



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 796

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 473/06

(21) PV 6561-98.I
(22) Prihlášené 03 10 88

(40) Zverejnené 12 07 89
(45) Vydané 02 07 90

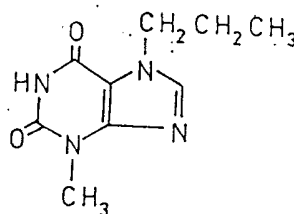
(75)
Autor vynálezu

RYBÁR ALFONZ ing. CSo., BRATISLAVA, TEGZA
MARIAN ing., MODRA, REPÁŠ MILAN člen ko-
respondent SAV a ČSAV, BRATISLAVA, HESEK
DUŠAN ing. CSo., MODRA, FRIMM RICHARD
doc. ing. CSo., SZEMES FRIDRICH RNDr.
CSo., GUTTMANN MICHAL JUDr. ing., BRATI-
SLAVA

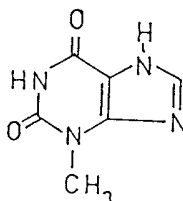
(54)

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

(57) Spôsob prípravy 7-n-propyl-3-metyl-
-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu. Rieše-
nie spočíva v tom, že sa 100 mol. dielov
3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu
vzorca II nechá reagovať so 100 až 150
mol. dielmi n-propylhalogenidu a 50 až
150 mol. dielmi alkalického uhličitánu
vo vode a/alebo v alifatickom alkohole
s počtom uhlíkov 1 až 3 pri teplote 40
až 100 °C a zlúčenina vzorca I sa izolu-
je. Zlúčenina vzorca I sa používa ako
medziprodukt pri výrobe periférneho va-
zodilatans propentofylín.

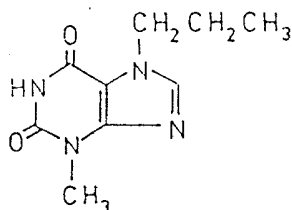


(I)



(II)

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



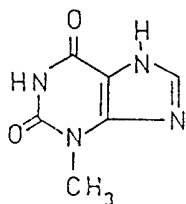
(I)

ktorý sa používa ako medziprodukt pri príprave periférneho vazodilatans propentofylín.

Doposiaľ sa zlúčenina vzorca I pripravovala alkyláciou 3-metyl-3,7-dihydro-purín-2,6-dionu s n-propylhalogenidom za prítomnosti uhličitánu alkalického kovu v aprotickom rozpúšťadle /A. Rybár, a spol.: CS A0 263595/, alkyláciou alkaliokej soli 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu s n-propylhalogenidom v aprotickom rozpúšťadle /A. Rybár a spol.: CS A0 263200/, formyláciou 5-n-propylamino-6-amino-1-metyl-1H-pyrimidin-2,6-dionu na 5- N-(n-propyl)formylamino-6-amino-1-metyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu, ktorý zahrievaním s alkaliokými hydroxidmi alebo uhličitánmi poskytne alkalickú soľ zlúčeniny vzorca I, z ktorej sa táto uvoľní okyselením s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo formyláciou 5-n-propylamino-6-amino-1-metyl-1H-pyrimidin-2,6-dionu pôsobením formamidu a na termickej cyklizácii in situ vznikajúceho 5- N-(n-propyl)formylamino -6- amino-1-metyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu.

Nevýhodou prvých dvoch známych metód prípravy je potreba aprotického rozpúšťadla. Nevýhodou ďalších dvoch známych metód je potreba vyčistenia východzieho 5-n-propylamino-6-amino-1-metyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu od sprevádzajúceho bis-(6-amino-1-metyl-2,4-dioxo-1H-pyrimidin-5-yl)-n-propylamínu, čo má negatívny vplyv na celkový výťažok syntézy propentofylínu. U poslednej z uvedených známych metód prípravy zlúčeniny vzorca I je nevýhodná vysoká reakčná teplota okolo 180 °C.

Teraz bolo zistené, že alkyláciu 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca II



(II)

s n-propylhalogenidom za prítomnosti uhličitánu alkalického kovu možno výhodne uskutočniť aj vo vodnom prostredí, resp. v zmesi vody s nižšími alifatickými alkoholmi, prípadne v samotnom alkohole.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa 100 mol. dielov zlúčeniny vzorca II zahrievaním rozpustí vo vodnom roztoku 50 až 150 mol. dielov uhličitánu alkalického kovu a k vzniklému roztoku sa pridá 100 až 150 mol. dielov n-propylhalogenidu buď samotného alebo v roztoku alifatických alkoholov s počtom uhlíkov 1 až 3 a vzniklá zmes sa zahrieva na 40 až 100 °C, s výhodou na 65 až 80 °C. Ako alkalioký uhličitán možno použiť uhličitán sodný alebo uhličitán draselný. Halogén v n-propylhalogenide predstavuje chlór, bróm alebo jód. Ako alifatický alkohol možno použiť metanol, 1-pro-

panol, 2-propanol, s výhodou etanol.

Namiesto najreaktívnejšieho n-propyljodidu je možné použiť aj menej reaktívny n-propylchlorid alebo n-propylbromid za prítomnosti 0,5 až 20 mol. dielov jodidu sodného, jodidu draselného alebo jódu na 100 mol. dielov n-propylhalogenidu. Podobne namiesto n-propylbromidu možno použiť najmenej reaktívny n-propylchlorid za prítomnosti 0,5 až 20 mol. dielov bromidu sodného alebo bromidu draselného na 100 mol. dielov n-propylchloridu.

Styk reakčných komponent možno zlepšiť miešaním alebo lepšie prídavkom malých množstiev katalyzátorov medzifázového prenosu typu anorganických solí tetraalkylamónia, dimetylbenzylalkylamónia, v ktorom má alkyl 8 až 18 uhlíkov, prípadne sa jedná o zmes týchto alkyllov, alebo prídavkom malých množstiev ionogenných, resp. neionogenných detergentov, napr. priemyselne vyrábaných alkánsulfonátov sodných, polyetoxylovaných alkoholov, polyetoxylovaných alkylfenolov.

Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi vyizoluje tak, že sa z alkalického reagujúcej vychladenej reakčnej zmesi vyzráža prídavkom anorganickej alebo organickej karboxylovej kyseliny. Ako kyselinu možno použiť zriedenú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu mravčiu alebo s výhodou kyselinu octovú. Vylúčená zlúčenina vzorca I sa oddelí filtráciou odstredením alebo odsatím. Ďalší podiel zlúčeniny vzorca I možno získať vákuovým zahustením filtrátu po oddelení prvého podielu zlúčeniny vzorca I. Obidva podiely zlúčeniny vzorca I sa sušia pri oca 100 °C, s výhodou za zníženého tlaku. Čistota obidvoch podielov zlúčeniny vzorca I je okolo 99 % (plošné %, kvapalinová chromatografia).

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je náhrada aprotického rozpúšťadla podstatne lacnejšími rozpúšťadlami vodou a nižšími alkoholmi pri zachovaní vysokých výťažkov zlúčeniny vzorca I v rozsahu 80 až 90 % a čistote okolo 99 %. Ďalšou výhodou je skutočnosť, že nie je potrebné vopred pripravovať alkalickú soľ východzej zlúčeniny vzorca II a že nežiadúci produkt dvojnásobnej propylácie, tj. 3-metyl-1,7-di-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dion vzniká iba v stopových množstvách.

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

Príklad 1

Zmes 8,3 g (50 mmól) zlúčeniny vzorca II, 7,8 g (57,5 mmól) bezvodého uhlíčitanu draselného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa až sa zlúčenina vzorca II rozpustí. Vzniklý roztok sa vychladí na oca 30 °C, prileje sa 7,07 g (5,23 ml; 57,5 mmól) n-propylbromidu v 50 ml 96 %-ného etanolu a za miešania sa ohrieva na teplotu 75 až 80 °C pod účinným spätným chladičom počas 8 h. Reakčná zmes sa vychladí na oca 20 °C a jej pH sa upraví prídavkom kys. octovej na hodnotu 7. Po oca 2 h sa vylúčené kryštaly odsajú a sušia pri 100 °C do konštantnej hmotnosti. Filtrát sa zahustí za vákua na oca 1/4 pôvodného objemu, čím sa získa druhý podiel produktu. Spolu sa získa 8,75 g (84 % teorie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 249-251 °C.

Príklad 2

Zmes 8,3 g (50 mmól) zlúčeniny vzorca II, 6,09 g (57,5 mmól) bezvodého uhlíčitanu sodného a 100 ml vody sa zahreje na 80 °C a mieša sa do rozpustenia zlúčeniny vzorca II. K roztoku sa pridáva počas 20 min. ku dnu reakčnej nádoby za miešania a použitia účinného spätného chladiča 7,07 g (5,23 ml; 57,5 mmól) n-propylbromidu, 75 mg (0,5 mmól) jodidu sodného v 50 ml 2-propanolu a ďalej sa zahrieva 10 h pri 75-80 °C. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získa sa 8,96 g (86 % teorie) zlúčeniny vzor-

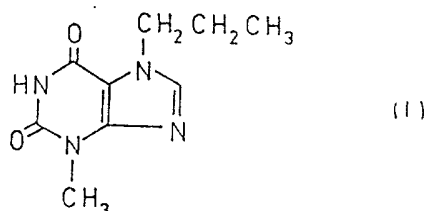
ca I, t.t. 249,5-251 °C.

Príklad 3

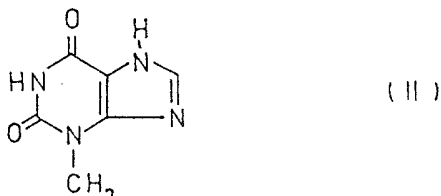
Analogicky ako v príklade 1 len s tým rozdielom, že reakcia sa uskutočňuje za prítomnosti 100 mg dimetylbenzylalkylaminoumbromidu počas 6 h pri 75-80 °C. Získa sa 8,44 g (81 % teórie) zlúčeniny vzorca I s t.t. 249-251,5 °C.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

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



spôčívajúci v reakcii 100 mol. dielov 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca II



so 100 až 150 mol. dielmi n-propylhalogenidu a 50 až 150 mol. dielmi alkalického uhličitanu, vyznačujúci sa tým, že reakcia prebieha vo vode a/alebo v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 3 pri teplote 40 až 100 °C a potom sa produkt izoluje.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že reakcia prebieha za prítomnosti katalyzátora medzifázového prenosu alebo emulgátora ionogenného prípadne neionogenného typu.
3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že reakcia prebieha pri teplote 65 až 80 °C.
4. Spôsob podľa bodu 2, 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 sa jedná o zmes týchto alkyllov.
5. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa ako neionogenný emulgátor použije polyetoxylovaný alkylfenol alebo polyetoxylovaný alifatický alkohol.
6. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa ako ionogénny emulgátor použije alkalická soľ alkánsulfónovej kyseliny.
7. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina vzorca I izoluje z alkalicky reagujúcej vychladenej reakčnej zmesi vyzrážaním zriedenou minerálnou kyselinou, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo organickou karboxylovou kyselinou, ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová.