

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 138

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 7/01

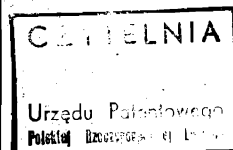
Zgłoszono: 06.12.1971 (P. 151 961)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 51/30

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.04.1974



Twórcą wynalazku: Jan Wojciechowski

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

Sposób wytwarzania oksymu aldehydu 5-halogeno-orotowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania oksymu aldehydu 5-halogeno-orotowego, w którym halogen oznacza chlor lub brom. Są to związki nowe nie opisane dotąd w literaturze chemicznej, stanowiące produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym, w szczególności pochodnych kwasu orotowego wykazujących właściwości antymetabolitów purynowych.

Według wynalazku oksym aldehydu 5-halogeno-orotowego otrzymuje się przez chlorowcowanie oksymu aldehydu orotowego w wodnym roztworze lub zawiesinie w wodzie lub w wodnym roztworze niższego kwasu alifatycznego za pomocą chloru lub bromu.

Chlorowcowanie oksymu aldehydu orotowego prowadzi się stosując na 1 mol oksymu 1–1,05 mola chlorowca i wprowadzając go stopniowo do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 0–100°C, korzystnie poniżej temperatury 40°C.

Otrzymane wytrącone związki wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej i ewentualnie oczyszcza przez krystalizację z wody względnie przez rozpuszczenie w rozcieńczonych roztworach wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych, odbarwienie roztworu soli alkalicznych węglem 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)].

Przykład I. Oksym aldehydu 5-chloro-orotowego. Do zawiesiny 17 g wodzianu oksymu aldehydu orotowego w 150 ml 50% kwasu octowego wprowadzono 7,2 g chloru w ciągu 30 minut. Następnie mieszano w ciągu 1 godziny i odsączono krystaliczny produkt reakcji. Po wysuszeniu otrzymano 15,4 g oksymu aldehydu 5-chloro-orotowego o temperaturze topnienia 247°C z rozkładem. Surowy osad rozpuszczono w roztworze 15 g węglanu sodowego w 250 ml wody, otrzymany roztwór odbarwiono na gorąco węglem aktywnym i gorący przesącz zakwaszono kwasem octowym do pH 5. Wytrącony żółty krystaliczny osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 13,5 g oksymu aldehydu 5-chloro-orotowego o temperaturze topnienia 249°C z rozkładem.

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

Obliczono: 18,70% Cl

oznaczono: 18,58% Cl

Przykład II. Oksym aldehydu 5-bromo-orotowego. Do zawiesiny 17 g (0,1 mola) wodzianu oksymu aldehydu orotowego w 100 ml 40% kwasu octowego wkroplono w ciągu 30 minut roztwór 5,1 ml (0,1 mola) bromu w 30 ml kwasu octowego. Otrzymano krystaliczny produkt reakcji. Po wysuszeniu otrzymano 19,1 g oksymu aldehydu 5-bromo-orotowego o temperaturze topnienia 256°C z rozkładem. Próbkę do analizy przekrystalizowano z wody.

Analiza dla wzoru $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_3$ (c.cz. 234,03):

Obliczono: 25,67% C, 1,72% H, 17,95% N

oznaczono: 25,85% C, 1,93% H, 17,87% N

Przykład III. Oksym aldehydu 5-chloro-orotowego. Do zawiesiny 34 g (0,2 mola) drobno zmielonego wodzianu oksymu aldehydu orotowego w 1 l wody wprowadzono w temperaturze $25-30^{\circ}\text{C}$ 14,5 g chloru z szybkością około 0,25 g Cl_2 na minutę. Po godzinie odsączono krystaliczny produkt reakcji. Otrzymano 26,5 g oksymu aldehydu 5-chloro-orotowego o temperaturze topnienia 247°C z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania oksymu aldehydu 5-halogéno-orotowego, w którym halogen oznaczają chlor lub brom, **znamienny tym**, że oksym aldehydu orotowego poddaje się działaniu chloru lub bromu w wodnym roztworze lub w zawieszynie w wodzie lub w wodnym roztworze niższego kwasu alifatycznego w temperaturze $0-100^{\circ}\text{C}$, korzystnie poniżej temperatury 40°C .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol oksymu aldehydu orotowego stosuje się 1–1,05 mola chloru lub bromu.