

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

Egz. SŁUŻBOWY

64 858

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.VII.1969 (P 134 974)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 29.II.1972

Kl. 12 p, 7/10

MKP C 07 d, 57/48

UKD

Współtwórcy wynalazku: Paweł Nantka-Namirski, Barbara Jarymowicz,
Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 8-uretylometyloteofiliny ewentualnie w postaci jej soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej 8-uretylometyloteofiliny ewentualnie w postaci jej soli. 8-uretylometyloteofilina może być stosowana w syntezie związków o działaniu terapeutycznym, a jej sole wykazują działanie farmakologiczne. Tak więc np. sól sodowa 8-uretylometyloteofiliny działa pobudzająco na oddech, rytm i kurczliwość serca.

Sposobem według wynalazku 1-3-dwumetylo-4-chlorouracyl kondensuje się z monokarbaminianem etylenodwuaminy, otrzymany 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracyl nitrozuje się, a powstały 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracyl ogrzewa się, przy czym następuje cyklizacja pierścienia imidazolowego z wydzielaniem wody i wytworzeniem 8-uretylometyloteofiliny, którą ewentualnie przeprowadza się w rozpuszczalnym w wodzie sole za pomocą wodorotlenków lub alkoholanów metali alkalicznych.

Kondensację 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu z monokarbaminianem etylenodwuaminy prowadzi się w temperaturze 50° — 100°C w środowisku wodnym lub w rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie w metanolu lub etanolu, albo też przez bezpośrednie stopienie obu reagentów, stosując jako czynnik wiążący chlorowodór nadmiar monokarbaminianu etylenodwuaminy. Produkt reakcji 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracyl wydziela się przez rozcieńczenie mieszaniny poreakcyjnej wodą i odsączenie.

2

Nitrozowanie 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracylu prowadzi się w zawiesinie wodnej w obecności kwasów organicznych, takich jak kwas mrówkowy i kwas octowy, dodając roztwór azotynu sodowego w wodzie korzystnie w temperaturze 20° — 50°C. Produkt reakcji 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracyl wydziela się z mieszaniny reakcyjnej przez odsączenie.

Cyklizację prowadzi się w podwyższonej temperaturze w rozpuszczalnikach obojętnych, takich jak benzen, ksylen, dwuoksan. Korzystnie 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracyl zawieszony w wymienionych rozpuszczalnikach ogrzewa się w temperaturze wrzenia mieszaniny. Produkt reakcji 8-uretylometyloteofilinę wydziela się przez odsączenie.

Wytworzenie soli za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego prowadzi się w środowisku wodnym, alkoholowym lub uwodnionego alkoholu, a za pomocą alkoholanu metalu alkalicznego — w środowisku bezwodnego alkoholu, przy czym wodorotlenek i alkoholan stosuje się w ilościach mniej więcej równoważnych.

Zarówno 8-uretylometyloteofilina i jej sole, jak i produkty pośrednie służące do jej wytwarzania sposobem według wynalazku, są związkami nowymi nie opisanymi w literaturze.

Stosowany jako materiał wyjściowy 1,3-dwumetylo-4-chlorouracyl można łatwo otrzymać działaniem tlenochlorku fosforu na kwas 1,3-dwumetylo-

barbiturowy w obecności wody [G. Strauss, Ann. 638, 205(1960)]. Również drugi surowiec wyjściowy monokarbaminian etylenodwuaminy jest łatwo dostępny i można go otrzymać z dobrą wydajnością z etylenodwuaminy i węglanu dwuetylowego (opis patentowy niemiecki nr 676049).

Przykład I. 12 g 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu, 50 ml etanolu i 23 g monokarbaminianu etylenodwuaminy ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia mieszaniny, po czym dodano 50 ml wody, schłodzono i wyodrębniono przez odsączenie 11,2 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracylu o temperaturze topnienia 212—214°C.

Analiza:

obliczono dla wzoru $C_{11}H_{13}N_4O_4$:

C 48,88; H 6,66; N 20,74%

otrzymano:

C 48,60; H 6,9; N 20,40%

11,2 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracylu zawieszono w roztworze 75 ml wody i 14 ml lodowatego kwasu octowego. Zawiesinę tę poddano nitrozowaniu wodnym roztworem przygotowanym z 2,7 g azotynu sodowego i 8 ml wody. Otrzymano 9 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracylu o temperaturze topnienia 121—123°C. Związek ten nie był analizowany ze względu na to, że jest związkiem bardzo nietrwałym.

9 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracylu zawieszono w 100 ml ksyleny i mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny. Wydzielono przez odsączenie 7,5 g 8-uretylometyloteofiliny o temperaturze topnienia 223—225°C.

Analiza:

obliczono dla wzoru $C_{11}H_{14}N_5O_4$:

C 47,13; H 5,03; N 25,00%

otrzymano:

C 42,50; H 5,53; N 24,80%

Przykład II. 11,2 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracylu otrzymanego według przykładu I zawieszono w roztworze 75 ml wody i 11 ml 85% kwasu mrówkowego. Do zawiesiny wkropiono 2,7 g azotynu sodowego w 8 ml wody. Otrzymano 9,1 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracylu o temperaturze topnienia 121—123°C.

9,1 g 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracylu zawieszono w 100 ml benzenu i mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin, po czym wydzielono przez odsączenie 6,5 g 8-uretylometyloteofiliny o temperaturze topnienia 223—225°C.

6,5 g 8-uretylometyloteofiliny rozpuszczono w gorącym roztworze przygotowanym z 0,92 g wodorotlenku sodowego i 5 ml wody. Roztwór ten pozostawiono do krystalizacji. Sól sodową 8-uretylometyloteofiliny wydzielono przez odsączenie. Związek krystalizuje z 4 cząsteczkami wody.

Przykład III. 5,6 g 8-uretylometyloteofiliny otrzymanej według przykładu I zawieszono się w 100 ml roztworu etylanu potasowego otrzymanego przez rozpuszczenie 0,8 g potasu w bezwodnym etanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu ½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Wytrąconą sól potasową 8-uretylometyloteofiliny odsąca się, przemycia gorącym etanolem i suszy w 100°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 8-uretylometyloteofiliny ewentualnie w postaci jej soli, **znamienny tym**, że 1,3-dwumetylo-4-chlorouracyl kondensuje się z monokarbaminianem etylenodwuaminy, otrzymany 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracyl nitrozuje się i otrzymany 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-amino-5-nitrozouracyl cyklizuje się w podwyższonej temperaturze, po czym wyodrębnioną 8-uretylometyloteofilinę ewentualnie przeprowadza się w sól za pomocą wodorotlenku lub alkoholu metalu alkalicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu z monokarbaminianem etylenodwuaminy prowadzi się w temperaturze 50—100°C w roztworze wodnym lub w rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie w metanolu lub w etanolu, albo też przez bezpośrednie stopienie obu reagentów, stosując nadmiar monokarbaminianu etylenodwuaminy jako czynnik wiążący chlorowódor.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nitrozowanie 1,3-dwumetylo-4-(β-uretyloetylo)-aminouracylu prowadzi się kwasem azotowym, korzystnie w temperaturze 20—30°C, w roztworze wodnym lub w zawiesinie, w obecności takich kwasów organicznych, jak kwas octowy, kwas mrówkowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się w podwyższonej temperaturze w rozpuszczalnikach obojętnych dla tej reakcji, takich jak benzen, toluen, ksylen, dioksan.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorotlenek lub alkohol metalu alkalicznego stosuje się w ilościach mniej więcej równoważnych.