

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

270 547

(21) PV 9074-88.M
(22) Prihlásené 30 12 88

(40) Zverejnené 14 11 89
(45) Vydané 25 06 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 473/04

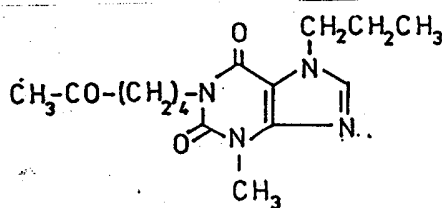
(75) Autor vynálezu

RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
TEGZA MARIAN ing., MODRA,
REPÁŠ MILAN člen korešpondent SAV a ČSAV
BRATISLAVA,
HESEK DUŠAN ing. CSc., MODRA,
FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc.,
GUTTMANN MICHAL JUDr. ing.,
TURČÁNI PETER MUDr. CSc.,
MAHRLA ZDENO RNDr. CSc., BRATISLAVA

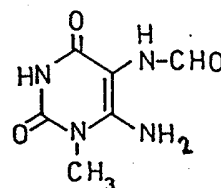
(54)

Spôsob prípravy 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-
-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-
-dionu

(57) Riešenie sa týka spôsobu prípravy 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca I, ktorá sa používa v medicíne ako periférne vazodilatans a hemoreologikum propentofylín. Postup spočíva v tom, že sa 6-amino-5-formylamino-1-metyl-(1H,3H)-pyrimidín-2,6-dion vzorca II nechá reagovať s n-propylhalogenidom za prítomnosti alkalického uhličitanu v prostredí vody alebo jej zmesi s alifatickým alkoholom s počtom uhlíkov 1 až 3, pri teplote 0 až 100 °C a po skončení reakcie sa k zmesi pridá alkalický uhličitan alebo hydroxid a nechá sa reagovať s 5-oxohexylhalogenidom v aromatickom alebo v chlórovanom uhľovodíku za prítomnosti katalyzátora medzifázového prenosu pri teplote 30 až 120 °C.

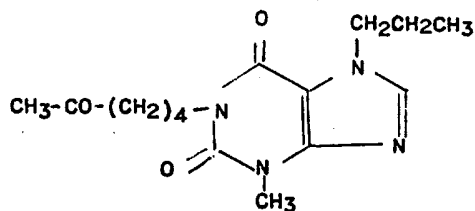


(I)



(II)

Vynález sa týka spôsobu prípravy 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca I



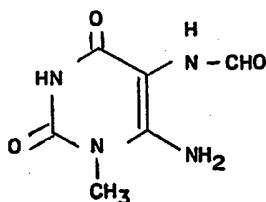
(I)

ktorý sa používa v medicíne ako periférne vazodilatans a hemoreologikum propentofylín.

Doposiaľ sa zlúčenina vzorca I pripravovala reakciou 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s 5-oxohexylbromidom vo vodno-alkoholickom prostredí za prítomnosti hydroxidu alkalického kovu /W. Moehler, M. Jayme, J. Komarek: DE OS 2 330 742/, z vopred pripravenej alkalickéj soli 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu a 5-oxohexylhalogenidu v aprotickom rozpúšťadle alebo in situ pripravenej draselnej soli z 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu a bezvodého uhličitanu draselného v aprotickom rozpúšťadle /W. Moehler, M. Jayme, J. Komarek: CA 1 075 690/. Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I je alkylácia alkalickéj soli 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s alkán- resp. arén-sulfonátmi 5-oxohexanolu v dimetylformamide /Shiratori Seiyaku Co. Ltd.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 76 877/, prípadne alkylácia 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s alkán-, resp. arén-sulfonátmi 5-oxohexanolu v dimetylformamide /H. Furrer: DE OS 2 929 566/. Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I predstavuje adícia vody na trojitú väzbu 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu za katalýzy síranu ortuťnatého a kyseliny sírovej /Sgiratori Seiyaku Co. Ltd.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho 81 45 474/. Poslednými známymi metódami prípravy zlúčeniny vzorca I sú alkylácia 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s oxohexylbromidom za podmienok medzifázovej katalýzy v zmesi dichlórmetán - vodný roztok hydroxidu sodného za prítomnosti tetrabutylamónium hydrogénsulfátu /F. Calvo Mondelo: pat. ES 549 162/, resp. alkylácia 3-metyl-7-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s oxohexylbromidom za prítomnosti neutrálneho oxida hlinitého pôsobením ultrazvuku vo vodno-toluénovom prostredí /P. Mora Ruedas: pat. ES 549 102/ a alkylácia tetralkylamóniovej soli 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s 5-oxohexylhalogenidom v prostredí organického rozpúšťadla /A. Rybár a spol.: ČS AO 266 291/.

Nevýhodou doposiaľ popísaných spôsobov prípravy zlúčeniny vzorca I je získanie farebne tmavého propentofylínu, ktorý sa musí náročne čistiť, aby sa získala substancia vhodná pre farmaceutické použitie.

Tieto nevýhody odstraňuje postup podľa vynálezu, založený na tom, že sa nechá reagovať 6-amino-5-formylamino-1-metyl-(1H,3H)-pyrimidín-2,6-dion vzorca II



(II)

s n-propylhalogenidom za prítomnosti alkalického uhličitanu v prostredí vody alebo jej zmesi s alifatickým alkoholom s počtom uhlíkov 1 až 5, k vzniklej reakčnej zmesi sa pridá alkalický uhličitan alebo hydroxid a nechá sa reagovať s 5-oxohexylhalogenidom v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku za podmienok medzifázovej katalýzy.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa 100 mol. dielov zlúčeniny vzorca II rozpustí zahrievaním vo vodnom roztoku 50 až 150 mol. dielov alkalického uhličitanu, pridá sa 100 až 150 mol. dielov n-propylhalogenidu buď samotného alebo v roztoku alifatického alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 3 a zmes sa zahrieva na teplotu 40 až 100 °C min. počas 5 h, po tejto dobe sa k reakčnej zmesi pridá 100 až 120 mol. dielov alkalického uhličitanu alebo alkalického hydroxidu a 100 až 120 mol. dielov 5-oxohexylhalogenidu v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku a za prítomnosti 1 až 10 mol. dielov katalyzátora medzifázového prenosu sa zahrieva na teplotu 30 až 120 °C min. 6 h.

Ako alkalický uhličitan alebo hydroxid možno použiť uhličitan sodný alebo draselný, hydroxid sodný alebo draselný. Halogenid v n-propylhalogenide a v 5-oxohexylhalogenide predstavuje chlór, bróm alebo jód. Namiesto najreaktívnejších jodidov možno použiť menej reaktívne chloridy alebo bromidy za prítomnosti 0,5 až 20 mol. dielov alkalického jodidu alebo bromidu prípadne jódu na 100 mol. dielov príslušného n-propylhalogenidu. Ako katalyzátory medzifázového prenosu sa použijú anorganické soli tetraalkylamónia, napr. hydrochloridy, hydrobromidy, hydrogénsulfáty tetrabutylamónia, trietylbenzylamónia, tri-n-oktylmetylamónia, dimetylbenzylalkylamónia s počtom uhlíkov 8 až 18 v alkyle, alebo ide o zmes týchto alkylov s počtom uhlíkov 8 až 18. Ako aromatický alebo chlórovaný uhľovodík možno použiť benzén, toluén, chloform, xylén, dichlórmétán. Reakčnú zmes po reakcii n-propylhalogenidu možno čistiť pomocou sorbentov napr. aktívneho uhlia.

Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje tak, že sa vrstva aromatického alebo chlórovaného uhľovodíka oddelí, premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa oddestiluje, nakoniec za vákua. Získaná surová zlúčenina vzorca I sa prekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla. Rožtok zlúčeniny vzorca I v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku možno po vysušení čistiť pomocou sorbentov.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je zjednodušenie postupu prípravy zlúčeniny vzorca I zo zlúčeniny vzorca II bez potreby izolácie a čistenia postupne "in situ" vznikajúcich 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dionu, resp. 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dionu, čo sa prejaví v skrátenej dobe prípravy, eliminácii strát a tým vo zvýšení výťažkov na 65-80 % pri zachovaní čistoty zlúčeniny okolo 99 %.

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

Príklad 1

36,8 g (0,2 mól) zlúčeniny vzorca II a 31,8 g (0,23 mól) uhličitanu draselného v 150 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa až do vzniku roztoku. Ochladí sa na laboratórnu teplotu a pridá sa 28,3 g = 20,9 ml (0,23 mól) n-propylbromidu v 50 ml etanolu spolu s 3,32 g (0,02 mól) jodidu draselného. Zmes sa za miešania zahrieva pri 80 °C počas 10 h. Po tomto čase sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu, pridá sa 8,0 g (0,2 mól) hydroxidu sodného a po jeho rozpustení 35,8 g (0,2 mól) 5-oxohexylbromidu v 150 ml toluénu a 8,08 g (0,02 mól) metyl-tri-n-oktylamóniumchloridu. Zmes sa za miešania zahrieva pri 110 °C počas 6 h. Po vychladnutí sa oddelí vodná vrstva, organická vrstva sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným. K vysušenej toluénovej vrstve sa pridá silikagél a mieša sa pri labor. teplote 15 min. Po odfiltrovaní silikagélu sa prchavé podiely oddestilujú, s výhodou za zníženého tlaku a zvyšný sirupovitý produkt sa prekryštalizuje z metyl-terc. butyléteru. Získa sa 52,1 g (85 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.r. 68,5 - 70 °C.

Príklad 2

36,8 g (0,2 mól) zlúčeniny vzorca II a 24,4 g (0,23 mól) uhličitanu sodného v 150 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa až do vzniku roztoku. K ochladenému roztoku sa pridá

28,3 g = 20,9 ml (0,23 mól) n-propylbromidu v 50 ml metanolu a 6,8 g (0,02 mól) tetra-n-butylamóniumhydrogénsulfátu a za miešania sa zahrieva na 80 °C počas 8 h. Reakčná zmes sa ochladí, pridá aktívne uhlie a mieša sa pri labor. teplote 15 min. Po odfiltrovaní aktívneho uhlia sa pridá 21,2 g (0,2 mól) uhličitanu sodného a po jeho rozpustení 35,8 g (0,2 mól) 5-oxohexylbromidu v 150 ml toluénu. Zmes sa za miešania zahrieva pri 110 °C počas 7 h. Vodná vrstva sa oddelí a toluénová vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi toluén-hexán. Získa sa 50,2 g (82 % teorie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68,5-70,5 °C.

Príklad 3

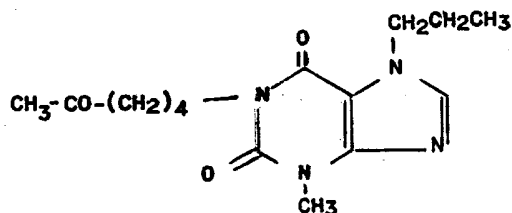
36,8 g (0,2 mól) zlúčeniny vzorca II a 31,8 g (0,23 mól) uhličitanu draselného v 150 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do vzniku roztoku. Roztok sa ochladí na laboratórnu teplotu a pridá sa 18,06 = 20,26 ml (0,23 mól) n-propylchloridu v 50 ml n-propanolu a 3,32 g (0,02 mól) jodidu draselného. Zmes sa za miešania zahrieva pri 80 °C počas 10 h. Po tomto čase sa reakčná zmes vychladí, pridá aktívne uhlie a mieša sa pri labor. teplote 15 min. Aktívne uhlie sa odsaje, pridá sa 11,22 g (0,2 mól) hydroxidu draselného. Po jeho rozpustení sa pridá 26,9 (0,2 mól) 5-oxohexylchloridu v 150 ml xylénu a 8,0 g (0,02 mól) benzyldimetylalkylamóniumbromidu. Zmes sa za miešania zahrieva pri 110 °C počas 8 h. Po vychladnutí sa oddelí vodná vrstva a xylénová vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi etanol-hexán. Získa sa 39,8 g (65 % teorie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 69-70,5 °C.

Príklad 4

36,8 g (0,2 mól) zlúčeniny vzorca I a 31,8 g (0,23 mól) uhličitanu draselného v 150 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do vzniku roztoku. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridá 28,3 g = 20,9 n-propylbromidu v 50 ml etanolu a zmes sa za miešania zahrieva pri 80 °C počas 10 h. Po vychladnutí sa pridá 27,64 g (0,2 mól) uhličitanu draselného, po jeho rozpustení 26,9 g (0,2 mól) 5-oxohexylchloridu v 100 ml chloroformu a 6,44 g (0,02 mól) tetra-n-butylamóniumbromidu. Zmes sa zahrieva za miešania pri 110 °C počas 7 h. Po vychladnutí sa oddelí vodná vrstva, chloroformová vrstva sa premyje s vodou a spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý produkt sa prekryštalizuje z benzínu. Získa sa 42,9 (70 % teorie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68,5-70,5 °C.

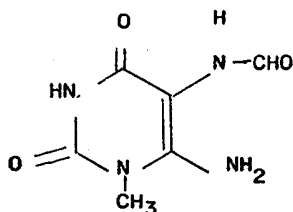
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca I



(I)

vyznačujúci sa tým, že sa 100 mól. dielov 6-amino-5-formylamino-1-metyl-(1H,3H)-pyrimidín-2,6-dionu vzorca II



(I)

nechá reagovať so 100 až 150 mol. dielov n-propylhalogenidu za prítomnosti 50 až 150 mol. dielov alkalického uhličitanu v prostredí vody alebo jej zmesi s alifatickým alkoholom s počtom uhlíkov 1 až 3 pri teplote 40 až 100 °C a po skončení reakcie sa k zmesi pridá 100 až 120 mol. dielov alkalického uhličitanu alebo hydroxidu a nechá sa reagovať so 100 až 120 mol. dielmi 5-oxohexylhalogenidu v aromatickom alebo v chlórovanom uhľovodíku za prítomnosti katalyzátora medzifázového prenosu pri teplote 30 až 120 °C a zlúčenina vzorca I sa izoluje.

2. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že reakcia s n-propylhalogenidom sa nechá prebiehať pri teplote 65 až 80 °C.

3. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako n-propylhalogenid použije n-propylchlorid, n-propylbromid alebo n-propyljodid.

4. Spôsob prípravy podľa bodu 1 a 3 vyznačujúci sa tým, že sa použije n-propylchlorid alebo n-propylbromid za prítomnosti 0,5 až 20 mol. dielov jodidu sodného alebo draselného, prípadne jódu na 100 mol. dielov uvedených n-propylhalogenidov.

5. Spôsob prípravy podľa bodu 1 a 3, vyznačujúci sa tým, že sa použije n-propylchlorid za prítomnosti 0,5 až 20 mol. dielov bromidu sodného alebo draselného na 100 mol. dielov n-propylchloridu.

6. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako 5-oxohexylhalogenid použije 5-oxohexylchlorid, 5-oxohexylbromid alebo 5-oxohexyljodid.

7. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako katalyzátor medzifázového prenosu použije anorganická soľ tetraalkylamónia, ako je soľ tetrabutylamónia, trietylbenzylamónia, tri-n-oktylmetylamónia, dimetylbenzylalkylamónia s počtom uhlíkov 8 až 18 v alkyle, alebo ide o zmes týchto alkyllov s počtom uhlíkov 8 až 18.

8. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako aromatický alebo chlórovaný uhľovodík použije benzén, toluén, xylén, chloroform, dichlórmetán.

9. Spôsob prípravy podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina vzorca I izoluje tak, že sa oddelí vrstva aromatického alebo chlórovaného uhľovodíka obsahujúca zlúčeninu vzorca I, premyje sa vodou, vysuší sa a prchavé zložky sa oddestilujú.