropil)-3-
-metilksantinas



Į 22,4 g (0,3 mol) metilmagnio chlorido (20 % komercinis tirpalas tetrahidrofurane), apsaugant nuo drėgmės, lėtai pridama 32,0 g (0,1 mol) dioksialkilinto ksantino (iš a) stadijos) 100 ml bevandenio dichlormetano kambario temperatūroje energingai maišant. Sudėjus reagentą, virinama su grįžtamu šaldytuvu dvi valandas, po to apdorojama taip, kaip aprašyta 9 pavyzdyje. Nevalytas produktas perkristalinamas iš etilacetato.

Išeiga: 25,8 g (73,2 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 121-123 °C.

$C_{17}H_{28}N_4O_4$ (M.sv. = 352,4)

Sudėtis:

išskaičiuota, %: C 57,93 H 8,01 N 15,90

rasta, %: C 57,70 H 7,93 N 15,83.

Tarp kitko, šį junginį galima gauti per dvi stadijas iš 3-metilksantino: pirmiausia 3-metilksantinas veikiamas 1-chlor-2-oksi-2-metilpropanu, susidarant 7-(2-oksi-2-metilpropil)-3-metilksantinui (lyd. temp.: 268-269 °C; išeiga 51% nuo teorinio kiekio), po to šis junginys pagal metodiką, analogišką aprašytai 5 pavyzdyje, alkilinamas į 1-ą padėtį 1-chlor-5-oksi-5-metilheksanu, pagal 1a pavyzdyje aprašytą metodiką ir paver-

čiamas į galutinį produktą (išeiga 79,5 % nuo teorinio kiekio).

12 p a v y z d y s

1-(4-oksi-4-metilpentil)-3-metil-7-propilksantinas

a) 1-chlor-4-oksi-4-metilpentanas

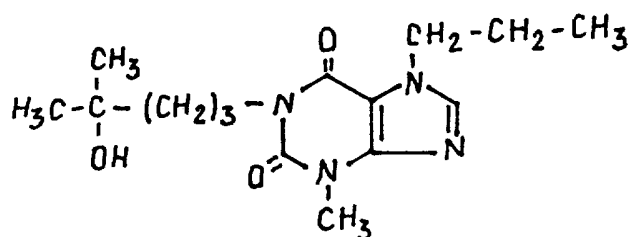
44,9 g (0,6 mol) metilmagnio chlorido (20%-nis tirpalas tetrahidrofurane) veikiamas 60,3 g (0,5 mol) 1-chlor-4-pentano, ir reakcija atliekama pagal 1a pavyzdyje aprašytą metodiką.

Išeiga 42,7 g (62,5 % nuo teorinio kiekio).

Vir. temp.: 77-78 °C/17 mbarų.

$C_6H_{13}ClO$ (M.sv. = 136,6).

b) 1-(4-oksi-4-metilpentil)-3-metil-7-propilksantinas



Į 20,8 g (0,1 mol) 3-metil-7-propilksantino suspensiją 250 ml metanolio pridedamas 5,6 g (0,1 mol) kalio šarmotirpalas 100 ml metanolio. Šildant susidaro skaidrus tirpalas, kuris išgarinamas sumažintame slėgyje. Likusi gerai išdžiovinta gilia-me vakuume ksantino junginio kalio druska veikiamą 500 ml dime-tilformamido ir 15,0 g (0,11 mol) tretinio alkoholio (iš a stadi-jos) ir mišinys maišomas 18 valandų 80 °C temperatūroje. Mišinys apdorojamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 5 pavyzdyje. Gaunama 25,1 g nevalyto produkto (išeiga 81,4 % nuo teorinio kie-kio), kuris perkristalinamas iš verdančio diizopropilo etrio, pridedant nedidelį kiekį etilacetato.

Išeiga 19,2 g (62,3 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 96-98 °C.

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (M.sv. = 308,4)

Sudėtis:

išskaičiuota, %: C 58,42 H 7,84 N 18,17

rasta, %: C 58,49 H 7,82 N 18,19.

Kiti analogiškai šio junginio gavimo būdai yra: 3-metil-1-(4-oksopentil)-7-propilksantino šoninės grandinės oksoalkilo grupės atšakos (metilo) įvedimas, panaudojant metililitį arba metilmagnio halogenidus pagal metodiką, analogišką aprašytai 9 pavyzdyje; 1-(4-oksi-4-metilpentil)-3-metilksantino alkilimas 1-brom- arba 1-chlorpropanu į 7-tą padėtį pagal metodiką, analogišką aprašytai 3 pavyzdyje; ir vandens prijungimas prie 3-metil-1-(4-metil-3-pentenil)-7-propilksantino dvigubos C=C jungties, dalyvaujant rūgštiniam katalizatoriui pagal toliau duodamą 14 pavyzdį.

13 p a v y z d y s

3-etil-1-(6-oksi-6-metilheptil)-7-metilksantinas

a) 1-brom-6-oksi-6-metilheptanas

Į 102,3 g (0,46 mol) 1-bromheksano rūgšties etilo esterio tirpalą eteriujje sulašinama 89,8 g (1,2 mol) metilmagnio chlorido (20 % tirpalas tetrahidrofurane) 500 ml bevandenio eterio, maišant 0-5 °C temperatūroje. Maišoma dar 30 minučių kambario temperatūroje ir dvi valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Po to mišinys išpilamas į ledą ir pridedama 50 %-nio amonio chlorido vandeninio tirpalo kol ištirpsta susidariusios nuosėdos. Daug kartų ekstrahuojama eteriu, eterinis ekstraktas plaunamas natrio bisulfito tirpalu, po to natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu, džiovina-

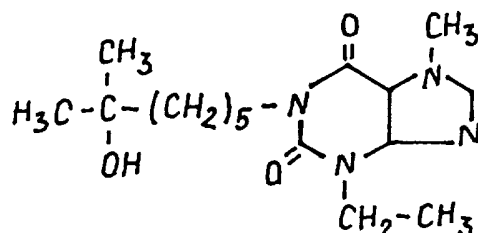
mas natrio sulfatu, filtruojamas ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekana frakcionuojama distiliuojant.

Išeiga: 80,2 g (83,4 % nuo teorinio kiekio).

Vir. temp.: 77-79 °C/2 mbarai.

$C_{17}H_{27}OBr$ (M.sv. = 209,1).

b) 3-etil-1-(6-oksi-6-metilheptil)-7-metilksantinas



Į 23,2 g (0,1 mol) 3-etil-7-metilksantino kalio druskos (gautos pagal metodiką, analogišką aprašytai 12b pavyzdyje) pridama 500 ml dimetilformamido ir 23,0 g (0,11 mol) tretinio bromalkoholio (iš a stadijos), maišoma 120 °C temperatūroje, o po to mišinys apdorojamas taip, kaip aprašyta 5b pavyzdyje. Susidaręs alyvos pavidalo produktas per ilgesnį laiką išsikristalina; jis ištirpinamas diizopropilo eteryje ir perkristalinamas.

Išeiga: 23,7 g (73,5 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 86-87 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_3$ (M.sv. = 322,4).

Sudėtis:

išskaičiuota, %: C 69,61 H 8,13 N 17,38

rasta, %: C 59,68 H 8,16 N 17,54.

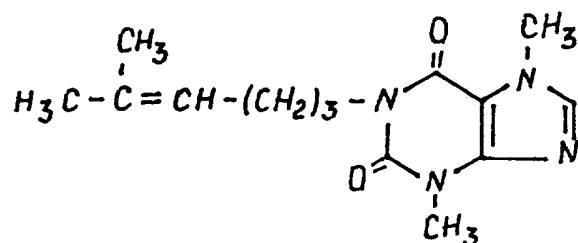
Šį junginį taip pat galima gauti, veikiant 3-etil-7-metil-(6-oksoheptil)ksantiną metilmagnio chloridu arba -bromidu pagal metodiką, analogišką aprašytai 9 pavyzdyje; metilinant 3-etil-1-(6-oksi-6-metilheptil)ksantiną metilbromidu, metiljodidu, me-

tilsulfonatu arba dimetilsulfatu pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką; ir prijungiant vandenį prie 3-etil-7-metil-1-(6-metil-5-heptenil)ksantino dvigubos C=C jungties pagal žemiau duodamą 14 pavyzdį.

14 p a v y z d y s

1-(5-oksi-5-metilheksil)-3,7-dimetilksantinas

a) 3,7-dimetil-1-(5-metil-4-heksenil)ksantinas



9,0 g (0,05 mol) 3,7-dimetilksantino, 8,0 g (0,06 mol) 1-chlor-5-metil-4-hekseno ir 8,3 g (0,06 mol) kalio karbonato maišoma 200 ml dimetilformamido 110 °C temperatūroje 22 valandas. Nugarinus tirpiklį vakuume, pridedama 100 ml 1 N natrio hidroksido ir gerai išekstrahuojama dichlormetanu, Ekstraktas dar kartą suplakamas su praskiestu natrio hidroksido tirpalu, perplaunamas vandeniu iki neutralios reakcijos, džiovinamas, vakuume nugarinamas tirpiklis ir liekana perkristalinama iš diizopropilo eterio.

Išeiga: 10,1 g (73,1 % nuo teorinio kiekio).

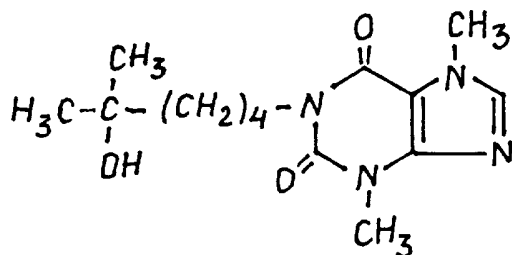
Lyd. temp.: 73-75 °C.

$C_{14}H_{20}N_4O_2$ (M.sv. = 276,3).

Sudėtis:

išskaičiuota, %: C 60,85 H 7,30 N 20,27

rasta, %: C 60,60 H 7,24 N 20,32

b) 1-(5-oksi-5-metilheksil)-3,7-dimetilksantinas

9,5 g (0,034 mol) ksantino (iš a stadijos) tirpalas 50 ml dioksano ir 50 ml 50 %-nės sieros rūgšties maišoma 24 valandas 10 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys atšaldomas ledu, pridedant 2 N natrio šarmo, mišinys pašarminamas iki šarminės reakcijos ir gerai išsekstrahuojamas dichlormetanu. Ekstraktas perplaunamas iš pradžių 1 N natrio šarmu, po to vandeniu, džiovinamas ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma, perkristalinant iš diizopropilo eterio ir izopropanolio mišinio.

Išeiga: 7,8 g (77,9 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 120-121 °C.

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (M.sv. = 294,4).

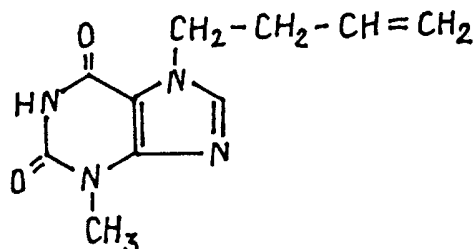
Sudėtis:

išskaičiuota, %: C 57,13 H 7,53 N 19,03

rasta, %: C 57,21 H 7,74 N 18,78.

Tarp kitko, pagal kitą variantą šį junginį galima gauti iš 3,7-dimetilksantino ir 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano pagal metodikas, aprašytas 2 arba 4 pavyzdyje; iš 3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)ksantino ir metilmagnio chlorido arba -bromido pagal metodiką, analogišką aprašytai 9 pavyzdyje; ir iš 6 pavyzdyje aprašyto junginio ir metilinio agento pagal metodiką, analogišką aprašytai 3 pavyzdyje.

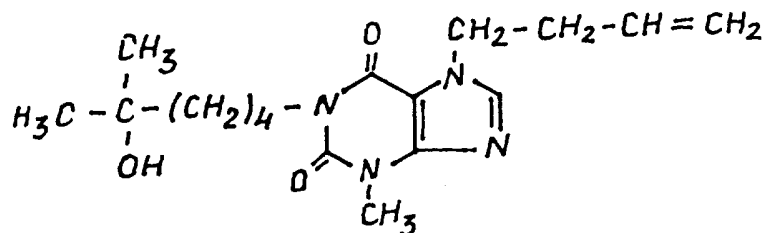
55 p a v y z d y s

7-(3,4-dioksibutyl)-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinasa) 7-(3-butenil)-3-metilksantinas

47 g (0,25 mol) 3-metilksantino mononatrio druskos (gautos pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką) ir 34,8 g (0,25 mol) 97 %-nio 1-brom-3-buteno maišoma 750 ml dimetilformamido 110 °C temperatūroje 8 valandas. Susidaręs natrio bromidas nufiltruojamas iš dar karšto reakcijos mišinio, filtratas išgarinamas vakuume, kietą liekana tirpinama 250 ml 2 N natrio hidroksido, pašildoma iki maždaug 65 °C ir maišant su 2N HCl nustatomas pH = 9. Atšaldžius mišinį, susidariusi kietą medžiaga nusiurbama, perplaunama vandeniu, kol visai nebelieka druskos rūgšties ir perplovus metanolu, džiovinama vakuume.

Išeiga: 32 g (58,1 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 242-245 °C.

 $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (M.sv. = 220,2).b) 7-(3-butenil)-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas

22 g (0,1 mol) ksantino (iš a stadijos) veikiamas 16,6 g (0,11 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (iš 1a pavyzdžio) ir

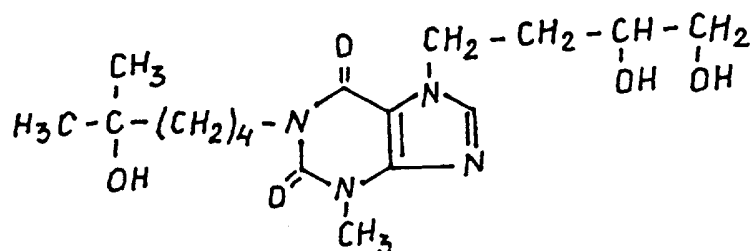
Reakcijos produktas yra pakankamai švarus ir be chromatografovimo per kolonėlę, vieną kartą perkristalinus iš etilacetato virimo temperatūroje pridedant petrolio eterio.

Lyd. temp.: 105-107 °C.

$$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \quad (\text{M. sv.} = 334,4).$$
CC(C)(O)CCCCN1C(=O)N(C)C2=CN(CCCOC2)C1=O

Į 22 g (0,066 mol) ksantino (iš b stadijos) 250-je ml chloroformo maišant azoto atmosferoje kambario temperatūroje per apytikriai 15 minučių pridedama 15,8 g (0,078 mol) 85 %-nės chlorbenzoinės rūgšties. Pamaišius kambario temperatūroje 48 valandas, mišinys plaunamas 10 %-niu natrio ditionito tirpalu, 10 %-niu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu, džiovinamas ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Susidaro alyvos pavidalo epoksidas beveik kiekybine išeiga ($C_{17}H_{26}N_4O_4$ m.sv. = 350,4), kurį galima tiesiai naudoti tolimesnėje d stadijoje.

d) 7-(3,4-dioksibutil)-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-
ksantinas



23 g (0,065 mol) junginio iš c stadijos tirpalas 120 ml tetrahidrofurano ir 80 ml vandens mišinyje veikiamas 0,4 ml 70 %-nės chloro rūgšties, maišant kambario temperatūroje. Pamašius kambario temperatūroje 5 dienas, reakcijos mišinys neutralizuojamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu, išgarinamas vakuumu, liekana tirpinama chloroforme ir valoma, chromatografuojant per silikagelio (Kieselgur) kolonėlę (eliuentas -chloroformas/metanolis, 10:1 pagal tūrį).

Išeiga: 19,4 (81 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 116-118 °C.

$C_{17}H_{28}N_4O_5$ (M.sv. = 368,4).

Sudėtis:

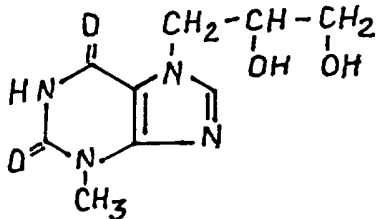
išskaičiuota, %: C 55,42 H 7,66 N 15,21

rasta, %: C 55,13 H 7,84 N 14,98.

56 p a v y z d y s

7-(2,3-dioksiopropil)-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas

a) 7-(2,3-dioksiopropil)-3-metilksantinas



83 g (0,5 mol) 3-metilksantino ištirpinama 1250 ml dimetilformamido ir į šį tirpalą maišant kambario temperatūroje nedideliais kiekiais sudedama 12 g (0,5 mol) natrio hidrido. Maišoma dar 30 minučių, paskui sulašinama 55,3 g (0,5 mol) 1-chlor-2,3-

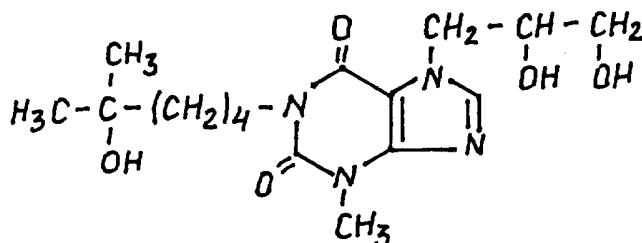
-propandiolio 100 ml dimetilformamido ir mišinys maišomas 18 valandų 110 °C temperatūroje. Toliau apdorojama pagal 55a pavyzdyje aprašytą metodiką .

Išeiga: 66,6 g (55,5 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 302-304 °C.

$C_{19}H_{12}N_4O_4$ (M.sv. = 240,2).

b) 7-(2,3-dioksipropil)-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metil-ksantinas



18 g (0,075 mol) ksantino junginio iš a) stadijos, 12,5 g (0,083 mol) 1-chlor-5-oksi-5-metilheksano (iš la pavyzdžio) ir 11,5 g (0,083 mol) kalio karbonato 500 ml dimetilformamido maišoma 18 valandų 110 °C temperatūroje , po to karštas tirpalas filtruojamas ir vakuume išgarinamas tirpiklis. Alyvos pavidalo nevalytą produktą, kuris stovėdamas išsikristalina, geriausia valyti, leidžiant per silikagelio (Kieselgur) kolonėlę (eliuentas - chloroformo/metanolio (10:1) mišinys), o po to perkristalinti iš etilacetato, į verdantį tirpalą pridedant petrolio eterio.

Išeiga: 15,2 g (57,2 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 105-107 °C.

$C_{16}H_{26}N_4O_5$ (M.sv. = 354,4).

Sudėtis:

išskaičiuota, %:	C	54,22	H	7,39	N	15,81
rasta, %:	C	53,87	H	7,47	N	15,71.

1 lentelė. I formulės junginiai

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
1	-H	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	228 - 230
2	$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-(CH_2)_4-$	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	93 - 95
3	-C ₃ H ₇	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	59 - 60
4	-CH ₃	-CH ₃	$-(CH_2)_4-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-CH_3$	106 - 107
5	$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-(CH_2)_4-$	-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	102 - 103
6	$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-(CH_2)_4-$	-CH ₃	-H	192 - 193
7	$H_3C-\overset{\overset{CH_3}{ }}{\underset{\underset{OH}{ }}{C}}-(CH_2)_4-$	-CH ₃	$-CH_2-\overset{\overset{O}{ }}{C}-CH_3$	78 - 80

Pvz Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	119 - 120
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	81 - 82
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	83 - 84
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	121 - 123
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	96 - 98
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	86 - 87
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	120 - 121
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	112 - 113

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	92 - 94
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	98
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	69 - 71
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	86 - 87
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	117 - 118
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	94 - 95
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	92 - 93
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	146 - 147

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₃	122
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-C ₃ H ₇	135 - 137
26	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	$-(\text{CH}_2)_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	69 - 70
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_5- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	52 - 54
28	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	92 - 94
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	61 - 63
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	99 - 101
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-CH ₃	94 - 96

Pvz. Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	105 - 107
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	68 - 70
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-CH ₂ -O-C ₃ H ₇	83 - 85
35	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	63 - 65
36	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	98 - 99
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	71
38	H ₃ C ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	77 - 79
39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	75

Pvz. Nr.	R^1	R^2	R^3	Lyd. temp., °C
40	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	52 - 54
41	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	45 - 47
42	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$	83 - 84
43	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$	72 - 73
44	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$	88 - 89
45	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$	01
46	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$	97 - 98
47	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	01

Pvz Nr.	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp., °C
48	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OC}_2\text{H}_5$	81
49	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	65 - 67
50	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	78 - 80
51	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	81
52	"	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	69 - 71
53	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	81
54	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	81
55	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	116 - 118
56	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	105 - 107

Farmakologiniai bandymai ir rezultatai1. Poveikis į periferinės arterinės kraujotakos sutrikimą

Paskutiniaisiais dešimtmečiais patofiziologijoje, o tuo pačiu ir chroninių susirgimų, susijusių su periferinių arterijų užsikimšimu, terapijoje įvyko žymūs pokyčiai, nes mokslinis ir terapinis dėmesys vis labiau pasislenka nuo makrokraujotakos į mikrokraujotaką, o pastarojoje - ypač į kapiliarines tėkmes, per kurias maitinami gretimi audiniai per medžiagas, skatinančias maitinančios terpės difuziją. Taigi, mikrokraujotakos sutrikimai pasireiškia tuo, kad ląstelės nepakankamai maitinamos, o tai sukelia audinių išemiją, ir todėl reikalinga tikslinga terapija, kuri pašalintų patologinius kapiliarinės kraujotakos maitinimo nehomogeniškumus ir normalizuotų vietinį parcialinį deguonies slėgį (pO_2) išeminiuose audiniuose.

Dėl to šiame išradime siūlomų junginių sugebėjimo pagerinti audinių aprūpinimą išbandymas buvo atliekamas, matuojant išeminio skeletinio raumens pO_2 pagal metodiką, aprašytą D.V. Lübbers Progr. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969), p. 136-146) ir M. Kessler (Prog. Resp. Res. 3 (Karger, Basel 1969) p. 147-152) bei Anesthesiology 45 (1976), p. 184. Palyginimo preparatu šiuose tyrimuose panaudotas standartinis vaistas - pentoksifilinas.

Bandomaisiais gyvuliukais pasirinkti medžioklinių šunų Beagle patinai, kuriems buvo duota natrio pentobarbitalis (35 mg/kg į pilvo ruimą). Jų dešinės užpakalinės galūnės šlaunies arterija ir tam tikra blauzdos raumens vieta laisvai preparuoti, o kairės užpakalinės galūnės šlaunies vena išlaisvinta ir joje įtaisytas kanaliukas preparatui įvesti, o šlaunies arterijoje - kraujo spaudimui matuoti.

Kad gyvuliukai būtų atsipalaidavę, jiems suleista alkurnio chlorido (0,1 mg/kg į veną, o po to 30 minučių laikotarpiais - po 0,01 mg/kg į pilvo ruimą) ir jiems buvo daromas dirbtinis kvėpavimas, kad, iš vienos pusės būtų pašalinta spontaninio raumens susitraukimo galimybė, kas turėtų neigiamą poveikį į pO_2 matavimo rezultatą, o, iš antros pusės, būtų vienodai tiekiamas deguonis kvėpavimui.

Platesnis kateteris, įstatytas į dešinės užpakalinės galūnės veną, pritaikytas laktato koncentracijai tekančiame iš venos kraujyje kontroliuoti. Ant išlaisvintos raumens vietos buvo uždėtas elektrodas su daugeliu laidų (Eschweiler firma, Kilis, VFR) nepertraukiamam pO_2 registravimui. Kai nusistovėjo pO_2 kreivė, šlaunies arterija buvo užspausta spaustuku, ir tada pO_2 raumenyje, kuri maitino šią kraujagyslę, greitai sumažėjo, po to, dėl spontaninio kolektorinių gyslų atsidarymo vėl nežymiai padidėjo ir galų gale svyravo labai žemame, lyginant su sveiku raumenu, lygmenyje. Tada įvedamas tiriamosios medžiagos tirpalas vandenyje arba į veną (i.v.) (0,6 mg/kg/min) arba į dvylikapirštę žarną (i.d.) (25 mg/kg dozė) ir buvo registruojamas pO_2 padidėjimas išeminiame audinyje. Kiekvieną sykį prieš užspaudžiant arteriją ir po užspaudimo, bei po tiriamosios medžiagos įvedimo paimtas veninio kraujo bandinys išplaunamo laktato ir kontrolės, susijusios su šia gyvuliuko būseną, nustatymui. Be to, kiekvieno bandymo pradžioje ir gale buvo tikrinama dujų koncentracija (pO_2 ir pCO_2) ir pH reikšmė išeminės galūnės arteriniame kraujyje.

Matavimo parametru preparato efektyvumui įvertinti buvo atskiruose bandymuose maksimalus (procentais) pO_2 padidėjimas,

įvedus tiriamą junginį, užspaudus kraujagyslę ($n = 2-11$). Pagal šį matuojamą dydį išskaičiuojamas kiekvienam junginiui bendaminis efektyvumo rodiklis W , dauginant teigiamų bandymų dažnį (procentais) ir gautą iš atskirų teigiamų reikšmių vidutinį pO_2 padidėjimą (procentais); šis rodiklis įskaito tiek individualius skirtumus tarp raumenų kraujotakos topologijos, tiek ir atsakomąją reakciją arba jos nebuvimą, palyginus su tiriamuoju junginiu, ir todėl galima patikimai lyginti atskirų preparatų aktyvumą.

2. Poveikis į regionalinį galvos smegenų aprūpinimą krauju

Šiame išradime siūlomų junginių poveikis į regionalinį smegenų aprūpinimą krauju buvo ištirtas šilumos laidumo metodu pagal A. Gibbs (Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 31 (1933) p.141 ir tolimesni), H. Hensel (Naturwissenschaften 43 (1956), p.477 ir tolimesni) ir E. Betz (Acta Neurol. Sci. Suppl. 14 (1965), p. 29-37), panaudojant abiejų lyčių kates, narkotizuotas natrio pentobarbitaliu (35 mg/kg, įvedama į pilvo ruimą); etalonas vaistinių medžiagų palyginimui irgi buvo pentoksifilinas. Pagal šį metodą, šiluminiu zondų, įtaisytu smegenų paviršiuje kaktos šoninio vingio srityje, matuojamas šilumos perdavimas nuo vieno karšto taško į gretimą kitą temperatūros matavimo tašką zonde; šilumos perdavimas yra tiesiai proporcingas smegenų aprūpinimui krauju. Šilumos perdavimo koeficiento λ padidėjimas (procentais) yra aprūpinimo krauju pagerėjimo matas.

Junginių tirpalai vandenyje buvo įleidžiami į veną. Tiriamosios medžiagos dozė buvo 3 mg/kg kūno svorio. Su kiekvienu preparatu buvo atlikti 3-5 atskiri bandymai ir iš gautų matavimo rezultatų išskaičiuotas smegenų aprūpinimo krauju padidėjimo vidurkis (procentais).

3. Ūmus toksiškumas

LD₅₀ sritis buvo nustatoma pagal standartinę mirtingumo, įvykstančio po 7 parų, nustatymo metodiką, panaudojant NMRI. (Jūros medicininių tyrimų institutas) peles, kurioms vieną kartą suleidžiamas preparatas į veną (i.v.) arba į pilvo ruimą (i.p.).

Šių tyrimų rezultatai, aiškiai rodantys šiame išradime siūlomų I formulės junginių pranašumą, lyginant su standartiniu preparatu pentoksifilinu, duoti 2 ir 3 lentelėse.

2 lentelė. Poveikis į sutrikdytą periferinę arterinę kraujotaką pagal užspaudimo būdą bandymuose su šunimis ir ūmus toksiškumas bandymuose su pelėmis

Junginys pagal pvz.	Užspaudimo būdas		Toksiškumas LD ₅₀ (mg/kg) (pelės)
	įvedimo būdas	efektyvumo rodiklis	
	i.v.: 0,6 mg/kg/ /min. i.d.*: 25 mg/kg	W (žr. tekstą)	
1	2	3	4
3	i.v.	1650	i.v.: 100-200
	i.d.	1250	
4	I.v.	1300	i.v.: 100-200
5	i.v. (0,3 mg/kg/ /min)	2080	i.v.: 150-300
	i.d.	2909	i.p.: 300-600
6	i.d.	700	i.v.: 200
8	i.v.	1400	i.v.: 200
10	i.d.	1965	i.v.: 200
12	i.v.	866	i.v.: 200
	i.d.	2337	

2 lentelė (tęsinys)

1	2	3	4
14	i.v.	960	i.v.: 200
16	i.v.	999	i.p.: 150-300
17	i.v.	1525	i.v.: 200
18	i.v.	1578	i.v.: 100-200
28	i.d.	2100	i.v.: 200
32	i.v.	2650	i.v.: 200
	i.d.	566	
37	i.v.	1400	i.v.: 200
	i.d.	950	
39	i.v.	1567	i.v.: 200
	i.d.	1996	
44	i.v.	1199	i.v.: 200
47	i.v.	2631	i.v.: 200
	i.d.	733	
	i.v.	891	i.v.: 187-209
	i.d.	643	i.p.: 219-259

3 lentelė. Poveikis į regionalinį smegenų aprūpinimą krauju bandymuose su narkotizuotomis katėmis, įvedus į veną 3 mg/kg, ir ūmus toksiškumas bandymuose su pelėmis

Junginys pagal pa- vyzdį	Vidutinis smegenų kraujo- takos padidėjimas, $\Delta\lambda$, procentais	Toksiškumas, LD ₅₀ , mg/kg (pelės)
3	15,5	i.v.: 100-200
9	9,4	i.v.: 100-200
16	25,8	i.p.: 150-300
17	9,4	i.v.: 200
18	9,4	i.v.: 100-200
22	12,0	i.v.: 200
27	10,3	i.v.: 200
43	19,8	i.v.: 200
48	14,6	i.v.: 200
Pentoksi- filinas	8,6	i.v.: 187-209 i.p.: 219-259

Aiškūs šiame išradime siūlomų junginių privalumas, ypač lyginant su periferinės ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų gydymui dažniausiai vartojamu ksantino dariniu - pentoksifilinu - taip pat įtikinamai pasireiškia ir kituose specialiuose tyrimuose.

Pastaruoju metu gerai žinoma, kad kraujagysles plečiantys farmakologiniai preparatai arba vaistai, į kuriuos įeina labai aktyvios kraujagysles plečiančios komponentės, netinka mikrokraujotakos sutrikimų gydymui, nes, iš vienos pusės, fiziologinio kraujagyslių išsiplėtimo rezervas jau pilnai išsemtas, o

iš antros pusės, gali atsirasti Stilo (Steal) fenomeno pavojus, kuris reiškia kenksmingą maitinančios kraujotakos persiskirstymą mikrokraujotakoje ir gali sudaryti jau nepakankamai aprūpintų nesveikų audinių apkrovas. Todėl kraujagyslių susitraukimą stabdantis poveikis buvo tirtas, panaudojant izoliuotą triušio ausį, per kurią tekėjo norfenefrino tirpalas. Šiame bandyme, pavyzdžiui, 5 pavyzdyje aprašytas junginys iki 100 $\mu\text{g/ml}$ dozėmis neturėjo jokio norfedrino įtaką stabdančio poveikio, tuo tarpu pentoksifilinas, esant 10-100 $\mu\text{g/ml}$ koncentracijoms, sukėlė norfenefrino susiaurintų kraujagyslių išsiplėtimą priklausomai nuo dozės.

Chroniniame bandyme su žiurkėmis su vienušiu klubinės arterijos uždarymu pasirodė, kad I formulės junginiai gerai veikia medžiagų apykaitą išeminiame skeletiniame raumenyje. Jeigu 5 savaites duoti, pavyzdžiui, 5 pavyzdyje aprašytą junginį, įvedant jį tris kartus per dieną po 3 mg/kg į pilvo ruimą, tai, panaudojant histologinį-cheminį nudažymo metodą, galima įrodyti, kad abiejuose tirtuose išeminės galūnės raumenyse (Tibialis anterior ir Extensor digitorum longus) oksidacinių skaidulų dalis žymiai padidėjo. Priešingai, atliekant tokį patį eksperimentą su pentoksifilinu, nepastebėta jokio betarpiško poveikio į raumenų medžiagų apykaitą.

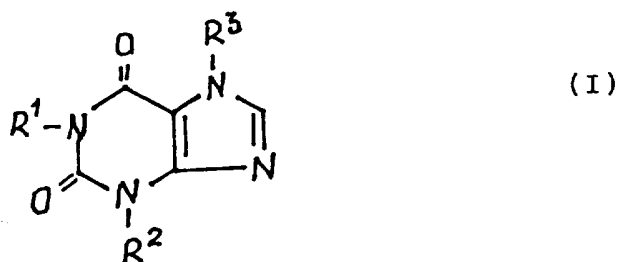
I formulės junginių privalumas pasireiškia taip pat ir kitame chroniška bandyme, kuriame buvo tirta įtaka į žiurkių, kurioms buvo perrišta dešinioji šlaunies arterija, išeminio skeletinio raumens susitraukimą. Gyvuliukams į per gerklę įvestą sondą 20 dienų buvo duodamas tiriamasis preparatas (paros oralinė dozė 25 mg/kg). Po to buvo nustatoma išeminio raumens nuovargis,

elektriškai jį dirginant maždaug 80 susitraukimų per minutę ir nustatant susitraukimo jėgos mažėjimą po 1, 15 ir 45 min. stimuliacijos, lyginant su negavusiais preparato kontroliniais gyvuliukais. Šiame bandyme 5 pavyzdyje aprašytas junginys, tikriausiai dėl medžiagų apykaitos optimizavimo, parodė žymų išeminės galūnės raumenų darbo pagerėjimą; be to, buvo stebėta netgi normalios susitraukimų reikšmės kaip ir kairiojo sveikojo (neišeminio) raumens. Šis pagerėjimas vyko lygiagrečiai su mitochondrinio kvėpavimo reguliavimo padidėjimu (RCR - kvėpavimo dažnio reguliavimas). Pentoksifilinas šiame bandyme neturėjo jokio poveikio. Išeinant iš to, šiame išradime siūlomi junginiai tinka taip pat ir įvairios kilmės raumenų energetinės medžiagų apykaitos, ypač mitochondrinės miopatijos, sutrikimų gydymui.

Šiame išradime siūlomi farmaciniai preparatai tinka ir žmonių gydymui, ir veterinarinėje medicinoje.

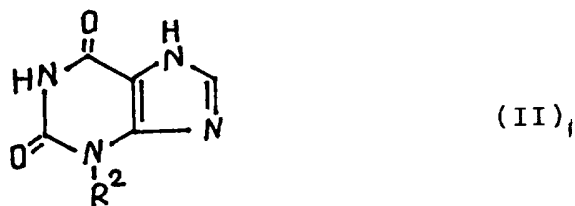
Išradimo apibrėžtis

1. Tretinių oksialkilksantinių, kurių formulė I:



gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

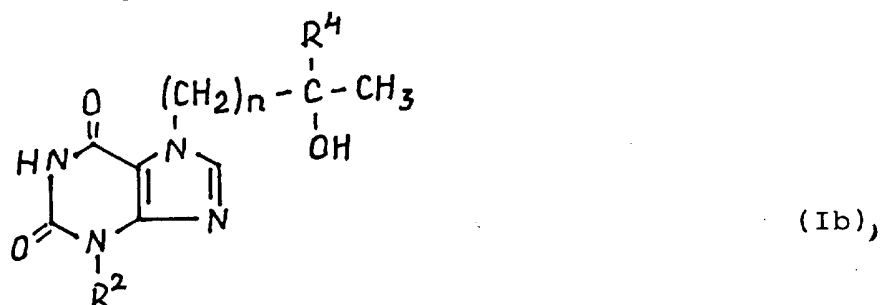
a) atlieka 3-alkilksantino, kurio formulė II:



kurioje R^2 yra alkilas, turintis iki 4 anglies atomų, atitinkamai atvejais dalyvaujant šarminiam agentui arba esant šio ksantino druskai, reakciją su alkilinio agentu, kurio formulė III:

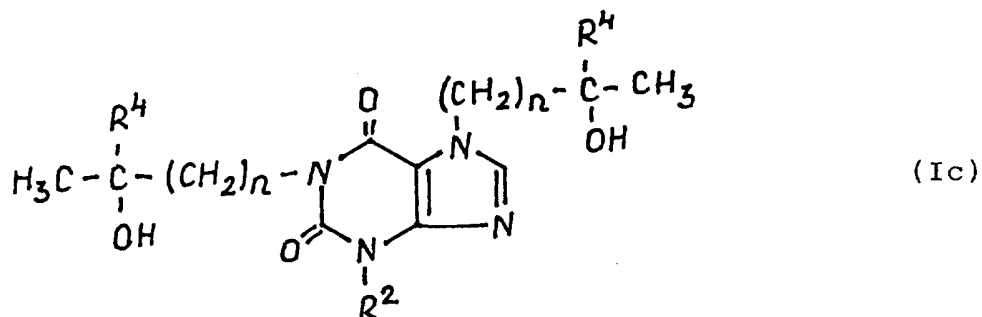


kurioje X yra halogenas arba sulforūgšties arba fosforo rūgšties esterio grupė, o R^4 ir n turi 2 apibrėžties punkte nurodytas reikšmes, susidarant junginiams pagal išradimą, kurių formulė Ib:



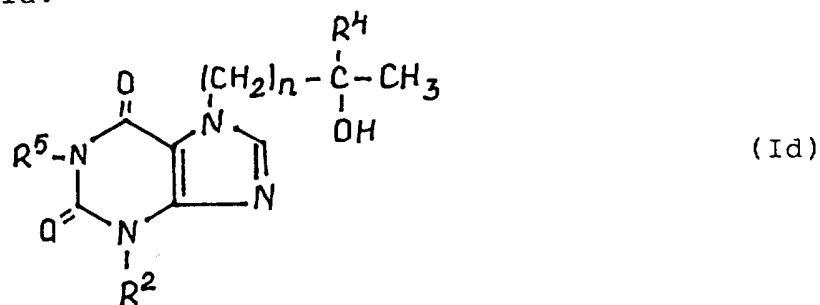
turintiems tretinę oksialkilo grupę R^3 padėtyje ir vandenilį R^1 padėtyje, ir šiuos junginius, taip pat geriausia esant šarmi-
niam agentui, arba šio junginio druskai,

a_1) alkilina tuo pačiu arba kitais alkilavimo agentais,
kurių formulė III, ir paverčia į junginius pagal išradimą, ku-
rių formulė Ic:



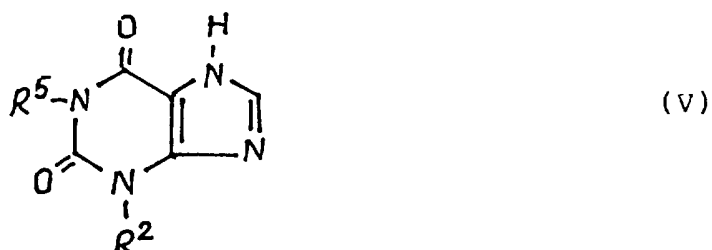
turinčiais dvi vienodas arba skirtingas tretines oksialkilo
grupes R^1 ir R^3 padėtyse, arba

a_2) veikia junginiais, kurių formulė R^5-X (IV), kurioje
X yra toks pats kaip ir III formulėje, o R^5 reikšmės duotos 2-me
apibrėžties punkte, ir paverčia junginiais pagal šį išradimą,
kurių formulė Id:



arba

b) 1,3-dialkilintus ksantino darinius, kurių formulė V:

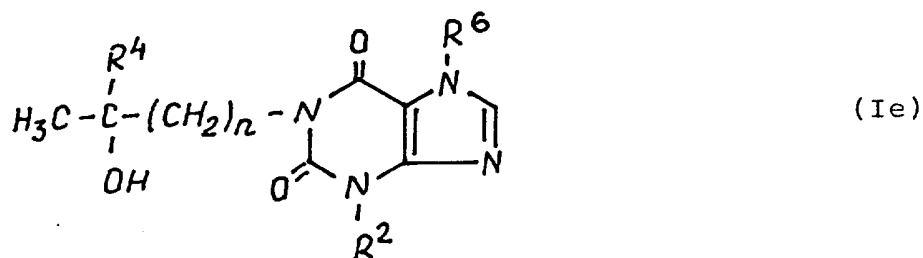


geriausiai esant šarminiam agentui arba šio ksantino druskai, vienos stadijos reakcijoje su III formulės junginiais, pakeičiant 7-tos padėties vandenilį, paverčia Id formulės junginiais, arba

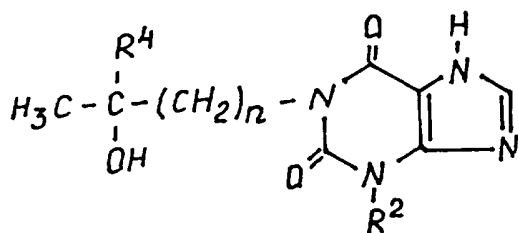
c) 3-alkilksantinus, kurių formulė II, taip pat geriausiai esant šarminiam agentui arba ksantino druskai, iš pradžių veikia junginiu, kurio formulė R^6-X (IVa), susidarant 3,7-dipa-keistiems ksantinams, kurių formulė VI:



kurioje R^6 turi tokias pačias reikšmes, kaip ir R^5 , arba yra benzilas arba difenilmetilas, o X yra toks, kaip ir III formulėje, ir šiuos gautus junginius, taip pat geriausiai esant šarminiam agentui arba šio junginio druskai, veikia III formulės junginiais mainų reakcijoje į 1-ą padėtį, paverčia į junginius, kurių formulė Ie:



o Ie formulės junginius, kuriuose R^6 yra benzilo arba difenilo grupės, arba alkoksimetilo bei alkoksialkoksimetilo liekana, redukciniuose arba hidrolitiniuose sąlygose paverčia junginiais pagal šį išradimą, kurių formulė If:



(If),

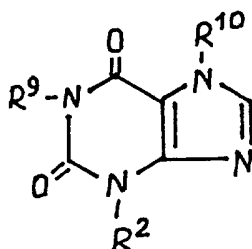
kuriuos paskui, esant reikalui, veikiant III arba IV formulės junginiais, galima paversti į Ic arba Ie formulės junginius pagal šį išradimą,

arba

d) Id formulės junginius arba, atitinkamai, Ie formulės junginiai pagal šį išradimą, kuriuose R^5 arba, atitinkamai, R^6 yra oksoalkilo liekana, redukuoja įprastais ketogrupės reduktoriais į atitinkamus oksialkilo ksantinus pagal šio išradimo 1 punktą,

arba

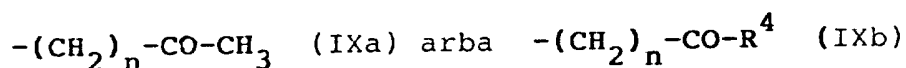
e) pakeistus ksantinus, kurių formulė VIII:



(VIII),

kuriuose

e₁) R^9 ir R^{10} padėtyse yra dvi vienodos arba skirtingos grupės, kurių formulės



arba yra tik vienas IXa arba IXb formulės pakaitas, o kitoje padėtyje yra vandenilis arba R^5 , arba, atitinkamai, R^6 liekana, veikia (C_1-C_3) -alkilmetalų junginiais, jeigu yra IXa liekana,

LT 3869 B

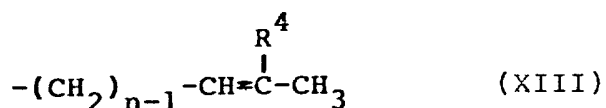
ir metilmetalų junginių, jeigu yra IXb liekana, redukcinių karboksilo grupės alkilavimo reakcijoje ir paverčia Ib-If formulų ksantinais,

arba

e₂) R⁹ ir R¹⁰ padėtyse yra dvi vienodos arba skirtingos grupės, kurių formulė $-(CH_2)_n-Hal$ (X), arba tik viena panaši liekana, o kitoje padėtyje yra vandenilis arba R⁵ arba, atitinkamai, R⁶ liekana, pakeičia įvedant į galinę padėtį metalą, o po to veikia ketonais, kurių formulė R⁴-CO-CH₃ (IX) ir redukcinėje karbonilo grupės alkilavimo reakcijoje paverčia Ib-If formulės junginiais pagal šį išradimą, arba

e₃) R⁹ arba R¹⁰, arba ir R⁹ ir R¹⁰ padėtyse turi $-(CH_2)_n-COO-(C_1-C_4)-alkilas$ (XII) grupę, o atitinkamai kitoje padėtyje turi vandenilį arba R⁵, arba atitinkamai, R⁶ liekaną, panaudojant du ekvivalentus metilmetalų junginio, reaguojančio su alkoksikarbonilo grupe, paverčia Ib-If formulų ksantinais pagal šį išradimą, kuriuose R⁴ yra metilas, arba

e₄) R⁹ ir R¹⁰ padėtyse turi dvi vienodas arba skirtingas liekanas, kurių formulės



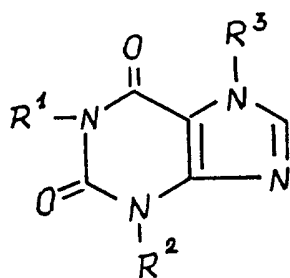
arba tik vieną panašią liekaną, o kitoje padėtyje yra vandenilis arba R⁵, arba atitinkamai, R⁶ liekana, o dviguba -C=C- jungtis XIII grupėje gali būti ir izomerinėje padėtyje prie šakoto anglies atomo, panaudojant rūgščių katalizuojamą, vykstančią pagal Markovnikovo taisyklę hidratacijos reakciją, paverčia Ib-If

formulės ksantinais pagal šį išradimą,

ir

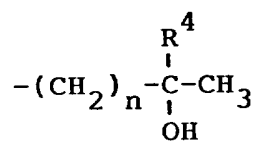
e_5) pabaigoje, esant reikalui, e_1 - e_4 metodais gautus tretinius oksialkilksantinus, kurių formulės Ib ir If, kurie 1-je arba, atitinkamai, 7-je padėtyje turi vandenilio atomą, esant tam tikrais atvejais šarminiam reagentui arba šių ksantinių druskoms, veikia III arba IV, arba atitinkamai IVa formulės alkilavimo agentu ir gauna tripakeistus Ic arba, atitinkamai, Id arba Ie formulės junginius, kuriuose R^2 , R^4 , R^5 ir n turi reikšmes, nurodytas 2 punkte.

2. Tretiniai oksialkilksantinai, kurių bendra formulė I:



(I),

kurioje bent viena iš R^1 ir R^3 liekanų yra tretinė oksialkilo grupė, kurios formulė Ia:



(Ia),

kurioje R^4 yra alkilo grupė, turinti iki 3 anglies atomų, o n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, o tuo atveju, jeigu tik viena iš R^1 arba R^3 liekanų yra tokia tretinė oksialkilo grupė, kurios formulė Ia, antroji liekana yra vandenilio atomas arba alifatinio angliavandenilio liekana R^5 , turinti iki 6 anglies atomų, kurios angliavandenilio grandinę pertraukia 1 arba 2 deguonies atomai, arba gali įeiti oksogrupės arba 1 arba 2

oksigrupės kaip pakaitai, kur oksogrupė arba oksigrupės atskirtos nuo azoto mažiausiai 2 anglies atomais, o R^2 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus.

3. Junginiai pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R^2 yra metilas arba etilas, tik viena iš dviejų R^1 arba R^3 liekanų, aprašytų 1 punkte, yra tretinė oksialkilo grupė ir tik viena iš R^5 liekanoje esančių okso- arba oksogrupių atskirta nuo azoto mažiausiai dviem anglies atomais.

4. Junginiai pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad I formulėje R^1 arba R^3 yra $/(ω-1)$ -oksi- $(ω-1)$ -metil/pentilas, -heksilas arba -heptilas.

5. Junginiai pagal vieną arba keletą iš 2-4 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad I formulėje R^1 yra tretinė oksialkilo grupė, geriausia R^1 yra

$/(ω-1)$ -oksi- $(ω-1)$ metil/pentilas, -heksilas arba -heptilas,

R^2 yra metilas arba etilas ir

R^3 yra alkilas, oksialkilas arba alkoksialkilas, turintys 1-4 anglies atomus.

6. Junginys pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 7-etoksimetil-1-(5-oksi-5-metilheksil)-3-metilksantinas.

7. Vaistinė medžiaga, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra arba ji susideda iš bent vieno I formulės junginio pagal vieną arba daugiau iš 2-6 punktų, arba bent vieno junginio, gauto 1-me punkte apibrėžtu būdu.

8. Vaistinė medžiaga pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skirta periferinės ir/arba smegenų kraujotakos susirgimų profilaktikai ir/arba gydymui.

9. Vaistinė medžiaga pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad ji yra skirta periferinių arterijų
užsikimšimo profilaktikai ir/arba gydymui.

10. Vaistinė medžiaga pagal 7 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad ji yra skirta raumenų energetinės medžia-
gų apykaitos sutrikimų, ypač mitochondrinės miopatijos,
gydymui.