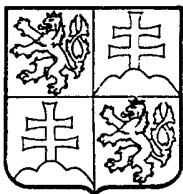


POPIS VYNÁLEZU

270 546

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

21) PV 9073-88.K
22) Prihlásené 30 12 88

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

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 473/04

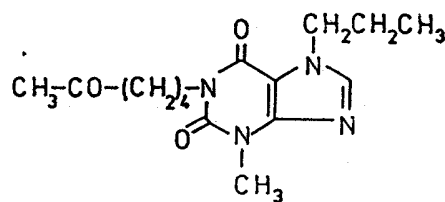
(75) Autor vynálezu

RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
TEGZA MARIÁN 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

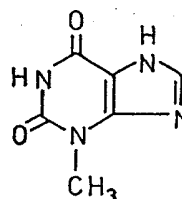
(54)

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

(57) Riešenie sa týka prípravy 3-metyl-1-(5-oxohexyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-2,6-dionu vzorca I, ktorý sa používa v medicíne ako periférne vazodilatans a hemoreologikum propentofylín. Postup spočíva v tom, že sa 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dion vzorca II nechá reagovať s n-propylhalogenidom za prítomnosti alkalického uhličitánu v prostredí vody alebo jej zmesi s alifatickým alkoholom s počtom uhlíkov 1 až 3, pri teplote 50 až 100 °C a po skončení reakcie sa pridá alkalický uhličitán alebo hydroxid a 5-oxohexylhalogenid v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku a nechá sa reagovať za prítomnosti katalyzátora medzifázového prenosu pri teplote 30 až 120 °C.

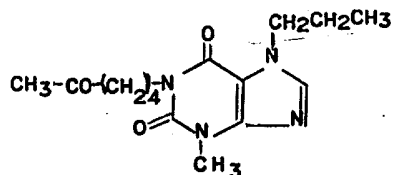


(I)



(II)

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



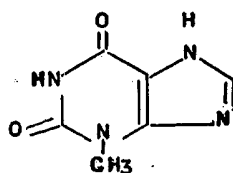
(I)

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/, v vopred pripravenej alkalickkej 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 alkalickkej 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. arénsulfonátmi 5-oxohexanolu v dimetylformamid /H. Furrer: DE OS 2 929 566/. Ďalšiu známu metódu prípravy zlúčeniny vzorca I predstavuje adícia vody na trojitú väzbu 3-metyl-1-(5-hexinyl)-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu za katalýzy síranu ortuťnatého a kyseliny sírovej /Shiratori 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 tetrabutylamonium hydrogéneulfátu /F. Calvo Mondelo: pat. ES 549 162/, resp. alkylácia 3-metyl-7-n-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 tetraalkylamóniovej soli 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s 5-oxohexylhalogenidom v prostredí organického rozpúšťadla /A. Rybár a spo.: ČS AO 266 291/

Nevýhodou doposiaľ známych 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 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dion vzorca II



(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 a vzniká reakčná zmes, ktorá sa za prítomnosti alkalického hydroxidu alebo uhličitanu za podmienok medzifázovej katalýzy nechá následne reagovať s 5-oxohexylhalogenidom.

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, k vzniklému roztoku sa pridá 100 až 150 mol. dielov n-propylhalogenidu buď samotného alebo v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3, a zmes sa zahrieva na teplotu 50 až 100 °C výhodou na 65 až 80 °C po dobu min. 4 h. Po skončení reakcie sa pridá k reakčnej zmesi 100 až 120 mol. dielov alkalického uhličitanu alebo alkalického hydroxidu a 100 až 120 mol. dielov 5-oxohexylhalogenidu v aromatickom alebo v 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. Ako n-propylhalogenid a 5-oxohexylhalogenid možno použiť príslušné chloridy, bromidy alebo jodidy. Namiesto najreaktívnejších jodidov možno použiť menej reaktívne chloridy alebo bromidy za prítomnosti 0,5 až 10 mol. dielov alkalického jodidu alebo bromidu, prípadne jódu na 100 ml. dielov zlúčeniny vzorca II. Ako katalyzátory medzifázového prenosu sa použijú anorganické soli tetraalkylamónia, napr. tetrabutylamónia, trietylbenzylamónia, tri-n-oktylmethylamónia, dimetylbenzylalkylamónia, v ktorom má alkyl 8 až 18 uhlíkov, prípadne sa jedná o zmes týchto alkyllov s počtom uhlíkov 8 až 18. Postup možno upraviť takým spôsobom, že katalyzátor medzifázového prenosu sa pridá už pred prídavkom n-propylhalogenidu, t.j. v prvej etape postupu. Ako aromatický alebo chlórovaný uhľovodík možno použiť benzén, toluén, xylén, chloroform, dichlórmétán. Reakčnú zmes po reakcii s n-propylhalogenidom možno čistiť pomocou sorbentov, napr. aktívneho uhlia.

Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi vyizoluje tak, že sa vrstva aromatického alebo chlórovaného uhľovodíka oddelí, premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa oddestiluje na záver za zníženého tlaku. Surové zlúčenina vzorca I sa prekryštalizuje z vhodného rozpúšťadla. Roztok 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 "in situ" vznikajúceho 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu, čo sa prejaví v skrátení doby prípravy, eliminácii strát a tým vo zvýšení výťažkov na 70 - 85 % 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

Suspenzia 16,60 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II v roztoku 12,18 g (0,115 mól) bezvodého uhličitanu sodného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do rozpustenia zlúčeniny vzorca II. Vzniklý roztok sa vychladí na cca 30 °C, prileje sa 14,14 g (10,46 ml; 0,115 mól) n-propylbromidu v 60 ml metanolu a za miešania sa zahrieva na teplotu 75 až 80 °C počas 12 h. Po tomto čase sa zmes vychladí na laboratórnu teplotu, za miešania sa po častiach pridá 4,0 g (0,10 mól) hydroxidu sodného, po jeho rozpustení sa pridá 13,45 g (0,10 mól) 5-oxohexylchloridu v 100 ml toluénu a 3,22 g (0,01 mól) tetrabutylamóniumbromidu. Získaná zmes sa zahrieva za silného miešania a teplote 110 °C počas 7 h. Po ukončení reakcie sa vodná vrstva oddelí, organická fáza sa premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa odparí. Získaný sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z metyl-terc. butyleteru. Získa sa

26,0 g (85 % teórie) zlúčeniny vzorca I, s t.t. 69-70,5 °C.

Príklad 2

Suspenzia 16,60 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II v roztoku 15,89 g (0,115 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do rozpustenia zlúčeniny vzorca II. Roztok sa vychladí na labor. teplotu, prileje sa 14,14 g (10,46 ml; 0,115 mól) n-propylbromidu v 65 ml n-propylalkoholu a za miešania sa zahrieva na teplotu 75 až 80 °C počas 10 h. Vychladí sa na labor. teplotu, za miešania sa po častiach pridá 5,61 g (0,10 mól) hydroxidu draselného, po rozpustení sa pridá aktívne uhlie, nechá sa miešať 15 min, aktívne uhlie sa odfiltruje, k filtrátu sa pridá 13,45 g (0,10 mól) 5-oxohexylchloridu v 100 ml toluénu a 4,00 g (0,01 mól) benzyldimetylalkylamóniumbromidu. Získaná zmes sa zahrieva za silného miešania pri 110 °C počas 7 h. Po ukončení reakcie sa vodná vrstva oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Získaný sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z benzínu. Získa sa 24,2 g (79 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68,5-70 °C.

Príklad 3

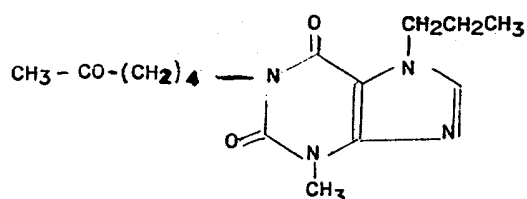
Suspenzia 16,60 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II v roztoku 12,18 g (0,115 mól) bezvodého uhličitanu sodného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do rozpustenia zlúčeniny vzorca II. Roztok sa vychladí na cca 30 °C, prileje sa 9,03 g (10,13 ml; 0,115 mól) n-propylchloridu v 20 ml etanolu, pridá sa ešte 1,50 g (0,01 mól) jodidu sodného a za miešania sa zahrieva na teplotu 75 až 80 °C počas 10 h. Vychladí sa na labor. teplotu, po častiach sa pridá 10,6 g (0,10 mól) bezvodého uhličitanu sodného, po rozpustení sa pridá aktívne uhlie, mieša sa 15 min, aktívne uhlie sa odfiltruje a k filtrátu sa pridá 17,90 g (0,10 mól) 5-oxohexylbromidu v 100 ml chloroformu a 4,04 g (0,01 mól) metyl-tri-n-oktylamóniumchloridu. Zmes sa zahrieva za silného miešania pri 110 °C počas 7 h. Po vychladnutí sa vodná vrstva oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Získaný sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z octanu etylového-cyklohexánu. Získa sa 22,4 g (73 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68-69,5 °C.

Príklad 4

Suspenzia 16,60 g (0,10 mól) zlúčeniny vzorca II v roztoku 15,89 g (0,115 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do rozpustenia zlúčeniny vzorca II. Roztok sa vychladí na labor. teplotu, prileje sa 14,14 g (0,115 mól) n-propylbromidu v 50 ml etanolu, pridá sa 1,66 g (0,01 mól) jodidu draselného a za miešania sa zahrieva na teplotu 75 až 80 °C počas 9 h. Vychladí sa na labor. teplotu, po častiach sa pridá 13,82 g (0,10 mól) bezvodého uhličitanu draselného, po rozpustení sa pridá aktívne uhlie, po 15 min miešani sa uhlie odfiltruje a k filtrátu sa pridá 13,45 g (0,10 mól) 5-oxohexylchloridu v 100 ml xylénu a 3,40 g (0,01 mol) tetrabutylamoniumhydrogénduslfátu. Zmes sa zahrieva za silného miešania pri 110 °C počas 7 h. Po vychladnutí sa vodná vrstva oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Získaný sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje v toluénu-cyklohexánu. Získa sa 23,0 g (75 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68-69,5 °C.

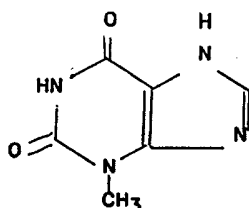
P R E D M E T V Y N A L E Z U

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 ml. dielov 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dionu vzorca II



(II)

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 50 až 100 °C a po skončení reakcie 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 nechá sa reagovať 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, ale 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.