



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 13.VII.1962 (P 99 262)

Pierwszeństwo: 21.VII.1961 Austria

Opublikowano: 22.IX.1964

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 51/34

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: dr Walter Liebenow, dr inż. Ludwig-Wilhelm Masch.

Właściciel patentu: P. Beiersdorf & Co. Aktiengesellschaft, Hamburg
(Niemiecka Republika Federalna).

Sposób wytwarzania terapeutycznie czynnych pochodnych pirymidonu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę alkilową, R' — niepodstawioną, jedno- lub dwupodstawioną pochodną fenylo-
wą, natomiast R'' i R''' — atomy wodoru lub reszty
alkilowe ze sobą niezwiązane, lub związane grupami metylenowymi w postaci pięcio- lub sześcioczłonowego pierścienia hydroaromatycznego, reszty
aralkilowe i(lub) aryłowe.

Nowe pochodne pirymidonu wytwarza się według wynalazku z pochodnych anilidu kwasu β -aminokrotonowego o ogólnym wzorze 2 przez poddanie ich reakcji z alifatycznym kwasem o ogólnym wzorze $R-COOH$ lub z eterem iminoalkilowym tego kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym R, R', R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie. Reakcja przebiega według równania podanego na rysunku.

Reakcję pochodnej anilidu kwasu β -aminokrotonowego z kwasem alifatycznym prowadzi się w środowisku pirydyny jako rozpuszczalnika, korzystnie w obecności środka kondensującego. Korzystne jest, gdy stosuje się jako środek kondensujący trójklorek fosforu.

Reakcję pochodnych anilidu kwasu β -aminokrotonowego z eterem acyloiminoalkilowym prowadzi się przez wielogodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w środowisku organicznego rozpuszczalnika, a zwłaszcza chloroformu i dioksanu, po czym z fazy organicznej oddziela się odpowiednie sole przez odparowanie roztworu, rozpuszczenie pozo-

2

stałego po destylacji oleju w organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład alkohol, octan etylu lub aceton i zadanie kwasem. Z soli tych uzyskać można wolne zasady w postaci krystalicznej.

Pirymidony wytworzone sposobem według wynalazku można w znany sposób przeprowadzić za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów w odpowiednie sole addycyjne.

W sposobie według wynalazku najkorzystniej jest stosować takie pochodne anilidu kwasu β -aminokrotonowego w których podstawnikami w pierścieniu fenyłowym są grupy metylowe, etylowe, oksymetyłowe, oksyetyłowe, hydroksylowe i nitrowe, i(lub) atomy chlorowca.

Pochodne anilidu kwasu β -aminokrotonowego wytwarza się według znanych metod przez reakcję pochodnych kwasu octoowego z amoniakiem w środowisku alkoholowym (L. Knoll B. 25, 776, (1892).

Wytworzone sposobem według wynalazku związki są cennymi środkami farmaceutycznymi, które wykazują szczególnie dobre i długotrwałe działanie uspokajające, przeciwbólowe, przeciwmigrenowe i analgetyczne.

Niżej podane przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 2,6-dwumetylo-3-fenyl-4-(3 H)-pirymidon.

17,6 g anilidu kwasu β -aminokrotonowego i 12,3 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego w 40 ml suchego chloroformu pozostawia się w ciągu nocy w spokoju, a następnie ogrzewa 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Osad oddziela się od fazy chloroformowej i zagęszcza roztwór pod próżnią do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie, wytwarza chlorowoderek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i przekrystalizowuje z alkoholem. Wolną zasadę uzyskuje się przez zadanie chlorowodoru 2 n ługiem sodowym. Zasadę tę wyodrębnia się za pomocą eteru. Po odparowaniu eteru uzyskuje się zasadę w postaci krystalicznej. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego zasada wykazuje temperaturę topnienia 92–93°C.

Przykład II. 2,6-dwumetylo-3-(o-metylofenylo)-4(3 H)-pirymidon.

Mieszaninę 9,5 g o-metylo-anilidu kwasu β -aminokrotonowego, 6,2 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego i 30 ml suchego chloroformu pozostawia się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony chlorek amonu oddziela się, a fazę chloroformową zagęszcza. Pozostały olej rozpuszcza się w alkoholu i wytrąca stężonym kwasem solnym. Uzyskuje się chlorowoderek, który przekrystalizowuje się z metanolu. Związek ten wykazuje przy temperaturze 254–258°C całkowity rozkład. W sposób analogiczny jak w przykładzie I można wyizolować z chlorowodoru wolną zasadę. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80–110°C, jej temperatura topnienia wynosi 117°C.

Obliczono

C = 72,76% H = 6,54% N = 13,08% O = 7,47%

Znaleziono

C = 73,25% H = 6,58% N = 12,99% O = 7,48%

Przykład III. 2,6-dwumetylo-3-(o-metylofenylo)-4(3 H)-pirymidon.

9,5 g o-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego rozpuszcza się w 20 ml suchej pirydyny i zadaje przy temperaturze 0°C 2,18 ml tróchloru fosforu w 10 ml pirydyny w czasie 15 minut. Następnie miesza się w ciągu jednej godziny przy temperaturze pokojowej. Do ciemno zabarwionego roztworu dodaje się 2,9 ml kwasu octowego lodowatego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną trzy godziny do temperatury 100°C. Pirydynę oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość zadaje wodą, a fazę wodną wytrząsa z eterem. Fazę eterową suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Wolna zasada po przekrystalizowaniu z eteru naftowego temperaturę topnienia 117°C.

Przykład IV. 2,6-dwumetylo-3-(o-etylofenylo)-4(3 H)-pirymidon.

10,2 g o-etyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 6,2 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego pozostawia się w 30 ml suchego chloroformu w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej i ogrzewa następnie mieszaninę reakcyjną 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Osad odsącza się, a prze-

sącz zagęszcza. Olej pozostały po destylacji rozpuszcza się w acetonie, a następnie wytrąca chlorowoderek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Chlorowoderek można przekrystalizować z małej ilości alkoholu. Temperatura rozkładu tego związku wynosi 237–238°C. Wolną zasadę otrzymuje się z chlorowodoru przez zadanie 2 n ługiem sodowym i wymycie za pomocą eteru. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego zasada ma temperaturę topnienia 80°C.

Przykład V. 2,6-dwumetylo-3-(p-metylofenylo)-4(3 H)-pirymidon.

19,1 g p-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 12,3 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego dodaje się do 40 ml suchego chloroformu i pozostawia w temperaturze pokojowej na jeden dzień. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną. Fazę chloroformową odsącza się od wytrąconego chloru amonowego i zagęszcza przesącz do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie, wytrąca chlorowoderek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i przekrystalizowuje z małej ilości etanolu. Z chlorowodoru można otrzymać wolną zasadę przez zadanie 2 n ługiem sodowym. Zasadę tę wymywa się za pomocą chloroformu, a następnie chloroform odparowuje. Temperatura topnienia wolnej zasady 149–150°C.

Obliczono

C = 72,87% H = 6,54% N = 13,08% O = 7,47%

Znaleziono

C = 72,51% H = 6,62% N = 12,88% O = 7,56%

Przykład VI. 2,6-dwumetylo-3-(o-chlorofenylo)-4(3 H)-pirymidon.

21 g o-chloroanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 12,3 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego dodaje się do 40 ml suchego chloroformu i pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu dalszych 7 godzin pod chłodnicą zwrotną. Fazę chloroformową odsącza się od stałego osadu, a przesącz zagęszcza. Pozostały olej rozpuszcza się w 25 ml etanolu, po czym wytrąca chlorowoderek za pomocą 8 ml stężonego kwasu solnego, który następnie zadaje się 2 n ługiem sodowym. Fazę alkaliczną wytrząsa się z eterem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Wytrąca się biały krystaliczny produkt, który po przekrystalizowaniu z eteru naftowego wrzącego w temperaturze 80–110°C topnieje w temperaturze 106°C.

Przykład VII. 2-etylo-3-(o,o'-dwumetylofenylo)-6-metylo-4(3H)-pirymidon.

10,2 g m-ksylidydu kwasu β -aminokrotonowego rozpuszcza się w 20 ml suchej pirydyny, ochładza lodową wodą do temperatury 0°C i zadaje kroplami 2,18 ml tróchloru fosforu w 10 ml pirydyny. Czas trwania reakcji wynosi 15 minut. Następnie miesza się 1 godzinę w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 3,77 ml kwasu propionowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 3 godziny

do temperatury 100°C. Rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość zadaje wodą i wymywa eterem. Wolną zasadę w postaci krystalicznej można wytworzyć poprzez chlorowodorek. Zasadę tę przekrystalizuje się z eteru naftowego. Temperatura topnienia 106°C.

Obliczono

$C = 74,35\%$ $H = 7,49\%$ $N = 11,56\%$ $O = 6,68\%$

Znaleziono

$C = 74,10\%$ $H = 7,40\%$ $N = 11,54\%$ $O = 6,75\%$

Przykład VIII. 2-etylo-3-(p-metylofenylo)-6-metylo-4(3H)-pirymidon.

9,5 g p-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 6,9 g chlorowodoru eteru propionylaminowy pozostawia się w ciągu nocy w 20 ml suchego chloroformu w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 5 godzin. Przesączony roztwór chloroformowy odparowuje się i rozpuszcza produkt o konsystencji żywicy w octanie etylu. Następnie dodaje się tak długo eterowy roztwór chlorowodoru aż zacznie wydzielać się olej, po czym dodaje aceton w takiej ilości, aż przy pocieraniu za pomocą pałeczki szklanej nastąpi krystalizacja. Temperatura rozkładu chlorowodoru wynosi 238°C. Wolną zasadę można uzyskać z chlorowodoru przez traktowanie go rozcieńczonym ługiem sodowym i wytrząsanie z eterem. Po odparowaniu eteru i przekrystalizowaniu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80–110°C temperatura topnienia zasady wynosi 153°C.

Przykład IX. 2,6-dwumetylo-3-(p,o-chloro-metylofenylo)-4(3H)-pirymidon.

22,4 g 2-metylo-4-chloroanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 12,3 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego przerabia się w analogiczny sposób, jak to podano w przykładzie V. Chlorowodorek wytrąca się z acetonu za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Po przekrystalizowaniu z etanolu chlorowodorek rozkłada się w temperaturze 253–254°C. Zasadę wyodrębnia się jak to podano w poprzednich przykładach. Temperatura topnienia zasady 120°C (po przekrystalizowaniu z eteru naftowego).

Przykład X. 2,6-dwumetylo-3-(m-nitrofenylo)-4(3H)-pirymidon.

11 g m-nitroanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 6,2 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego oraz 30 ml suchego chloroformu ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Zdekantowany roztwór chloroformowy odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w acetonie. Za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek. Związek ten można przekrystalizować z metanolu. Z chlorowodoru można wyodrębnić wolną zasadę

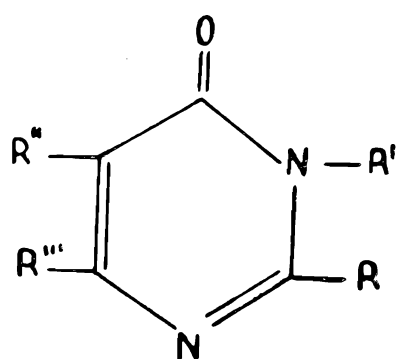
za pomocą 2n ługu sodowego. Zasadę wymywa się chloroformem. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego wolna zasada wykazuje temperaturę topnienia 172–174°C.

Przykład XI. 2,6-dwumetylo-3-(p-hydroksyfenylo)-4(3H)-pirymidon.

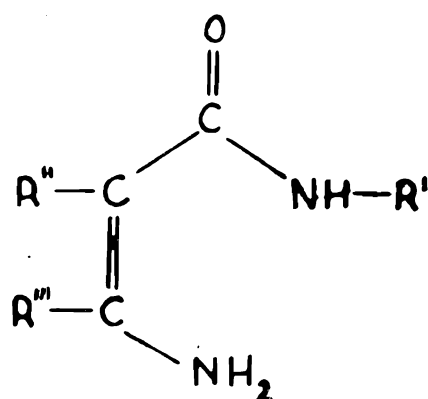
9,6 g p-hydroksyanilidu kwasu β -aminokrotonowego, 6,2 g chlorowodoru eteru acetoiminoetylowego i 40 ml suchego dioksanu ogrzewa się 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Osad oddziela się od rozpuszczalnika, alkalizuje i wytrząsa z chloroformem. Roztwory chloroformowy i dioksanowy zagęszcza się, a pozostałość rozpuszcza w alkoholu i wytrąca chlorowodorek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Chlorowodorek można przekrystalizować z małej ilości metanolu. Przez rozpuszczanie chlorowodoru w wodzie i zobojętnianie kwaśnego roztworu za pomocą octanu sodowego uwalnia się zasadę w postaci białego osadu, o temperaturze topnienia 214–215°C.

Zastrzeżenia patentowe

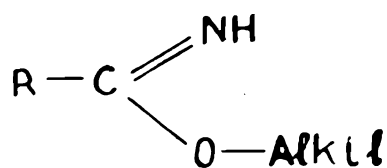
1. Sposób wytwarzania terapeutycznie czynnych pochodnych pirymidonu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór albo resztę alkilową, R' niepodstawioną, jedno- lub dwu-podstawioną resztę fenylową, a R'' i R''' — atomy wodoru lub reszty alkilowe wzajemnie niezwiązane lub związane grupami metylenowymi w postaci pięcio- lub sześcioczłonowego pierścienia hydroaromatycznego, reszty aralkilowe i(lub) aryłowe, znamienny tym, że anilid kwasu β -aminokrotonowego o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z alifatycznym kwasem o wzorze RCOOH w środowisku pirydyny jako rozpuszczalnika i z dodatkiem środka kondensującego albo z eterem iminoalkilowym tego kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym R, R', R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie przez wielogodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w środowisku rozpuszczalnika organicznego, a wytworzone produkty kondensacji ewentualnie przeprowadza w sole za pomocą kwasów.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się pochodne anilidu kwasu β -aminokrotonowego o ogólnym wzorze 2, w którym R' oznacza resztę fenylową podstawioną grupami metylowymi, etylowymi, oksymetylowymi, oksyetylowymi, hydroksylowymi, nitrowymi i(lub) atomami chlorowca.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że przy reakcji pochodnej anilidu kwasu β -aminokrotonowego z kwasem alifatycznym stosuje się trójchlorek fosforu jako środek kondensujący.
4. Sposób według zastrz. 1–2, znamienny tym, że reakcję anilidu kwasu β -aminokrotonowego lub jego pochodnej z eterem iminoalkilowym alifatycznego kwasu prowadzi się w środowisku chloroformu lub dioksanu jako rozpuszczalnika.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

