

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 163

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 7/01

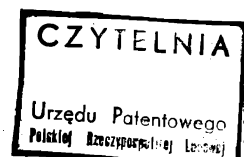
Zgłoszono: 13.05.1972. (P. 155362)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 51/30

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 22.04.1974



Twórca wynalazku: Jan Wojciechowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania amidów kwasu orotowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania amidów kwasu orotowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca.

Amidy te stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym. Amidy kwasu orotowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom chlorowca, są związkami nowymi, nie opisanymi dotąd w literaturze chemicznej. Natomiast amid kwasu orotowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, jest związkiem znanym. Otrzymuje się go przez utlenienie 4-metylouracylu żelazocyjankiem potasowym w obecności amoniaku z wydajnością zaledwie około 20%. Nieoczekiwanie okazało się, że amidy te można otrzymać ze znacznie wyższą wydajnością działając na odpowiedni oksym aldehydu orotowego kwasem chlorosulfonowym.

Według wynalazku oksym aldehydu orotowego o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, poddaje się działaniu kwasu chlorosulfonowego, a następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą z lodem.

Reakcję prowadzi się stosując na 1 mol oksymu 3,5–6 moli kwasu chlorosulfonowego, przy czym oksym dodaje się do kwasu chlorosulfonowego w temperaturze 0–100°C, korzystnie w temperaturze 50–100°C.

Wytrącony związek wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej, np. przez odsączenie i ewentualnie oczyszcza przez krystalizację z wody, lub przez rozpuszczenie w rozcieńczonych roztworach wodnych wodorotlenków metali alkalicznych, odbarwienie roztworu soli alkalicznych węglem aktywnym i wytrącenie produktu przez zakwaszenie roztworu do wartości pH około 5. Stosowany jako substancja wyjściowa oksym aldehydu orotowego otrzymuje się w znany sposób przez działanie azotynem sodowym na kwas uracylo-/4/-octowy w rozcieńczonym kwasie octowym [P. Nantka-Namirski, J. Wojciechowski, Acta Polon. Pharm. 27, 341 /1970/]. Oksymy aldehydów 5-halogenorotowych otrzymuje się metodą opisaną w zgłoszeniu patentowym P-151961, polegającą na chlorowcowaniu oksymu aldehydu orotowego.

Przykład I. Amid kwasu orotowego.

Do 45 ml kwasu chlorosulfonowego dodano małymi porcjami 10 g hydratu oksymu aldehydu orotowego

w ciągu 20 minut. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze 80°C w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną wylano do 300 g lodu. Surowy osad rozpuszczono w roztworze 4 g wodorotlenku sodowego w 300 ml wody. Otrzymany roztwór odbarwiono na gorąco węglem aktywnym i gorący przesącz zakwaszono kwasem solnym. Wytrącony osad odsączono i wysuszono w temperaturze 130°C. Otrzymano 7,5 g amidu kwasu orotowego o temperaturze topnienia 320°C z rozkładem. Wydajność 80,6%.

Analiza dla wzoru $C_5H_5N_3O_3$ (c.cz. 155,12):

obliczono:	38,73% C	3,25% H	27,19% N
oznaczono:	39,03% C	3,50% H	26,99% N

Produkt krystalizowany z wody i wysuszony na powietrzu zawiera jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej.

P r z y k ł a d II. Amid kwasu 5-chloroorotowego

Do 40 ml kwasu chlorosulfonowego ogrzanego do temperatury 50°C dodano w ciągu 1/2 godziny 15,4 g oksymu aldehydu 5-chloroorotowego.

Mieszaninę utrzymywano w ciągu 2 godzin w temperaturze 50–60°C. Następnie wylano mieszaninę na 250 g lodu. Wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z wody. Otrzymano 11,2 g amidu kwasu 5-chloroorotowego o temperaturze topnienia około 343°C z rozkładem. Wydajność 72,7%.

Analiza dla wzoru $C_5H_4ClN_3O_3$ (c.cz. 189,57):

obliczono:	31,67% C	2,12% H	22,15% N
oznaczono:	31,80% C	2,21% H	21,93% N

P r z y k ł a d III. Amid kwasu 5-bromoorotowego.

Do 50 ml kwasu chlorosulfonowego dodano w temperaturze 25°C 15 g oksymu aldehydu 5-bromoorotowego. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej. Po 6 godzinach mieszaninę wylano do 300 g lodu. Odsączono osad i krystalizowano go z wody. Otrzymano 7 g amidu kwasu 5-bromoorotowego o temperaturze topnienia 314°C z rozkładem. Wydajność 46,7%.

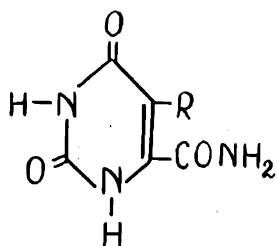
Analiza dla wzoru $C_5H_4BrN_3O_3$ (c.cz. 234,03):

obliczono:	34,15% Br	17,95% N
oznaczono:	33,92% Br	17,79% N

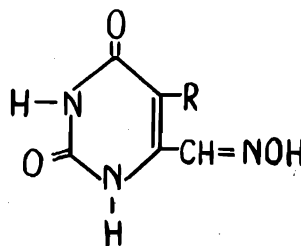
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amidów kwasu orotowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, znamienny tym, że oksym aldehydu orotowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu kwasu chlorosulfonowego w temperaturze 0–100°C, korzystnie w temperaturze 50–100°C, a następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą z lodem, wytrącony produkt reakcji wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza przez krystalizację z wody, lub przez rozpuszczenie w rozcieńczonych roztworach wodnych wodorotlenków metali alkalicznych, odbarwienie roztworu soli alkalicznych węglem aktywnym i wytrącenie produktu przez zakwaszenie roztworu do wartości pH około 5.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na 1 mol oksymu aldehydu orotowego stosuje się 3,5–6 moli kwasu chlorosulfonowego.



WZÓR 1



WZÓR 2