

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

270 545

(21) PV 9072-88.J
(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

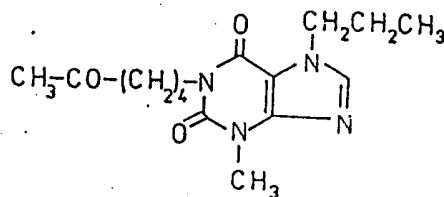
(75) Autor vynálezu

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

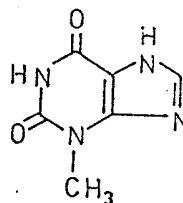
(54)

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, ktoré sa používa v medicíne ako periférne vazodilatans a hemoreologikum pro-pentofylín. 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 uhličitanu alebo kalického kovu v prostredí dimetylformamidu pri teplote 60 až 150 °C, dimetylformamid sa po ukončení reakcie odstráni, zvyšok sa rozpustí vo vodnom roztoku uhličitanu alebo hydroxidu alkalickeho kovu a vzniklý roztok sa nechá reagovať s 5-oxohexylhalogenidom v aromatickom alebo chlorovanom uhľovodíku za prítomnosti katalyzátora medzifázového prenosu pri teplote 30 až 120 °C.

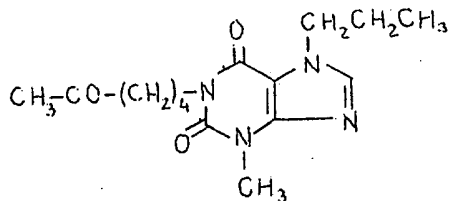


(I)



(II)

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



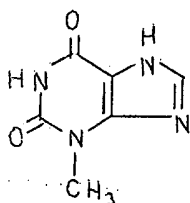
(I)

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-purin-2,6-dionu s 5-oxohexylbromidom vo vodno-alkalickom 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-purin-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-purin-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-purin-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-purin-2,6-dionu s alkán-, resp. arén-sulfonátmi 5-oxohexanolu v dimetylformamide /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-purin-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-purin-2,6-dionu s oxohexylbromidom za podmienok medzifázovej katalýzy v zmesi dichlórmetán - vodný roztok hydroxidu sodného za prítomnosti tetrabutylamonium hydrogénsulfátu /F. Calvo Mondelo: pat. ES 549 162/, resp. alkylácia 3-metyl-7-n-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dionu s oxohexylbromidom za prítomnosti neutrálneho oxidu 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-purin-2,6-dionu s 5-oxohexylhalogenidom v prostredí organického rozpúšťadla /A. Rybár a spo.: 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 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion vzorca II



(II)

s n-propylhalogenidom za prítomnosti uhličitanu alkalického kovu v prostredí dimetylformamidu, ktorý sa po ukončení reakcie odstráni, s výhodou vákuovou destiláciou, destilačný zvyšok sa rozpustí v zriedenom vodnom roztoku hydroxidu alkalického kovu alebo uhličitanu alkalického kovu a vzniklý roztok sa nechá reagovať s roztokom 5-oxohexyl-

halogenidu v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku za podmienok medzifázovej katalýzy.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zmes 100 ml. dielov zlúčeniny vzorca II, 100 až 150 mol. dielov n-propylhalogenidu a 50 až 150 mol. dielov uhličitanu alkalického kovu zahrieva v prostredí dimetylformamidu na 60 až 150 °C, s výhodou 90 až 110 °C, po dobu min. 1 h. Po skončení reakcie sa dimetylformamid oddestiluje za zníženého tlaku a destilačný zvyšok sa rozpustí vo vodnom roztoku 100 až 120 mol. dielov uhličitanu alkalického kovu alebo hydroxidu alkalického kovu, k vzniklému roztoku sa pridá 100 až 120 mol. dielov 5-oxohexylhalogenidu vo forme roztoku v aromatickom alebo chlórovanom uhľovodíku, pridá sa 1 až 10 mol. dielov katalyzátora medzifázového prenosu a zmes sa zahrieva na 30 až 120 °C min. 6 h.

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 20 mol. dielov jodidu alebo bromidu alkalického kovu, prípadne jódu na 100 mol. dielov príslušného n-propylhalogenidu. Ako uhličitan alebo hydroxid alkalického kovu možno použiť uhličitan sodný alebo draselný, hydroxid sodný alebo draselný. 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 alkyllov s počtom uhlíkov 8 až 18. Ako aromatický alebo chlórovaný uhľovodík možno použiť benzén, toluén, xylén, chloroform, dichlórmetan. Reakčnú zmes po reakcii n-propylhalogenidu možno čistiť pomocou sorbentov, napr. aktívneho uhlia.

Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi vyizoluje tak, že sa vrstva aromatického alebo chlorovaného uhľovodíka oddelí, premyje vodou, vysuší a rozpúšťadlo sa oddestiluje, nakoniec za zníženého tlaku. Surová 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 skrátenej dobe 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

Zmes 33,2 g (0,20 mól) zlúčeniny vzorca II, 24,4 g (0,23 mól) bezvodého uhličitanu sodného, 28,3 g (0,23 mól) n-propylbromidu, 3,0 g (0,02 mól) jodidu sodného v 100 ml dimetylformamidu sa zahrieva za miešania na 100 až 110 °C počas 4,5 h. Po tomto čase sa dimetylformamid oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšný tuhý zbytok sa rozpustí v zmesi 75 ml 3M-NaOH a 20 ml vody. K roztoku sa pridá aktívne uhlie a po 15 min miešani pri labor. teplote sa prefiltruje. K prefiltrovanému roztoku sa pridá 100 ml toluénu, 26,9 g (0,20 mól) 5-oxohexylchloridu a 6,44 g (0,02 mól) tetrabutylamóniumbromidu a za miešania sa zahrieva na 110 °C počas 6 h. Vodná vrstva sa oddelí, organická vrstva sa premyje s vodou a vysuší bezvodým síranom sodným. K vysušenej toluénovej vrstve sa pridá silikagél, mieša sa pri labor. teplote 15 min. Po odfiltrovaní silikagélu sa prchavé podiely oddestilujú za zníženého tlaku a získaný sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi toluén - hexán. Získa sa 50,9 g (83 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68,5 až 70 °C.

Príklad 2

Zmes 33,2 g (0,20 mól) zlúčeniny vzorca II, 31,8 g (0,23 mól) bezvodého uhličitanu draselného, 18,06 g (20,3 ml; 0,23 mól) n-propylchloridu, 3,32 g (0,02 mól) jodidu draselného v 100 ml dimetylformamidu sa zahrieva za miešania na 100 až 110 °C počas 4 h. Dimetylformamid sa oddestiluje za zníženého tlaku, zvyšok po destilovaní sa rozpustí v zmesi 75 ml 3M-KOH a 25 ml vody. Pridá sa 100 ml toluénu, 35,8 g (0,2 mól) 5-oxohexylbromidu a 6,8 g (0,02 mól) tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu a za miešania sa zahrieva na 110 °C počas 6 h. Vodná vrstva sa oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z metanolu. Získa sa 44,7 g (73 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 69-70,5 °C.

Príklad 3

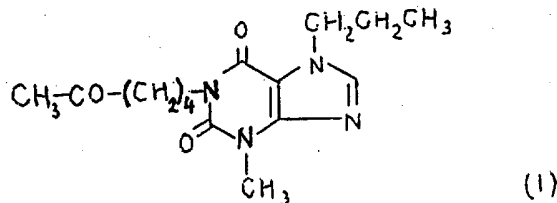
Zmes 33,2 g (0,20 mól) zlúčeniny vzorca II, 31,8 g (0,23 mól) bezvodého uhličitanu draselného, 18,06 g (20,3 ml; 0,23 mól) n-propylchloridu, 2,06 g (0,02 mól) bromidu sodného v 100 ml dimetylformamidu sa zahrieva za miešania na 100 až 110 °C počas 5 h. Dimetylformamid sa oddestiluje za zníženého tlaku, zvyšok po destilácii sa rozpustí v roztoku 31,1 g (0,225 mól) bezvodého uhličitanu draselného v 100 ml vody. Pridá sa 100 ml xylénu, 26,9 g (0,20 mól) 5-oxohexylchloridu a 8,08 g (0,02 mól) metyltri-n-oktylamóniumchloridu a za miešania sa zahrieva na 110 °C počas 7 h. Vodná vrstva sa oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z metyl-terc. butyléteru. Získa sa 48,4 g (79 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68,5-70 °C.

Príklad 4

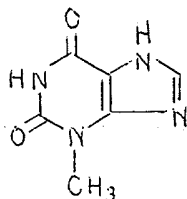
Zmes 33,2 g (0,2 mól) zlúčeniny vzorca II, 24,4 g (0,23 mól) bezvodého uhličitanu sodného, 28,3 g (20,9 ml; 0,23 mól) n-propylbromidu v 100 ml dimetylformamidu sa zahrieva za miešania na 100 až 110 °C počas 5 h. Dimetylformamid sa oddestiluje za zníženého tlaku, zvyšok po destilácii sa rozpustí v 75 ml 3M-NaOH a 30 ml vody, pridá sa 100 ml chloroformu, 35,8 g (0,2 mól) 5-oxohexylbromidu, 8,0 g (0,02 mól) benzyldimetylalkylamóniumbromidu a za miešania sa zahrieva na 110 °C počas 8 h. Vodná vrstva sa oddelí a organická vrstva sa spracuje ako v príklade 1. Sirupovitý zvyšok sa prekryštalizuje z octanu etylového-hexánu. Získa sa 47,2 g (77 % teórie) zlúčeniny vzorca I, t.t. 68-69,5 °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



vyznačujúci sa tým, že sa 100 mol. dielov 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca II



(ii)

nechá reagovať so 100 až 150 mol. dielmi n-propylhalogenidu, za prítomnosti 50 až 150 mol. dielov uhličitanu alkalického kovu v prostredí dimetylformamidu pri teplote 60 až 150 °C, dimetylformamid sa po ukončení reakcie odstráni, zvyšok sa rozpustí v zriedenom vodnom roztoku 100 až 120 mol. dielov uhličitanu alkalického kovu alebo hydroxidu alkalického kovu a vzniklý roztok sa nechá reagovať s roztokom 100 až 120 mol. dielov 5-oxohexylhalogenidu v aromatickom alebo 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 90 až 110 °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 alkylov 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, dichlórmétán.

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.