

2
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63 818

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 7/10

Zgłoszono: 27.I.1968 (P 124 936)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d, 57/40

Opublikowano: 25.XI.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jan Wojciechowski, Marta Krajewska, Ryszard Palanowski

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania 1,3-dwualkilo-7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-ksantyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1, 3-dwualkilo-7-/3' -chloro-2' -hydroksypropylo/-ksantyny. Związki te znajdują zastosowanie jako produkty pośrednie w syntezie wielu preparatów farmaceutycznych, takich jak nikotynian 7-[3-metylohydroksyetyloamino/-2-hydroksypropylo]-teofiliny oraz 7-/2, 3-dwuhydroksypropylo/-teofilina, a także do innych syntez.

Znany jest z niemieckiego opisu patentowego nr 224159 sposób wytwarzania tych związków przez kondensację chlorowcopodstawionych epitylenków alkilowych z zasadami ksantynowymi zawierającymi w pierścieniu imidazolowym wodór zdolny do wymiany. Tak więc np. teofilinę ogrzewa się w temperaturze 130°C przez kilkanaście godzin z nadmiarem epichlorohydryny. Powstająca przy tym 7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-teofilina jest jednak produktem bardzo zanieczyszczonym i nawet po krystalizacji wykazuje temperaturę topnienia zaledwie 141—143°C. Ten sam związek otrzymał H. J. Roth [Arch. Pharm. 292, 234 /1959/] przez ogrzewanie teofiliny w ciągu kilkunastu minut w alkoholu n-propylowym wobec katalitycznych ilości pirydyny z niewielkim nadmiarem epichlorohydryny, przy czym powstawał produkt zanieczyszczony o temperaturze topnienia 146—147°C.

Sposoby te są kosztowne z uwagi na konieczność stosowania, jako substratu, drogiej 1, 3-dwualkilo-ksantyny, np. teofiliny. Stwierdzono ponadto, że produkt uzyskany według tych sposobów zawiera

2

jako produkt uboczny 1, 3-bis-/1, 3-dwualkilo-7-ksantyno/-2-hydroksypropan w ilości około 10%.

Obecnie stwierdzono, że 1, 3-dwualkilo-7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-ksantynę o wysokiej czystości, zawierającą minimalną ilość wymienionego produktu ubocznego, można otrzymać w sposób wysoce ekonomiczny przez kondensację epichlorohydryny z łatwo dostępnym 1, 3-dwualkilo-4,5-dwuaminouracylen, przy czym powstaje nie opisany dotąd w literaturze nowy 1, 3-dwualkilo-4-amino-5-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-aminouracyl, który poddaje się działaniu kwasu mrówkowego.

Następuje przy tym formylowanie i równoczesna cyklizacja pierścienia imidazolowego do 1, 3-dwualkilo-7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-ksantyny.

Według wynalazku 1, 3-dwualkilo-4,5-dwuaminouracyl kondensuje się z epichlorohydryną przez ogrzewanie w środowisku alkoholu zawierającego 1—6 atomów węgla w cząsteczce, np. metanolu, propanolu itp. względnie w ich mieszaninie, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu kondensacji mieszaninę reakcyjną ochładza się, wykrystalizowany 1, 3-dwualkilo-4-amino-5-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-aminouracyl odsacza się, wydzielony produkt ogrzewa się z kwasem mrówkowym w temperaturze wrzenia mieszaniny przez kilka godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar kwasu mrówkowego, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzy-

maną pochodną 1, 3-dwualkiloksantyny oczyszcza znanymi sposobami, np. przez krystalizację.

Otrzymuje się produkt o wysokiej czystości zawierający powyżej 98% czystego związku z wysoką wydajnością, która w etapie kondensacji wynosi nie mniej niż 75%, a w etapie formylowania i cyklizacji wynosi nie mniej niż 90%.

Przykład 1, 3-dwumetylo-4,5-dwuaminouracyl (8,6g) i epichlorohydrynę (14,4 g) ogrzewano w alkoholu metylowym w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez kilka godzin. Po schłodzeniu roztworu wydzielony osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 1, 3-dwumetylo-4-amino-5-3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-aminouracyl o temperaturze topnienia 158—160°C z wydajnością 75%. 5,24 g otrzymanego produktu ogrzewano przez 2—3 godziny w temperaturze wrzenia w 30 ml kwasu mrówkowego, następnie oddestylowano nadmiar kwasu mrówkowego pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z alkoholu metylowego.

Otrzymano 7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-teofilinę o temperaturze topnienia 148,5—150°C, zawierającą 99% czystego związku z wydajnością 92%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1, 3-dwualkilo-7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-ksantyny, **znamienny tym**, że 1, 3-dwualkilo-4,5-dwuaminouracyl ogrzewa się z epichlorohydryną w środowisku alkoholu zawierającego 1—6 atomów węgla w cząsteczce, np. w metanolu, izopropanolu względnie w ich mieszaninie, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym mieszaninę poreakcyjną oziębia się, otrzymany 1, 3-dwualkilo-4-amino-5-3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-aminouracyl wyodrębnia się i ogrzewa z kwasem mrówkowym w temperaturze wrzenia mieszaniny, po czym oddestylowuje się nadmiar kwasu mrówkowego, a pozostałą 1,3-dwualkilo-7-/3'-chloro-2'-hydroksypropylo/-ksantynę oczyszcza się w znany sposób.