

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

79023

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.12.1972 (P.159 515)

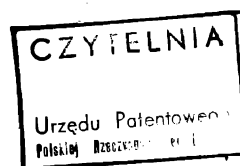
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1975

Kl. 12p,10/10

MKP C07d 57/12



Twórca wynalazku: Jan Wojciechowski

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

Sposób wytwarzania 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H, 6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trionu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trionu.

1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trion jest związkiem nowym, dotychczas nieopisanym w literaturze chemicznej. Związek ten wykazuje działanie przeciwzapalne, jak również może stanowić produkt pośredni w syntezie związków o działaniu terapeutycznym.

Według wynalazku 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trion wytwarza się działając na hydrazyd kwasu uracylo-(4)-octowego azotynem sodowym w roztworach wodnych, w obecności kwasów mineralnych, w wyniku czego tworzy się azydek kwasu uracylo-(4)-octowego, który wydziela się z mieszaniny reakcyjnej przez odsączenie, suszy w łagodnych warunkach i następnie poddaje się ogrzewaniu w zawiesinie w rozpuszczalnikach organicznych, przy czym tworzy się trudno rozpuszczalny 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trion, który wydziela się przez odsączenie i ewentualnie oczyszcza się przez krystalizację z wody, przy czym tworzy się monohydrat 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trionu.

Schemat reakcji przedstawiono na załączonym rysunku.

Według wynalazku reakcję hydrazydu kwasu uracylo-(4)-octowego z kwasem azotawym prowadzi się w środowisku wodnym w obecności kwasów mineralnych, takich jak kwas solny lub kwas siarkowy, stosowanych w ilości 2,2 do 2,5 gramorównoważnika na 1 mol hydrazydu, dodając do mieszaniny 1 mol azotynu sodowego w postaci stężonego roztworu wodnego. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze poniżej +5°. Wytworzony w wyniku reakcji trudno rozpuszczalny azydek kwasu uracylo-(4)-octowego odsącza się i suszy w strumieniu powietrza w temperaturze około 30°.

Odbudowę Curtiusa oraz cyklizację azydku kwasu uracylo-(4)-octowego przeprowadza się w temperaturze podwyższonej, korzystnie powyżej 50°, w rozpuszczalnikach organicznych takich jak alkanole o C₁ do C₅, dwuoksan, benzen, toluen, ksylen itp. Tworzący się w tych warunkach 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imida-

zo-[1,5-c]-pirymido-3,5,7-trion jest substancją trudno rozpuszczalną w rozpuszczalnikach organicznych i wydzie-
la się w formie krystalicznego osadu, który odsącza się w zwykły sposób i ewentualnie krystalizuje z wody, po
czym otrzymuje się monohydrat 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymido-3,5,7-trionu.

Stosowany jako surowiec wyjściowy hydrazyd kwasu uracylo-(4)-octowego otrzymuje się w znany sposób
działając na ester etylowy kwasu uracylo-(4)-octowego wodzianem hydrazyny. [G.Cavalini, E.Massaruni,
E.Mazucchi, F.Ravenna: Farm. sci e tec (Pavia) 7, 397 (1952); Chem. Abstr. 47, 8015 (1953)].

Przykład I. Do mieszaniny 20,2 g (0,1 mola) monohydratu hydrazidu kwasu uracylo-(4)-octowego,
250 ml wody, 250 g lodu i 24 ml stężonego kwasu solnego, wkroplono w ciągu 10 minut roztwór 9g azotynu
sodowego w 40 ml wody. Po wkropleniu roztworu azotynu mieszano jeszcze 5 minut i odsączono wytrącony
krystaliczny produkt reakcji. Osad na sączku przemyto wodą i etanolem, po czym wysuszono go na powietrzu
w temperaturze około 30°. Otrzymano 10,5 g azydku kwasu uracylo-(4)-octowego rozkładającego się wybucho-
wo w temperaturze 117 do 119°.

Zawiesinę 10,5 g surowego azydku kwasu uracylo-(4)-octowego w 150 ml etanolu ogrzewano pod chłodzi-
cą zwrotną w ciągu 3 godzin. Wytrącony produkt reakcji odsączono na gorąco i przemyto na sączku etanolem. Po
wysuszeniu otrzymano 7,3 g 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymido-3,5,7-trionu w postaci
kremowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 318 do 319° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru: $C_6H_5N_3O_3$ (ciężar cząsteczkowy 167,13)

Obliczono: 43,12% C, 3,02% H, 25,14% N,

Oznaczono: 43,38% C, 3,31% H, 25,02% N.

Przykład II. Do roztworu 30,3 g wodzianu hydrazidu kwasu uracylo-(4)-octowego w 375 ml 1 N
kwasu siarkowego o temperaturze +5° wkroplono w ciągu 10 minut roztwór 13,5 g azotynu sodowego w 25 ml
wody. Po dodaniu azotynu sodowego mieszano 10 minut i odsączono wytrącony azydek kwasu uracylo-(4)-octowe-
go. Osad na sączku przemyto wodą i alkoholem po czym wysuszono na powietrzu. Otrzymano 16,1 g azydku
rozkładającego się wybuchowo w temperaturze 115 do 119°. Surowy azydek zawieszono w 200 ml toluenu
i mieszaninę ogrzewano pod chłodziłą zwrotną w ciągu 1 godziny. Wytrącony produkt reakcji odsączono,
przemyto alkoholem i krystalizowano z wody. Po wysuszeniu w temperaturze 90° otrzymano 10,2 g monohydra-
tu 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymido-3,5,7-trionu w postaci beżowego krystalicznego
proszku o temperaturze topnienia 307 do 308°.

Analiza:

Dla wzoru: $C_6H_5N_3O_3 \cdot H_2O$ (ciężar cząsteczkowy 185,15)

Obliczono: 22,69% N, 9,73% H_2O

Oznaczono: 22,43% N, 9,82% H_2O .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trionu, zna-
mienny tym, że na hydrazyd kwasu uracylo-(4)-octowego działa się azotynem sodowym w wodnych roztworach
w obecności kwasów mineralnych, w wyniku czego tworzy się azydek kwasu uracylo-(4)-octowego, który
wydziela się z mieszaniny reakcyjnej przez odsączenie, suszy w łagodnych warunkach i następnie poddaje się
ogrzewaniu w rozpuszczalnikach organicznych, przy czym tworzy się trudno rozpuszczalny 1,2,3,5,6,7-sześcio-
wodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymidyno-3,5,7-trion, który wydziela się przez odsączenie i ewentualnie oczysz-
cza przez krystalizację z wody otrzymując monohydrat 1,2,3,5,6,7-sześciowodoro-2H,6H-imidazo-[1,5-c]-pirymi-
dyno-3,5,7-trionu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję hydrazidu kwasu uracylo-(4)-octowego z azotynem
sodowym prowadzi się w roztworze wodnym w obecności kwasów mineralnych takich jak kwas solny lub kwas
siarkowy, stosowanych w ilości 2,2 do 2,5 gramorównoważnika na 1 mol hydrazidu kwasu uracylo(4)-octowego
dodając do mieszaniny 1 mol azotynu sodowego w postaci stężonego roztworu wodnego, korzystnie w tempera-
turze poniżej +5°.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że odbudowę Curtiusa i cyklizację azydku kwasu
uracylo-(4)-octowego przeprowadza się w rozpuszczalnikach organicznych takich jak alkanole o C_1 do C_5 ,
dwuoksan, benzen, toluen, ksilen korzystnie w temperaturach powyżej 50°.

