



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 21

Zgłoszono: 22.XII.1966 (P 118 096)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d 51/16.

Opublikowano: 10.VIII.1968

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: doc. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr inż. Jan
Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania β -amino- α -uracylo- (4) -akrylanów alkilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków β -amino- α -uracylo-(4)-akrylanów alkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym, a R_2 i R_3 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, resztę alkilową, aryloalkilową, aryłową lub heterocykliczną ewentualnie wymienione reszty podstawione, wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową, grupę guanidynową, karbamidową, tiokarbamidową, oraz wolną, jedno- lub dwupodstawioną grupę aminową.

Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym, w szczególności mogą być wykorzystane w syntezie różnych związków heterocyklicznych, posiadających jako jeden z podstawników rodnik uracylowy, którego węgiel 4 połączony jest z węglem innego pierścienia heterocyklicznego oraz do wytwarzania β -amino- α -uracylopropionianów alkilowych.

Według wynalazku wymienione związki wytwarza się z α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanów alkilowych o wzorze 2, w którym R_1 oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym, które poddaje się reakcji ze związkami aminowymi o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór, resztę alkilową, aryloalkilową, aryłową lub heterocyk-

2

liczną, ewentualnie wymienione reszty podstawione, wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową, grupę guanidynową, karbamidową, tiokarbamidową, oraz wolną, jedno- lub dwupodstawioną grupę aminową.

Sposobem według wynalazku kondensację α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanów alkilowych ze związkami aminowymi o wzorze 3 prowadzi się w rozpuszczalnikach obojętnych dla reakcji. Stwierdzono, że do najbardziej korzystnych rozpuszczalników należą alkohole bezwodne, mieszaniny alkohol-woda oraz takie środki rozcieńczające jak aceton, dwumetyloformamid, benzen, dioksan.

Reakcję prowadzi się stosując stechiometryczne ilości reagentów lub niewielki nadmiar związków aminowych o wzorze 3 w temperaturze normalnej lub podwyższonej, korzystnie w granicach temperatur 50—60°.

Otrzymane β -amino- α -uracylo-(4)-akrylany alkilowe krystalizują w mieszaninie reakcyjnej w temperaturze reakcji, ewentualnie po ochłodzeniu. Otrzymane związki wydziela się przez odsączenie ich z mieszaniny reakcyjnej i przemycie odpowiednim rozpuszczalnikiem.

Stosowane jako substancje wyjściowe α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octany alkilowe otrzymuje się w sposób opisany w opisie patentowym nr 55628.

Przytoczone niżej przykłady bliżej objaśniają sposób według wynalazku:

Przykład I. 2,5 g (0,01 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu zawieszono w 10 ml etanolu i następnie dodano 0,8 g (0,011 mola) dwuetyloaminy. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 50° w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu wykryształizował β -dwuetyloamino- α -uracylo-(4)-akrylan etylu w postaci żółtych słupów. Po odsączeniu otrzymano 1,9 g związku o temperaturze topnienia 151–153°. Wydajność 68%.

Przykład II. Do zawiesiny 2,5 g (0,01 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu w 20 ml etanolu dodano 1,2 g (0,011 mola) fenylhydrazyny. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu dodano do mieszaniny 20 ml wody i odsączono żółte kryształki β -fenylhydrazyno- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu. Surowy produkt przekryształizowano z kwasu octowego. Otrzymano 2 g związku w postaci żółtozielonkawych pryzm o temperaturze topnienia 258–260°. Wydajność 62,3%.

Przykład III. 2,5 g (0,01 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu zawieszono w 60 ml etanolu, następnie dodano 1,04 g (0,01 mola) dwuetanoloaminy. Mieszaninę zagrzano do wrzenia, przesączono i ochłodzono. Otrzymano 1,6 g β -dwo- $(\beta$ -hydroksyetylo)amino- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu w postaci żółto-zielonkawych igieł o temperaturze topnienia 146–148° z rozkładem. Wydajność 51,2%.

Przykład IV. Mieszaninę 2,5 g (0,01 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu, 0,91 g (0,01 mola) tiosemikarbazydu, 15 ml etanolu i 5 ml wody ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu odsączono 2,2 g β -tiosemikarbazydo- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu. Związek kryształizował w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 246–247°. Wydajność 73,4%.

Przykład V. Do zawiesiny 5 g (0,02 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu w 15 ml metanolu ogrzanej do temperatury 50° dodano 1,8 g (0,02 mola) morfoliny. Momentalnie wytrącił się żółty krystaliczny osad w postaci igieł. Po ochłodzeniu otrzymano 4,4 g β -morfolino- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu o temperaturze topnienia 207–209° z rozkładem. Wydajność 74,5%.

Przykład VI. Mieszaninę 5 g (0,02 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu, 2,5 g (0,02 mola) p-chloroaniliny i 25 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Podczas ogrzewania wytrącił się żółto-zielony

osad w postaci cienkich długich igieł. Po ochłodzeniu odsączono 5,8 g β -(p-chloroanilino)- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu o temperaturze rozkładu (bez topnienia) powyżej 300°. Wydajność 86%.

Przykład VII. Mieszaninę 2,5 g (0,01 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu, 0,95 g (0,01 mola) 2-aminopirydyny i 25 ml metanolu ogrzewano 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu otrzymano 1,45 g β -(2-pirydylo)-amino- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu o temperaturze topnienia 258–260°. Wydajność 48%.

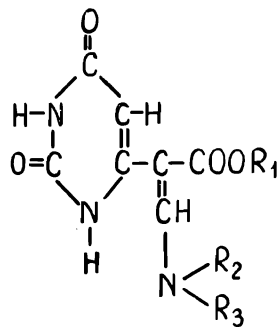
Przykład VIII. Sposobem opisanym w przykładzie VII z 5 g (0,02 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu i 2,2 g (0,02 mola) 4-pikoliloaminy otrzymano 3,9 g β -(4-pikolilo)-amino- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu o temperaturze rozkładu (bez topnienia) powyżej 320°. Wydajność 61,7%.

Przykład IX. Sposobem opisanym w przykładzie VII z 5 g (0,02 mola) α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octanu etylu i 2,64 g (0,022 mola) 2-etylo-2-amino-propandiolu-1,3 otrzymano 3,4 g β -(1,1-bis-hydroksymetylo)-propyloamino- α -uracylo-(4)-akrylanu etylu w postaci żółtozielonych igieł o temperaturze topnienia 213–214° z rozkładem. Wydajność 52%.

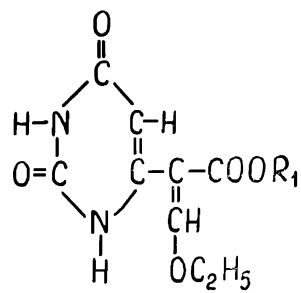
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania β -amino- α -uracylo-(4)-akrylanów alkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym, R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają wodór, resztę alkilową, aryloalkilową, aryłową lub heterocykliczną, ewentualnie wymienione reszty podstawione, wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową, grupę guanidynową, karbamidową, tiokarbamidową oraz wolną, jedno- lub dwupodstawioną grupę aminową, **znamienny tym**, że α -etoksymetyleno- α -uracylo-(4)-octany alkilowe o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkami aminowymi o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie w ilości równoważnej, lub niewielkim nadmiarze, w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych.

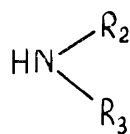
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach, takich jak alkohole, mieszaniny alkohol-woda oraz środków rozcieńczających takich jak, aceton, dwumetyloformamid, benzen, dioksan.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3