



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

261447

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/54

(22) Prihlášené 10 09 87

(21) [PV 6551-87.Y]

(40) Zverejnené 15 06 88

(45) Vydané 15 05 89

[75]

Autor vynálezu

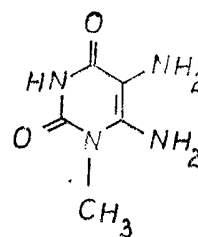
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., REPÁŠ MILAN člen korešpondent SAV a ČSAV,
SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc., BRATISLAVA, NEVYDAL JOSEF ing.,
HLOHOVEC, HESEK DUŠAN ing., MODRA

(54) Spôsob prípravy 5,6-diamín-1-metyl-2,4(1H,3H)pyrimidíndiónu

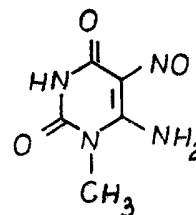
1

Riešenie spočíva v príprave 5,6-diamín-1-metyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca I zo 6-amín-5-nitrózo-1-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca II takým spôsobom, že sa zlúčenina vzorca II suspenduje vo vode, k vzniklej suspenzii sa pridá Raney-nikel zbavený vopred zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu a vzniklá zmes sa podrobí hydrogenácii pri teplote 15 až 100 stupňov C a pri tlaku vodíka 0,01 až 6 MPa a vzniklá zlúčenina vzorca I sa izoluje. Uvedeným postupom sa oproti doterajšiemu stavu zvyšuje výťažok a čistota zlúčeniny vzorca I. Zlúčenina vzorca I sa používa vo farmaceutickej chémii pri výrobe teobromínu.

2

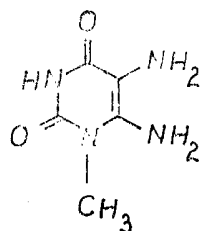


(I)



(II)

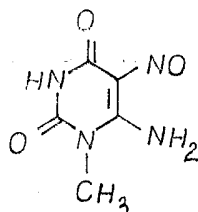
Vynález sa týka spôsobu prípravy 5,6-diamino-1-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca I



(I)

Zlúčenina vzorca I sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziprodukt pri výrobe xantínových derivátov.

Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala zo 6-amino-5-nitrózo-1-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca II



(II)

redukciou s práškovým zinkom v prostredí 20 %-nej kyseliny sírovej pri 20–30 °C [Merck: DRP 161 493; Chem. Zentralbl. 1905. II. 182], v prostredí zriedenej kys. sírovej [T. Ukai, Y. Yamamoto, Sh. Kanetomo: J. Pharm. Soc. Japan 74. 674, 677 (1954); Chem. Abstr. 48. 10 743 (1954)], v prostredí vodného amoniaku a uhlíčitanu amonného [Y. Ozaki: Yakugaku Zasshi 80. 1778 (1960); Chem. Abstr. 55. 10 457], alebo redukciou so železným práškom, resp. železnými pilinami v prostredí vodného roztoku chloridu amonného, alebo v prostredí zriedenej kys. chlorovodíkovej [E. I. Abramova, A. V. Kuteliya, V. F. Feklistova: Khim.-Farm. Zh. 9 (1), 32 (1975)]. Ďalšia známa metóda je redukcia zlúčeniny vzorca II s vodným roztokom sírniku amonného [W. Traube: Ber. 33. 3048 (1900)], alebo s Na₂S₂O₄ vo vodnom prostredí [M. Polonowski, R. Vieillefosse, S. Guinand, H. Jérôme: Bull. soc. chim. 1946. 80], resp. v prostredí vodného amoniaku [G. H. Timmis: J. Chem. Soc. 1958. 804]. Ďalšia známa metóda prípravy zlúčeniny vzorca I je hydrogenácia vodného roztoku alkalickéj soli zlúčeniny vzorca II za katalýzy Raney-niklu [Yu. A. Kudryanshov, M. I. Petrova: SSSR pat. 490 802 (1975)]. Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I je elektrochemická redukcia zlúčeniny vzorca II

v roztoku kyseliny sírovej [Merck: DRP 166 267; Chem. Zentralbl. 1906. I. 618] alebo v roztoku kyseliny chlorovodíkovej, prípadne vodného roztoku alkalickéj soli zlúčeniny vzorca II [M. Ya. Fioshin a spol.: Khim.-Farm. Zh. 13 (7), 78 (1979); A. N. Dolgachev, I. I. Surov, I. A. Avrutskaya, M. Ya. Fioshin: Elektrokimiya 15. 927 (1979)].

Zlúčeninu vzorca I možno pripraviť aj zo 6-amino-5-fenylazo-3-metyl-2,4(1H,3H)pyrimidíndiónu redukciou s práškovým zinkom v prostredí kyseliny sírovej alebo hydrogenáciou v kyseline octovej za katalýzy paládia na uhlí [M. Ishidate, M. Sekiya, Y. Harada: J. Pharm. Soc. Japan. 76. 1107 (1956)].

Poslednou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I je hydrolýza 6-amino-5-formylamino-3-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu pôsobením plynného chlorovodíka vo vriacom metanole. Zo vzniklého hydrochloridu zlúčeniny vzorca I sa uvoľní báza vzorca I vhodnými alkalickými činidlami vo vodnom prostredí [W. Pfeleiderer, W. Hutzenlaub: Chem. Ber. 106. 3149 (1973)].

Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu je založený na hydrogenačnej reakcii vodnej suspenzie zlúčeniny vzorca II za prítomnosti katalyzátora Raney-niklu zbaveného zvyškov alkality a aktivovaného zlúčením kobaltu pri teplote 15 až 100 °C, s výhodou pri 20 až 50 °C a tlaku 0,01 až 6 MPa, s výhodou pri 1,0 až 3,5 MPa.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina vzorca II suspenduje vo vode, k vzniklej suspenzii sa pridá 0,6 až 12 hmotnostných dielov Raney-niklu zbaveného vopred zvyškov alkality a aktivovaného zlúčením kobaltu v množstve 0,006 až 2,3 hmotn. dielov na 100 hmotn. dielov zlúčeniny vzorca II a zmes sa podrobí hydrogenačnej reakcii za miešania pri uvedenej teplote a tlaku vodíka. Po spotrebovaní potrebného množstva vodíka sa reakčná zmes vytlačí z reakčnej nádoby tlakom dusíka. Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje tak, že sa k vypustenej vodnej suspenzii zlúčeniny vzorca I a katalyzátora pridá konc. vodný roztok 1 až 2 ekvivalentu alkalického hydroxidu. To má za následok prevedenie zlúčeniny vzorca I na jej vo vode rozpustnú alkalickú soľ, od ktorej sa katalyzátor oddelí odfiltrovaním, príp. za tlaku, alebo odstredením. Z filtrátu, ktorý predstavuje vodný roztok alkalickéj zlúčeniny vzorca I, sa táto získa prídavkom anorganickéj alebo organickej kyseliny. Ako kyselina sa môže použiť napr. kys. chlorovodíková, sírová, octová a pod. Vylúčená zlúčenina vzorca I sa odsaje alebo odstredí a po premytí vodou sa suší za zvýšenej teploty s výhodou za vákua.

Raney-nikel pripravený bežným spôsobom zo zliatiny nikel-hliník vyluhovaním hliníka pôsobením roztoku alkalického hydroxidu obsahuje zvyškovú alkalitu, ktorá spôsobuje pri uvedenej hydrogenačnej reakcii

nežiadúce vedľajšie reakcie a tým aj značné znečistenie produktu hydrogenácie. Raney-nikel zbavený zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu tieto nepriaznivé účinky nemá. Pripravuje sa tak, že sa Raney-nikel so zvyškovou alkalitou suspenduje vo vode a za miešania pridá toľko vodného roztoku kobaltnej soli, až Raney-nikel nereaguje alkalicky. Chemickou podstatou tohoto deja je premena kobaltnej soli pôsobením zvyškovej alkality na hydroxid kobaltnatý, ktorý v podmienkach hydrogenácie sa vyredukuje na kobalt a tento aktivuje východzí Raney-nikel. Ako vo vode rozpustná soľ sa s výhodou použije octan kobaltnatý. Týmto spôsobom upravený Raney-nikel sa odsaje, premyje vodou a je schopný použitia v príprave zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je, že sa hydrogenácia nemusí uskutočňovať v silne alkalickom prostredí, ktoré síce napomáha rozpúšťaniu východzej zlúčeniny vzorca II, ale ktoré súčasne má za následok vedľajšie nežiadúce reakcie [viď napr.: C. Valenzuela Calahorra, A. Matilla Hernandez: *Ars Pharm.* 25, 349 (1984)] a tým značné zhoršenie čistoty získanej zlúčeniny vzorca I.

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

Príklad 1

8,5 g zlúčeniny vzorca II sa v hydrogenačnej banke suspenduje so 150 ml vody, pridá sa Raney-nikel zbavený zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu (0,4 g suchého katalyzátora) a za miešania alebo trepania sa hydrogenuje v atmosfére vodíka. Hydrogenácia trvá podľa intenzity miešania, resp. trepania 5 až 10 h. Vodíková atmosféra v hydrogenačnej banke sa nahradí dusíkovou, k reakčnej zmesi sa pridá 70 ml 1M hydroxidu sodného a vzniklý roztok sodnej zlúčeniny vzorca I sa oddelí od katalyzátora filtráciou alebo odsatím. K filtrátu sa pridá kys. octová alebo chlorovodíková do neutrálnnej reakcie. Vylúčená zlúčenina vzorca I sa po niekoľkohodinovom stáťí odsaje a sa-

ší na vzduchu, príp. za vákua. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí 76 až 88 %.

Príklad 2

Do 250 ml autoklávu s rýchlobožným miešadlom sa predloží 17,0 g zlúčeniny vzorca II, 150 ml vody a vlhký Raney-nikel zbavený zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu v množstve odpovedajúcom 0,8 g suchého katalyzátora. Autokláv sa vypláchne dusíkom a vodíkom a za miešania sa hydrogenuje v atmosfére vodíka pri tlaku 1,2 až 2,0 MPa pri teplote miestnosti. Hydrogenácia trvá 3 až 3,5 h. Po vypláchnutí autoklávu dusíkom sa tlakom dusíka vytlačí reakčná zmes z autoklávu do ďalšej nádoby, pridá sa cca 150 ml 1M-hydroxidu sodného. Zo vzniklého roztoku sodnej soli zlúčeniny vzorca I sa katalyzátor oddelí filtráciou, k filtrátu sa pridá kys. octová alebo chlorovodíková a vylúčený produkt sa spracuje ako v príklade 1. Výťažky zlúčeniny vzorca I sa pohybujú v rozmedzí 78 až 90 %.

Príklad 3

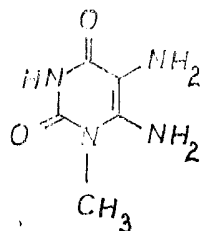
Do 4-litrového autoklávu so zdvihovým miešaním sa predloží 220 g zlúčeniny vzorca II, 2000 ml vody a vlhký Raney-nikel zbavený zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu v množstve odpovedajúcom 11 g suchého katalyzátora. Po nahradení vzdušnej atmosféry vodíkom, hydrogenuje sa za miešania za tlaku 1,0 až 3,5 MPa pri teplote 20 až 30 °C. Hydrogenát sa spracuje analogicky ako v príklade 2. Hydrogenácia trvá 2 až 2,5 h. Výťažky zlúčeniny vzorca I sa pohybujú v rozmedzí 85 až 92 %.

Príklad 4

Do 250 ml autoklávu s rýchlobožným miešadlom sa predloží 8,5 g zlúčeniny vzorca II, 150 ml vody a vlhký Raney-nikel zbavený zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu v množstve odpovedajúcom 0,4 g suchého katalyzátora. Hydrogenuje sa analogicky ako v príklade 2 s výnimkou reakčnej teploty: pri 60 °C namiesto teploty miestnosti. Výťažok zlúčeniny vzorca I činí 61 %.

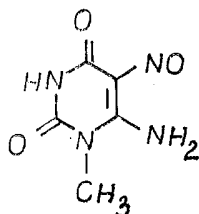
PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 5,6-diamíno-1-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca I



(I)

zo 6-amíno-5-nitrózo-1-metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidíndiónu vzorca II



(II)

vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina vzorca II suspenduje vo vode, k vzniklej suspenzii

sa pridá Raney-nikel zbavený vopred zvyškov alkality a aktivovaný zlúčeninou kobaltu, vzniklá zmes sa podrobí hydrogenácii pri teplote 15 až 100 °C a pri tlaku vodíka 0,01 až 6 MPa a vzniklá zlúčenina vzorca I sa izoluje.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že hydrogenácia sa prevádza pri teplote 20 až 50 °C a pri tlaku vodíka 1 až 3,5 MPa.

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa použije 0,6 až 12 hmotnostných dielov Raney-niklu zbaveného alkality a aktivovaného prídavkom kobaltnej zlúčeniny v množstve 0,006 až 2,3 hmotn. dielov na 100 hmotn. dielov zlúčeniny vzorca II.

4. Spôsob podľa bodov 1 a 3, vyznačujúci sa tým, že ako katalyzátor sa použije Raney-nikel so zvyškovou alkalitou, ktorý sa suspenduje vo vode a uvedie do styku s vodným roztokom kobaltnej soli, s výhodou octanu kobaltnatého, za vzniku aktivovaného Raney-niklu zbaveného zvyškov alkality.

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje prídavkom minimálne 1 ekvivalentu alkalického hydroxidu, zo vzniklého roztoku alkalického soli zlúčeniny vzorca I sa oddelí Raney-nikel a z roztoku sa uvoľní zlúčenina vzorca I prídavkom organickej alebo anorganickej kyseliny.