

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

263595

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 473/06



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlásené 06 01 88

(21) [PV 131-88.F]

(40) Zverejnené 16 09 88

(45) Vydané 15 07 89

(75)

Autor vynálezu

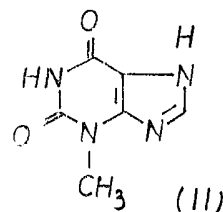
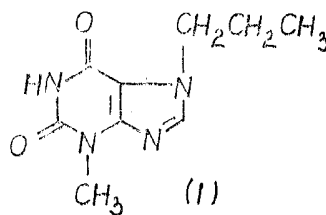
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., REPÁŠ MILAN člen korešpondent SAV a ČSAV,
BRATISLAVA, TEGZA MARIAN ing., HESEK DUŠAN ing. CSc., MODRA,
NEVYDAL JOZEF ing., HLOHOVEC, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc., BRATISLAVA

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

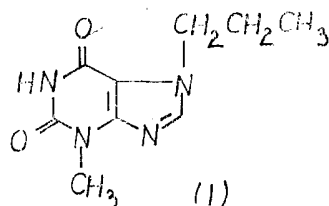
1

Riešenie spočíva v tom, že sa 100 mól. dielov 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca II nechá reagovať so 100 až 150 mól. dielmi n-propylhalogenidu a 50 až 150 mól. dielmi alkalického uhličitanu v aprotickom rozpúšťadle a vzniknutý 7-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dion vzorca I sa izoluje. Zlúčenina vzorca I sa používa vo farmaceutickej chémii ako medzi-produkt pri výrobe periférnych vazodilatancií a hemoreologik xantínového typu.

2



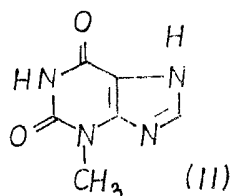
Vynález sa týka spôsobu prípravy 7-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca I



Zlúčenina vzorca I sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziproduct pri výrobe periférnych vazodilatancií a hemoreologík xantínového typu.

Príprava a fyzikálno-analytická charakteristika zlúčeniny vzorca I nie je doposiaľ popísaná. V patentovej literatúre sa popisuje výlučne použitie zlúčeniny vzorca I v alkylačných reakciách. Sú známe len spôsoby prípravy príbuzných derivátov, napr. 7-(3-butenyl)-, 7-benzyl-derivátu (U. Gebert, I. Okyayuz-Baklonti, W. Thorwart: DE OS 3 525 801).

Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu je založený na reakcii 3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vzorca II



s n-propylhalogenidom a alkalickým uhlíčanom v prostredí aprotického rozpúšťadla.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina vzorca II suspenduje v aprotickom rozpúšťadle, k vzniklej suspenzii sa pridá 50 až 150 molárnych dielov alkalického uhlíčitanu a 100 až 150 mól. dielov n-propylhalogenidu na 100 mól. dielov zlúčeniny vzorca II a vzniklá zmes sa za miešania ohrieva na teplotu 50 až 150 °C, s výhodou na 90 až 110 °C. Alkylačná reakcia trvá 1 až 7 h v závislosti od použitého alkylhalogenidu a intenzity miešania. Ako aprotické rozpúšťadlo možno použiť acetón, dimetylsulfoxid, sulfolan, hexametylfosfortriamid, dimetylacetamid, s výhodou dimetylformamid. Halogén v n-propylhalogenide predstavuje chlór, bróm alebo jód. Namiesto n-propyljodidu je možné použiť n-propyl-

chlorid alebo n-propylbromid za prítomnosti 0,5 až 20 mól. dielov jodidu sodného alebo draselného prípadne jódu na 100 mól. dielov uvedených n-propylhalogenidov. Podobne namiesto n-propylbromidu je možné použiť n-propylchlorid za prítomnosti 0,5 až 20 mól. dielov bromidu sodného alebo draselného na 100 mól. dielov n-propylchloridu. Ako alkalický uhlíčan možno použiť uhlíčan sodný, uhlíčan draselný, hydrogenuhlíčan sodný alebo hydrogenuhlíčan draselný.

Zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje tak, že sa prebytok n-propylhalogenidu a aprotické rozpúšťadlo oddestilujú, s výhodou za zníženého tlaku a zvýšená zmes zlúčeniny vzorca I a anorganických solí sa rozdelí rozpustením zlúčeniny vzorca I vo vhodnom organickom rozpúšťadle, v ktorom sú anorganické soli veľmi málo, resp. vôbec nerozpustné. Ako vhodné organické rozpúšťadlo sa použije u tejto operácie napr. bezvodý etanol, 2-propanol, 1-propanol, chloroform, dichlórmetán. Zahustením alebo úplným odparením takto získaného roztoku zlúčeniny vzorca I vo vhodnom organickom rozpúšťadle sa získa zlúčenina vzorca I znečistená 1,7-di-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionom, t. j. produktom dvojnásobnej alkylácie. Túto nečistotu je možné odstrániť kryštalizáciou z vyššie uvedených alkoholov alebo z chlórovaných uhľovodíkov, príp. extrakciou s tetrachlórmetánom za zvýšenej teploty, resp. stĺpcovou chromatografiou na silikagéle pri eluovaní chlórformom alebo jeho zmesami s nižšími alifatickými alkoholmi s počtom uhlíkov 1 až 3. Odstránenie anorganických solí i 1,7-di-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu je možné s výhodou uskutočniť v jednej operácii tak, že sa odparok po oddestilovaní prebytku n-propylhalogenidu a aprotického rozpúšťadla rozpustí v minimálne ekvivalentnom množstve zriedeného vodného roztoku alkalického hydroxidu za vzniku alkalického soli zlúčeniny vzorca I. Súčasne sa vo vode rozpustia anorganické soli. Prevažne nerozpustný 1,7-di-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dion sa vyextrahuje najvhodnejšie s chlórovaným rozpúšťadlom, napr. dichlórmetánom, chloroformom alebo tetrachlórmetánom. Vodný roztok zbavený 1,7-di-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu a prípadných ďalších organických nečistôt sa okyslí so zriedenou minerálnou alebo organickou karboxylovou kyselinou, s výhodou karboxylovou kyselinou, s výhodou s kyselinou octovou. Vylúči sa zlúčenina vzorca I ako jemná tvarohovitá zrazenina. Okyselenie vodného alkalického roztoku zbaveného 1,7-di-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu je možné uskutočniť aj tak, aby sa nerozkládal do reakcie vložený prebytočný alkalický uhlíčan.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu

sú vysoké výťažky zlúčeniny vzorca I, v roztoku 88 až 94 %. Ďalšími výhodami sú: získanie prakticky chromatograficky čistej zlúčeniny vzorca I a skutočnosť, že nie je potrebné vopred pripravovať alkalickú soľ východzej zlúčeniny vzorca II.

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

Príklad 1

Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca II, 8,60 g (62,3 mmólu) bezv. uhličitanu draselného, 100 ml suchého dimetylformamidu a 7,66 g (5,66 ml; 62,3 mmólu) n-propylbromidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 5 h. Reakčná zmes sa mierne vychladí a prebytočný n-propylbromid a dimetylformamid sa oddestiluje za vákua. K vychladenému destilačnému zvyšku sa pridá 50 ml 1M-NaOH a 50 ml vody a miešaním sa rozpustí. Zo vzniklého vodného roztoku alkalickéj soli zlúčeniny vzorca I sa vyextrahujú organické nečistoty s 3 × 20 ml dichlórmetánu. Hodnota pH vodného alkalického roztoku sa za miešania upraví s kyselinou octovou na hodnotu 7. Suspenzia vylúcenej zlúčeniny vzorca I sa nechá niekoľko hodín stáť pri teplote miestnosti, lepšie za chladu a zlúčenina vzorca I sa odsaje a vysuší do konštantnej hmotnosti pri 100 °C, s výhodou za zníženého tlaku. Získa sa 9,8 g (t. j. 94 % teórie) 7-n-propyl-3-metyl-3,7-dihydro-1H-purín-2,6-dionu vo forme svetlobéžového prášku s t. t. 249–252 °C.

Kryštalizáciou z etanolu sa získajú drobné biele ihličky s t. t. 250 až 252 °C. TCL na Silufole (UV₂₅₄, chloroform-metanol 9 : 1), R_f 0,45–0,50. Elem. analýza: Pre C₉H₁₂N₄O₂ (208,2) vypočítané: 51,91 % C, 5,81 % H, 26,91 % N; najdené: 51,80 % C, 6,00 % H, 26,95 % N.

Príklad 2

Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca II, 8,60 g (62,3 mmólu) bezv. uhličitanu draselného, 0,41 g (2,7 mmól) jodidu sodného, 100 ml suchého dimetylformamidu a 7,66 g (5,66 ml; 62,3 mmólu) n-propylbromidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 1,5 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získa sa 9,3 g (t. j. 89 % teórie) produktu s t. t. 248–251 °C.

Príklad 3

Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca

II, 6,60 g (62,3 mmólu) bezv. uhličitanu sodného, 100 ml suchého dimetylformamidu a 7,66 g (5,66 ml; 62,3 mmól) n-propylbromidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 5 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1 až na to, že extrakcia organických nečistôt sa uskutoční s 3 × 20 ml chloroformu namiesto dichlórmetánu. Získa sa 9,6 g (t. j. 92 % teórie) produktu s t. t. 249 až 251 °C.

Príklad 4

Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca II, 6,60 g (62,3 mmólov bezv. uhličitanu sodného, 100 ml suchého dimetylsulfoxidu a 4,89 g (3,52 ml; 62,3 mmólu) n-propylchloridu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 7 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získa sa 9,2 g (t. j. 88 % teórie) produktu s t. t. 248 až 251 °C.

Príklad 5

Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca II, 8,60 g (62,3 mmólu) bezv. uhličitanu draselného, 100 ml suchého dimetylacetamidu a 10,58 g (6,07 ml; 62,3 mmólu) n-propyljodidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 1 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získa sa 9,5 g (t. j. 91 % teórie) produktu s t. t. 249 až 251 °C.

Príklad 6

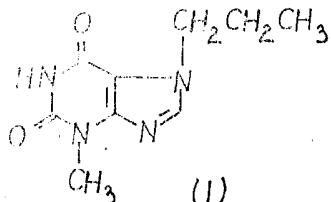
Zmes 332,4 g (2,00 móly) zlúčeniny vzorca II, 344,0 g (2,49 mólu) bezv. uhličitanu draselného, 4 l suchého dimetylformamidu a 306,4 g (226,4 ml; 2,94 mólu) n-propylbromidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 5 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1 s tým rozdielom, že dichlórmetán na extrakciu organických nečistôt z alkalického vodného roztoku sa použije v množstve 4 × 400 ml. Získa sa 370 g (t. j. 89 % teórie) produktu s t. t. 249 až 251 °C.

Príklad 7

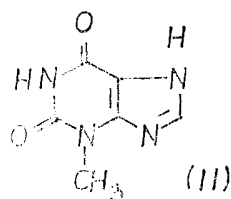
Zmes 8,31 g (50 mmólov) zlúčeniny vzorca II, 10,46 g (125 mmólov) hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml suchého dimetylformamidu a 7,66 g (5,66 ml; 62,3 mmólu) n-propylbromidu sa za miešania ohrieva na 100 °C počas 6 h. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získa sa 9,6 g (t. j. 92 % teórie) produktu s t. t. 248–250 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

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



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



nechá reagovať so 100 až 150 mól. dielmi n-propylhalogenidu a 50 až 150 mól. dielmi alkalického uhličitanu v aprotickom rozpúšťadle a produkt sa izoluje.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako n-propylhalogenid použije n-propylbromid za prítomnosti 0,5 až 20 mól. -propyljodid.

3. Spôsob podľa bodu 1 a 2, vyznačujúci sa tým, že sa použije n-propylchlorid alebo n-propylbromid za prítomnosti 0,5 až 20 mól. dielov jodidu sodného alebo draselného prípadne jódu na 100 mól. dielov uvedených n-propylhalogenidov.

4. Spôsob podľa bodu 1 a 2, vyznačujúci sa tým, že sa použije n-propylchlorid za prítomnosti 0,5 až 20 mól. dielov bromidu sodného alebo draselného na 100 mól. dielov n-propylchloridu.

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako alkalický uhličitan použije uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogénuhličitan sodný, alebo hydrogénuhličitan draselný.

6. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa ako aprotické rozpúšťadlo použije acetón, dimetylsulfoxid, sulfolan, hexametylfosfortriamid, dimetylacetamid alebo s výhodou dimetylformamid.

7. Spôsob podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina vzorca I izoluje z reakčnej zmesi oddestilovaním prebytočného n-propylhalogenidu a aprotického rozpúšťadla, s výhodou za zníženého tlaku, destilačný zvyšok sa rozpustí v minimálne ekvivalentnom množstve vodného roztoku alkalického hydroxidu, organické nečistoty sa vyextrahujú s chlórovanými rozpúšťadlami a zlúčenina vzorca I sa z vodného alkalického roztoku vyzráža zriedenou minerálnou kyselinou alebo organickou karboxylovou kyselinou, s výhodou s kyselinou octovou.