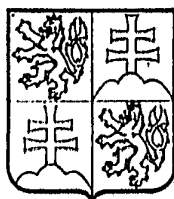


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

273 780

(11)

(13) B1.

(51) Int. Cl.⁵

G 07 D 405/06

(21) PV 8210-88.P

(22) Přihlášeno 13 12 88

(40) Zveřejněno 14 08 90

(45) Vydáno 24 04 92

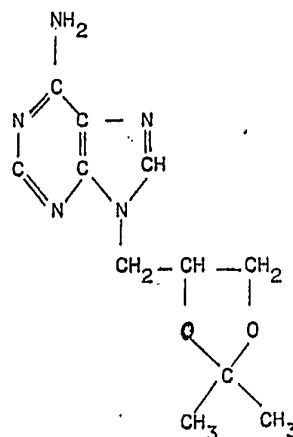
(75) Autor vynálezu BUDNÍK JOSEF RNDr., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 2',3'-O-isopropyliden-9-
-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu

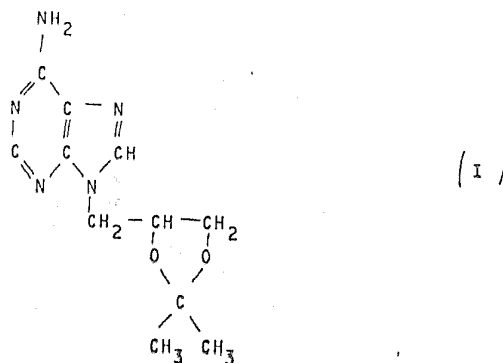
(57)

2',3'-O-Isopropyliden-9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin vzorce I, je pokračujícím meziproduktem pro přípravu 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu, který se používá ve farmacii ve formě gelu k léčení herpes simplex. 2',3'-O-Isopropyliden-9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin se připravuje reakcí adeninu s 2,2-dimethyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolanem ve vroucím dimethylformamidu za přítomnosti hydroxidu sodného nebo draselného.



(I)

2',3'-O-Isopropyliden-9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adenin strukturního vzorce I



je klíčovým meziproduktem přípravy 9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu. Tato látka se používá ve farmacii ve formě gelu k léčení herpes simplex.

V literatuře je popsána příprava žádané látky několika způsoby. Tak v práci A. Holého: Coll. Czech. Chem. Com. 43, 3, 103 (1978) se zahřívá sodná sůl adeninu, vzniklá reakcí adeninu s hydridem sodným, s isopropyliden-p-toluensulfonyloxy-dihydroxypropanem v dimethylformamidu při 100 °C a 15 h zahřívání. Tento postup, který pracuje s hydridem sodným je z bezpečnostního hlediska pro výrobu nepoužitelný.

Další postup je popsán v sovětské práci A. M. Kritsina, L.I. Kolobuškina, S.N. Michajleva a V.L. Florentěva: Chimija Geterocikl. Soediňon. 1975, 125-131. Podle tohoto postupu se alkylace adeninu provádí 2,2-dimethyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolanem ve vroucím dimethylformamidu za katalyzy bezvodého uhlíčitanu draselného po dobu 50 až 60 h a výtěžku 90 % th. Při reprodukci popsané práce nebylo dosaženo nikdy 90 % th výtěžku, ale pouze 50 až 60 % th žádané alkylované látky. Nevýhodou uvedeného postupu je dlouhá doba alkylace.

Postupem podle tohoto vynálezu který spočívá v tom, že se alkylace adeninu provádí 2,2-dimethyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolanem ve vroucím dimethylformamidu za přítomnosti práškovatého hydroxidu sodného nebo draselného, se zkracuje doba alkylace za zachování výtěžnosti žádaného produktu (55 až 60 % th) na 12 hodin. Zkrácením reakční doby alkylace na jednu čtvrtinu původní doby alkylace, se tento postup stal realizovatelný v žádaném výrobním měřítku.

P ř í k l a d 1

100 g adeninu se nechá reagovat v 600 ml dimethylformamidu za varu rozpouštědla se 167 g 2,2-dimethyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolanu za přítomnosti 37,1 g mletého hydroxidu sodného po dobu 12 hodin. Po této době se reakční směs za horka zfiltruje a z filtrátu se produkt isoluje krystalizací. Výtěžek produktu je 103 g (55,7 % th).

P ř í k l a d 2

100 g adeninu se nechá reagovat za stejných podmínek jako v příkladu 1 za přítomnosti 52 g mletého hydroxidu draselného. Zpracování je stejné jako v příkladu 1. Výtěžek produktu je 110 g, tj. 59,6 % th.

Látka připravená podle obou příkladů vyhovuje bez dalšího čištění k dalšímu zpracování. (Čistota látky se kontroluje chromatografií na tenké vrstvě. Použité desky Merck Fertigplatten. Soustava isopropanol, amoniak, voda, 70 : 10 : 20). R_f kontrolované látky 0,25.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 2',3'-O-isopropyliden-9-(RS)-(2,3-dihydroxypropyl)adeninu, reakcí adeninu s 2,2-dimethyl-4-chlormethyl-1,3-dioxolanem ve vřoucím dimethylformamidu v přítomnosti katalyzátoru, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru alkylatione použije hydroxidu sodného nebo draselného.