

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63444

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.VI.1967 (P 121 165)

Pierwszeństwo: 17.VI.1966 Wielka
Brytania

Opublikowano: 25.X.1971

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d, 51/36

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkoksypirymidyny

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych alkoksypirymidyny farmakologicznie czynnych, zwłaszcza o działaniu przeciwzapalnym, znieczulającym i przeciwgorączkowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych alkoksypirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, Y oznacza rodnik fenyłowy lub benzyłowy, każdy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub rodnikiem trójfluorometylowym, Z oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-CR^1R^2R^3$, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o nie więcej niż trzech atomach węgla lub rodnik alkoksycarbonyłowy a R^3 oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-CO_2R^4$ lub $-CONHR^5$, w których to wzorach R^4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, dwualkiloaminoalkilowy lub benzyłowy a R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik aminowy, dwualkiloaminoalkilowy, alkoksycarbonyloalkilowy, lub karboksyalkilowy, natomiast Oalk oznacza rodnik alkoksylowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, występujący w pozycji 2, 4 lub 6 pierścienia pod warunkiem, że rodniki oznaczone symbolami Y i Z nie są przyłączone do sąsiednich atomów węgla pierścienia pirymidynowego, oraz solitych związków.

Sposobem według wynalazku wymienione związki

2

wytwarza się przez poddanie reakcji związku o ogólnym wzorze 2, w którym W, Y i Z mają wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chlorowca występujący w pozycji 2, 4 lub 6, z alkoholem metalu alkalicznego, o nie więcej niż 4 atomach węgla.

Jako odpowiedni atom chlorowca oznaczony symbolem Hal wymienia się np. atom chloru lub bromu.

Reakcję prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w wyjściowym alkoholu użytym do wytworzenia alkoholu lub w węglowodorze aromatycznym, jako rozpuszczalniku, np. w ksylenie. Reakcję można przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie.

Związki wyjściowe otrzymuje się w ogólnie znany sposób. Oczywiście, że w przypadku, gdy symbol Z w związku wyjściowym o wzorze 2 oznacza grupę estrową pochodną innego alkoholu niż alkoholu użytego w reakcji w postaci alkoholu jako reagenta, to w otrzymanym produkcie, wskutek transestryfikacji, może nastąpić w grupie estrowej wymiana rodnika alkilowego. W ten sposób, np. jeżeli substratem jest ester etylowy, alkoholem jest metanolan sodu a rozpuszczalnikiem jest metanol, otrzymany produkt będzie w postaci estru metylowego.

Wzór 3 określa sposób oznaczenia poszczególnych atomów w pierścieniu pirymidyny, przy czym jak wyżej podano, odpowiednie rodniki oznaczone

symbolami Y i Z nie są związane z przyległymi atomami węgla pierścienia pirymidynowego co oznacza, że jeżeli Y lub Z występuje w pozycji 4 lub 6, to pozostały symbol nie może znajdować się w pozycji 5.

Jako przykład rodników alkilowych o nie więcej niż 4 atomach węgla, oznaczonych symbolem W, wymienia się rodnik metylowy.

Jako ewentualne podstawniki chlorowca w rodniku o symbolu Y, wymienia się np. jeden lub dwa atomy fluoru, chloru i bromu.

Szczególnym przypadkiem związków według wynalazku są pochodne alkoksypirymidyn, w których symbol Y oznacza rodnik fenyłowy lub benzylowy, podstawione jednym lub dwoma atomami chlorowca lub rodnikiem trójfluorometylowym.

Jako przykłady rodników alkilowych o nie więcej niż 3 atomach węgla, oznaczonych symbolami R¹ lub R², wymienia się np. rodnik metylowy, natomiast jako rodnik alkoksykarbonyłowy o symbolu R² wymienia się np. rodnik alkoksykarbonyłowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik etoksykarbonyłowy.

Jako odpowiedni rodnik dla symbolu R⁴, oznaczającego rodnik alkilowy wymienia się np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, lub izopropylowy.

Jako odpowiedni rodnik dla symbolu R⁴ lub R⁵ oznaczających rodnik dwualkiloaminoalkilowy wymienia się, np. rodnik dwualkiloaminoalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, np. rodnik β-dwuetyloaminoetyłowy.

Jako odpowiedni rodnik o symbolu R⁵ oznaczającym rodnik alkoksykarbonyloalkilowy wymienia się np. rodnik alkoksykarbonyloalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, np. rodnik etoksykarbonyloalkilowy, natomiast jako rodnik karboksyalkilowy wymienia się np. rodnik karboksyalkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik karboksymetyłowy.

Jako odpowiedni rodnik o symbolu OAlk wymienia się np. rodnik metoksylowy lub etoksylowy.

Jako odpowiednie sole związków o wzorze 1, w przypadku gdy symbol Z oznacza grupę estrową lub amidową, wymienia się dopuszczalne farmaceutycznie addycyjne sole kwasów takich jak chlorowodorowego, lub winowego, natomiast gdy Z oznacza grupę o wzorze —CR¹R²R³, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a R³ jest grupą karboksylową, odpowiednimi solami tych związków są sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, np. sodu, wapnia, lub glinu albo sole amonowe, a także dopuszczalne farmakologicznie sole z zasadami organicznymi.

Korzystnymi pochodnymi pirymidyny otrzymanymi sposobem według wynalazku są: 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidyno-4-octan metylu, kwas 2-p-chlorofenylo-6-metoksy-4-metylopirymidyno-5-octowy oraz α-(2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidyno-4)-propionian metylu.

Wynalazek ilustrują, lecz nie ograniczają niżej podane przykłady, w których części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Do roztworu 0,9 części sodu w 50 częściach suchego metanolu, wkrapla się w temperaturze 15° C roztwór 6 części 6-chloro-2-p-chlo-

rofenylopirymidyno-4-octan etylu w 130 częściach suchego metanolu, po czym miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze otoczenia, a następnie dodaje się wodę aż do całkowitego wytrącenia osadu. Po przesączeniu masy poreakcyjnej zachowuje się osad i przesącz.

Osad krystalizuje się z etanolu, otrzymując 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidyno-4-octan metylu o temperaturze topnienia 78—80° C. Przesącz zakwasza się 2N-kwasem solnym i przesącza, otrzymując, jako osad, kwas 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidyno-4-octowy o temperaturze topnienia 123° C, z rozkładem.

Przykład II. Do roztworu 3,1 części 4-chloro-2-p-chlorofenylopirymidyno-5-octanu etylu w 50 częściach ksylenu dodaje się roztwór 0,23 części sodu w 6 częściach metanolu, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 50 częściami 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, oziębia i zakwasza kwasem octowym, a następnie poddaje czterokrotnej ekstrakcji octanem etylu. Połączone ekstrakty octanu etylu przemysła się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, odsącza i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując kwas 2-p-chlorofenylo-4-metoksypirymidyno-5-octowy o temperaturze 176—178° C.

Przykład III. W sposób jak opisano w przykładzie I, stosując jako produkt wyjściowy odpowiednią pochodną 6-chloro-pirymidyny, wytwarza się związek o ogólnym wzorze 1, określony ogólnym wzorem 4, w którym znaczenie symboli Y i R, położenie w pierścieniu oraz charakterystyki związków podano w tablicy I.

Tablica I

Symbol Y	Pozycja grupy kwasowej lub estrowej	Krystalizacja, rozpuszczalnik	Temperatura topnienia °C	
			R = CH ₃	R = H
4-bromo-fenyl*)	4	eter naftowy (60—80° C)	80-5-82	120-121
fenyl	5	eter naftowy (80—100° C)	62-63	118-121
4-chloro-benzyl*)	5	—	—	mięknie w 65,5, temp. top. — 129-130

*) W tych przypadkach odparowuje się metanol przed dodaniem wody.

W każdym przypadku zakwaszania przesącza dokonuje się kwasem octowym lodowatym, zamiast 2N kwasu solnego.

Przykład IV. Do roztworu 11,18 części sodu w 1000 częściach suchego metanolu dodaje się 75,6

części 6-chloro-2-p-chlorofenylopirymidylu-4-octanu etylu i miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze otoczenia, następnie roztwór zateża się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości i odsąca. Osad wytrząsa się z 600 częściami chloroformu i odsąca, po czym przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octan metylu o temperaturze topnienia 78–80° C.

Osad nierozpuszczalny w chloroformie wytrząsa się z mieszaniną 20 części wody i 20 części chloroformu, warstwy rozdziela i warstwę wodną zakwasza kwasem octowym lodowatym a następnie odsąca i osad suszy, otrzymując kwas 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octowy o temperaturze topnienia 123° C.

W podobny sposób, stosując odpowiednią pochodną 6-chloropirymidyny jako produkt wyjściowy, otrzymuje się pochodne pirymidyny o ogólnym wzorze 1, określone ogólnym wzorem 5, w którym znaczenie symboli Y i R, położenie w pierścieniu oraz charakterystyki związków podano w tablicy II.

Tablica II

Symbol Y	Pozycja grupy kwasowej lub estrowej	Krystalizacja, rozpuszczalnik	Temperatura topnienia °C	
			R = CH ₃	R = H
3-chloro-fenyl	4	—	—	88-91
3,4-dwu-chloro-fenyl	4	eter naftowy (40—60° C)	66-68	—

Przykład V. Do zawiesiny 5 części 6-chloro-2-p-chlorofenylopirymidylu-4-octanu etylu w 60 częściach suchego etanolu wkrapla się roztwór 0,74 części sodu w 25 częściach suchego etanolu, w temperaturze poniżej 15° C, a następnie miesza w ciągu 3 godzin i pozostawia do odstania w ciągu 48 godzin, w temperaturze otoczenia, po czym odsąca się i do przesączu dodaje 1 część wody. Otrzymaną mieszaninę ponownie odsąca się. Przesącz odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymany produkt krystaliczny łączy się z poprzednio otrzymanym osadem, maceruje z 50 częściami eteru i odsąca, otrzymując 2-p-chlorofenylo-6-etoksypirymidylu-4-octan sodu jednowodny, o temperaturze topnienia 236° C (z rozkładem).

Przykład VI. Do roztworu 1 części sodu w 100 częściach metanolu dodaje się 7,6 części 6-chloro-2-p-trójklorometylopirymidylu-4-octanu etylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie odparowuje do suchości. Pozostałość ekstrahuje się 250 częściami zimnego chloroformu, odsąca i stałą pozostałość przemywa się eterem naftowym o temperaturze topnienia 60—80° C, a następnie rozpuszcza w 400 częściach zimnej wody z lodem i odsąca. Przesącz zakwasza się w tem-

peraturze 0° C kwasem octowym, przesącza, osad przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 6-metoksy-2-p-trójklorometylopirymidylu-4-octowy o temperaturze topnienia 50—52° C (z rozkładem).

Przykład VII. Do roztworu 1 części sodu w 50 częściach metanolu dodaje się 7 części 6-chloro-2-p-chlorofenylo-4-metylopirymidylu-5-octanu etylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Mieszaninę odparowuje się do suchości, do pozostałości dodaje 60 części wody i 10 części 40% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Roztwór zakwasza się kwasem octowym i ekstrahuje czterokrotnie po 50 części octanu etylu. Połączone ekstrakty octanu etylu przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik a pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80° C, w proporcji 1:4, otrzymując kwas 2-p-chlorofenylo-6-metoksy-4-metylopirymidylu-5-octowy o temperaturze topnienia 193—194° C.

Przykład VIII. Kwas 2-p-fluorofenylo-4-metoksypirymidylu-5-octowy o temperaturze topnienia 184° C otrzymuje się w podobny sposób jak opisano w przykładzie 2.

Przykład IX. 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octan metylu o temperaturze topnienia 78—80° C otrzymuje się w podobny sposób, jak opisano w przykładzie IV, z tą różnicą, że stosuje się 6-chloro-2-p-chlorofenylopirymidylu-4-octan metylu, zamiast 6-chloro-2-p-chlorofenylopirymidylu-4-octanu etylu.

Przykład X. Do 1 części kwasu 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octowego dodaje się 1,79 części 2N roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie 10 części wody, po czym dodaje się roztwór 0,5 części chlorku wapniowego w 5 częściach wody. Otrzymany osad odsąca się, przemywa wodą i suszy w ciągu 15 godzin pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100° C, otrzymując 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octan wapnia jednowodny, o temperaturze topnienia 220—245° C.

Przykład XI. Sposób opisany w przykładzie X powtarza się z tą różnicą, że zamiast 0,5 części chlorku wapniowego w 5 częściach wody stosuje się 1,08 części wodorotlenku siarczanu tetradecyloglinowego w 20 częściach wody. W podobny sposób otrzymuje się półwodzian 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octanu glinu o temperaturze topnienia 208—212° C.

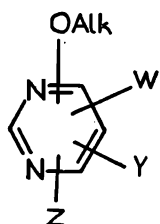
Przykład XII. Do roztworu 0,3 części 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octanu metylu w 10 częściach suchego eteru dodaje się nasycony roztwór chlorowodoru w suchym eterze do całkowitego wytrącenia się osadu, po czym osad odsąca się, przemywa suchym eterem i krystalizuje z suchego etanolu, otrzymując chlorowodorek 2-p-chlorofenylo-6-metoksypirymidylu-4-octanu metylu o temperaturze topnienia 89,5—92° C.

Zastrzeżenie patentowe

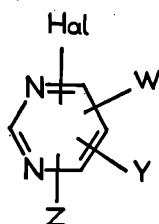
Sposób wytwarzania pochodnych alkoksypirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym W oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż

4 atomach węgla, Y oznacza rodnik fenylowy lub benzylowy, każdy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub rodnikiem trójfluorometylowym, Z oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-CR^1R^2R^3$, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla lub rodnik alkoksykarbonylowy, a R^3 oznacza rodnik o ogólnym wzorze $-CO_2R^4$ lub $-CONHR^5$, w których to wzorach R^4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, dwualkiloaminoalkilowy lub benzylowy, a R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik aminowy, dwual-

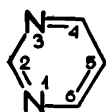
kiloaminoalkilowy, alkoksykarbonyloalkilowy lub karboksyalkilowy natomiast OAlk oznacza rodnik alkoksylowy o nie więcej niż 4 atomach węgla w pozycji 2, 4 lub 6 pierścienia, pod warunkiem, że rodniki oznaczone symbolami Y i Z nie są przyłączone do sąsiednich atomów węgla pierścienia pirymidynowego, oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że pochodną chlorowcopirymidyny o ogólnym wzorze 2, w którym W, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca w pozycji 2, 4 lub 6, poddaje się reakcji z alkoholem metalu alkalicznego o nie więcej niż 4 atomach węgla.



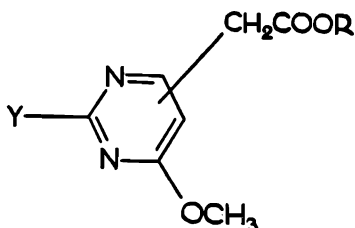
WZÓR 1



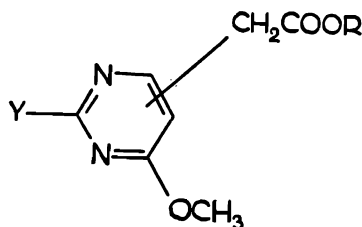
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5