



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 380

(21) PV 3553-88.W
(22) Prihlášené 25 05 88

(40) Zverejnené 13 06 89
(45) Vydané 14 12 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/54

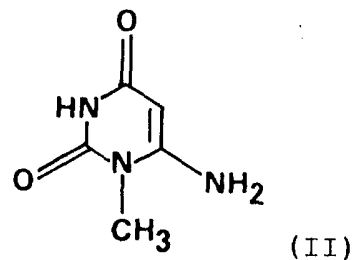
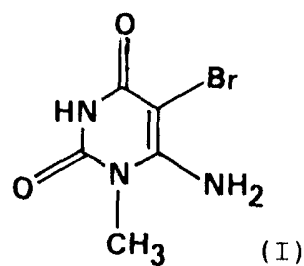
(75)
Autor vynálezu

RYBÁR ALFONZ ing. CSc., REPÁŠ MILAN člen korešpondent SAV a ČSAV
BRATISLAVA, TEGŽA MARIAN ing., MODRA,
SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc., FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
BRATISLAVA, HESEK DUŠAN ing. CSc., MODRA,
GREIPLOVÁ EVA ing., BRATISLAVA

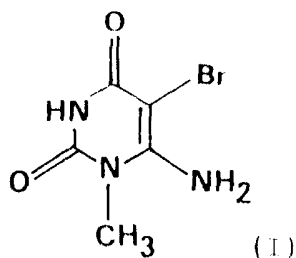
(54)

Spôsob prípravy 6-amíno-5-bróm-1-metyl-1H-pyrimidín-2,4-dionu

(57) Riešenie sa týka spôsobu prípravy 6-amíno-5-bróm-1-metyl-1H-pyrimidín-2,4-dionu vzorca I, ktorý sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziprodukt pri syntéze liečiva prepentofylín. Pripravuje sa zo 6-amíno-1-metyl-1H-pyrimidín-2,6-dionu vzorca II a brómu v prostredí kyseliny octovej za prítomnosti octanu sodného alebo draselného, viažúceho uvoľňujúci sa bromovodík, pri teplote 15 až 80 °C.

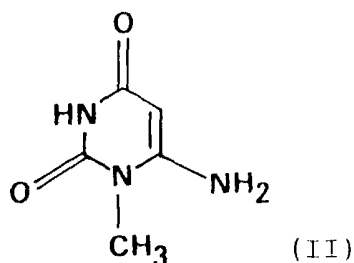


Vynález sa týka spôsobu prípravy 6-amino-5-brom-1-metyl-1H-pyrimidín-2,4-dionu vzorca I



ktorý sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziprodukt pri syntéze vazodilatancia propentofylínu.

Doposiaľ sa táto zlúčenina pripravovala zo 6-amino-1-metyl-1H-pyrimidín-2,6-dionu vzorca II



12 h bromáciou vo vodnom prostredí pri teplote miestnosti vo výťažku 23 % [G. R. Barker, N. G. Luthy: J. Chem. Soc. 1956, 920] alebo v kyseline octovej vo výťažku nad 90 % (surový produkt) [J. Wojciechowski: Acta Polon. Pharm. 18, 409 (1961); PL 42, 976]. Nevýhodou prvého postupu je práca vo vodnom prostredí, v ktorom dochádza z častí k hydrolýze amínoskupiny v polohe 6 zlúčeniny vzorca II. U druhého postupu spôsobuje reakciou vznikajúca kyselina bromovodíková taktiež nežiadúce reakcie. Vznik nečistôt pri reakcii sa prejaví v podstatnom znížení výťažkov pri čistení zlúčeniny vzorca I a tiež v znížení kvality produktu po prekryštalizácii, čo vyplýva z porovnania teploty topenia produktu podľa postupu uvedeného v druhom lit. odkaze (265 °C) a postupu podľa 1. lit. odkazu (278 až 280 °C). Uvedené nevýhody odstraňuje spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu, ktorého podstatou je bromácia zlúčeniny vzorca II v prostredí kyseliny octovej za prítomnosti octanu sodného alebo draselného, ktoré viažu v reakcii sa uvoľňujúci bromovodík, pri teplote 15 až 80 °C.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak,

že sa 1,0 mól. diel zlúčeniny vzorca II a 1,0 až 1,1 mól. diel octanu sodného alebo draselného suspenduje v kyseline octovej a za miešania sa pridáva 1,0 až 1,1 mól. dielu brómu pri teplote miestnosti. Po doreagovaní, ktoré sa prejaví odfarbením reakčnej zmesi sa zlúčenina vzorca I odsaje, premyje vodou a prekryštalizuje z vody. Nakoniec sa vysuší za zvýšenej teploty, s výhodou vo vákuu.

Zlúčenina vzorca II sa môže najprv rozpustiť varom s kyselinou octovou, potom sa pridá octan sodný alebo draselný a po ochladení na cca 60 až 70 °C sa zaháji pridávanie brómu po malých dávkach počas cca 15 min. Reakčná zmes sa po vychladení spracuje analogicky ako v predošlom postupe. Molárne pomery reaktantov sú taktiež analogické ako v predošlom postupe.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je získanie čistejšej zlúčeniny vzorca I vďaka likvidácii v reakcii sa uvoľňujúceho bromovodíka, čo vyplýva napr. z porovnania teplôt topenia a v dosiahnutí vyšších výťažkov prekryštalizovaného produktu.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na ne obmedzoval.

Príklad 1

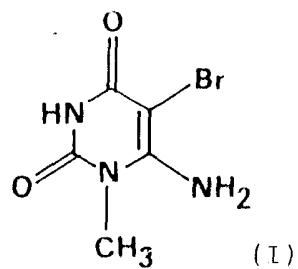
K zmesi 14,1 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II, 15,0 g (0,11 mól) octanu sodného kryštalického a 100 ml kyseliny octovej sa za miešania pridáva po malých dávkach počas cca 15 min. 17,58 g (0,11 mól) brómu. Hustá suspenzia sa na doreagovanie mieša pri teplote miestnosti ešte 1 h, produkt sa odsaje, premyje studenou vodou a prekryštalizuje z vody. Získá sa 18,0 g (81,8 % teórie) zlúčeniny vzorca I s t. t. 280 až 283 °C. Prvý lit. odkaz udáva t. t. 278 až 280 °C (H₂O) a druhý lit. odkaz udáva 265 °C (H₂O). Pre C₈H₆BrN₃O₂ (220,0) vypočítané: 27,29 % C, 2,75 % H, 19,10 % N, 36,32 % Br; nájdené: 26,97 % C, 2,64 % H, 19,14 % N, 36,10 % Br.

Príklad 2

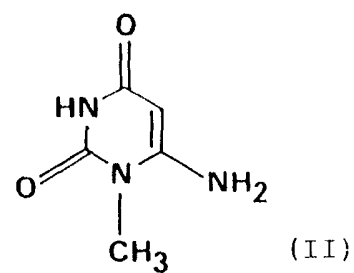
14,1 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II sa rozpustí zahriatím do varu v 750 ml kyseliny octovej, pridá sa 10,8 g (0,11 mól) octanu draselného, vzniklý roztok sa ochladí na 70 °C a pridáva sa k nemu po malých dávkach 17,58 g (0,11 mól) brómu počas cca 0,5 h. Reakčná zmes sa mieša do vychladnutia na teplotu miestnosti, produkt sa odsaje, premyje vodou a prekryštalizuje z vody. Získá sa 17,6 g (80,0 % teórie) zlúčeniny vzorca I s t. t. 279 až 282 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 6-amíno-5-bróm-1-metyl-1H-pyrimidín-2,4-dionu vzorca I



zo 6-amíno-1-metyl-1H-pyrimidín-2,6-dionu vzorca II



a brómu, v prostredí kyseliny octovej, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje za prítomnosti octanu sodného alebo draselného pri teplote 15 až 80 °C.