



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27. III. 1965 (P 108 122)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. IX. 1967

Kl. 12 p, 10

MKP C 07 d

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

51/30

Twórca wynalazku: mgr inż. Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych N-acylowych α -uracylo-(4)-
-glicyny

1

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-acylowych α -uracylo-(4)-glicyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, a X oznacza rodnik acylowy alifatyczny o liczbie atomów węgla nie większej niż 4. Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym, w szczególności diuretyków i związków o budowie prostych polipetydów.

Sposobem według wynalazku związki te otrzymuje się przez nitrozowanie estrów alkilowych kwasu uracylo-(4)-octowego przy pH mniejszym od 7, w wodnych roztworach kwasów nieorganicznych np. kwasu solnego lub siarkowego lub organicznych lub w kwasach organicznych w temperaturze 0° — 30°, najkorzystniej do 5°, azotynem metalu alkalicznego, w wyniku czego powstają estry kwasu α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Otrzymane estry o wzorze 2 wyodrębnia się i poddaje następnie formylowaniu kwasem mrówkowym lub acylowaniu bezwodnikiem kwasu alifatycznego, najlepiej w roztworze tego kwasu zawierającego 2—4 atomów węgla w cząsteczce. Powstające przy tym estry kwasu α -(O-acylo)-izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego o ogólnym wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, wyodrębnia się i poddaje następnie redukcji cynkiem w środowisku kwasów alifatycznych w temperaturze 20—130°,

2

najkorzystniej 60—80°, w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1.

5 Acylowanie estrów kwasu α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego prowadzi się stosując na 1 mol związku ku izonitrozowemu o wzorze 2 równoważne lub nieco większe ilości bezwodników kwasowych, najkorzystniej około 1,25 mola. Ilość użytego jako rozpuszczalnik kwasu organicznego zawierającego 2—4 atomów węgla w cząsteczce nie ma wpływu na wydajność reakcji.

10 Odmianą sposobu według wynalazku jest prowadzenie procesu acylowania estrów kwasu α -nitrozo- α -uracylo-(4)-octowego i redukcji zacylowanych estrów w jednej operacji. W tym przypadku do mieszaniny reakcyjnej składającej się z izonitrozoestru, bezwodnika kwasu alifatycznego i kwasu alifatycznego zawierającego w cząsteczce 2—4 atomów węgla lub kwasu mrówkowego wprowadza się stopniowo cynk. Taki sposób prowadzenia reakcji wymaga stosowania dużych ilości kwasów alifatycznych, najkorzystniej 5—7 moli na 1 mol izonitrozoestru.

25 Otrzymane związki wydziela się przez zateżenie mieszaniny reakcyjnej i ewentualnie przekrystalizowuje z rozpuszczalników organicznych lub z wody.

30 Stosowane jako substancje wyjściowe estry kwasu uracylo-(4)-octowego otrzymuje się w znany sposób (G. Hilbert, J. Am. Chem. Soc. 54, 2076 (1932)) przez działanie na bezwodny kwas uracylo-(4)-octo-

wy alkoholem w nadmiarze w obecności chlorowodoru.

Przykład I. Do zawiesiny 18,5 g α -uracylo-(4)-octanu metylu w roztworze 25 ml kwasu octowego i 65 ml wody wkrapiano w ciągu 4 godzin w temperaturze 5° roztwór 13 g azotynu sodowego w 35 ml wody. Po 12 godzinach odsączono osad i przemyto. Po wysuszeniu otrzymano α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octan metylu w postaci żółtego drobnokrystalicznego proszku o temperaturze topnienia 226—228° z rozkładem. Wydajność 12 g co odpowiada 57% wydajności teoretycznej.

10 g otrzymanego produktu ogrzewano w ciągu 1 godziny w mieszaninie 5,5 ml bezwodnika octowego i 50 ml kwasu octowego. Po ochłodzeniu wydzielony produkt odsączono i przemyto. Po wysuszeniu otrzymano α -(O-acetylo)-izonitrozo- α -uracylo-(4)-octan metylu w postaci żółtego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 237 — 238° z rozkładem. Kryształy miały postać słupków. Wydajność 8,5 g, co odpowiada 67% wydajności teoretycznej.

10 g otrzymanego produktu rozpuszczono w 60 ml kwasu octowego w temperaturze 50—60°. Następnie do roztworu dodano porcjami 14 g pyłu cynkowego i mieszaninę ogrzewano w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Odsączono na gorąco nieprzereagowany cynk i przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z wody. Po wysuszeniu otrzymano α -acetyloamino- α -uracylo-(4)-octan metylu w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 214—216° z rozkładem. Kryształy miały postać igieł. Wydajność 8 g, co odpowiada 84% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do zawiesiny 20 g α -uracylo-(4)-octanu etylu w 100 ml kwasu octowego lodowatego wkropiono w ciągu 3 godzin roztwór 13 g azotynu sodowego w 35 ml wody, następnie mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 12 godzin w temperaturze około 10°, po czym wytrącony osad odsączono i przemyto. Po wysuszeniu otrzymano α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octanu etylu w postaci żółtego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 222—225° z rozkładem. Wydajność 19 g, co odpowiada 83,5% wydajności teoretycznej.

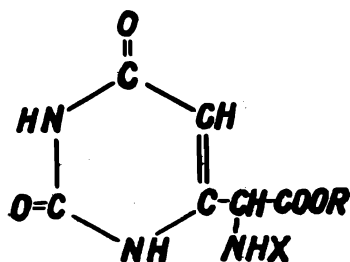
11 g otrzymanego produktu rozpuszczono w mieszaninie 20 ml bezwodnika octowego i 60 ml kwasu octowego, po czym w temperaturze 50—60° dodano porcjami 15 g pyłu cynkowego. Mieszano w ciągu 3 godzin, odsączono przereagowany cynk i przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do gęstego syropu. Do pozostałości dodano wody, po czym wykrystalizowany produkt odsączono, przemyto i wysuszono. Otrzymano 7,1 g α -acetyloamino- α -uracy-

lo-(4)-octanu etylu w postaci krystalicznych igieł o temperaturze topnienia 178—180° z rozkładem, co odpowiada 57% wydajności teoretycznej.

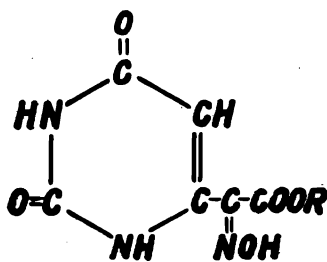
Przykład III. 11 g α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octanu etylu otrzymanego w sposób podany w przykładzie I rozpuszczono w 70 ml kwasu mrówkowego o temperaturze 50°. Następnie dodano porcjami w ciągu 1 godziny 10 g pyłu cynkowego, ogrzewano w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny, odsączono nieprzereagowany cynk i przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z wody i wysuszono. Otrzymano 6 g α -formyloamino- α -uracylo-(4)-octanu etylu w postaci drobnych krystalicznych igieł o zabarwieniu kremowym o temperaturze topnienia 190—192°, co odpowiada 50% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

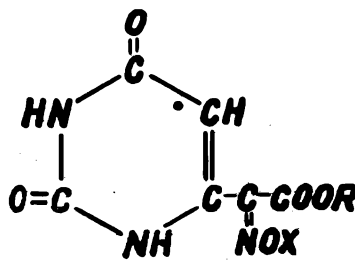
1. Sposób wytwarzania pochodnych N-acylowych- α -uracylo-(4)-glicyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, a X oznacza rodnik acylowy alifatyczny o liczbie atomów węgla nie większej niż 4, **znamienny tym**, że estry alkilowe kwasu uracylo-(4)-octowego nitruje się azotynem metalu alkalicznego przy wartości pH mniejszej niż 7, w wodnych roztworach kwasów nieorganicznych na przykład kwasu solnego lub siarkowego albo organicznych lub w kwasach organicznych w temperaturze 0—30°, korzystnie w temperaturze do 5° po czym powstające estry kwasu α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, wydziela się ze środowiska reakcyjnego i formuluje kwasem mrówkowym bądź acyluje bezwodnikiem kwasu alifatycznego zawierającego 2—4 atomów węgla, najlepiej w środowisku kwasu alifatycznego stosowanego bezwodnika, otrzymane estry kwasu α -(O-acylo)-izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego o wzorze 3, w którym R i X mają podane wyżej znaczenie, wydziela się ze środowiska reakcji i redukuje cynkiem w środowisku niższych kwasów alifatycznych w temperaturze 20—130°, najkorzystniej 60—80°, a produkt reakcji wydziela się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że acylowanie i redukcję estrów kwasu α -izonitrozo- α -uracylo-(4)-octowego o wzorze 2 prowadzi się w jednej operacji dodając cynk do mieszaniny estru izonitrozowego, bezwodnika kwasu alifatycznego i kwasu alifatycznego zawierającego w cząsteczce 2—4 atomów węgla lub kwasu mrówkowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3