

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49226

Patent dodatkowy
do patentu nr 48491

Zgłoszono: 17.VI.1963 (P 101 896)

Pierwszeństwo: 18.VI.1962 Austria

Opublikowano: 10.IV.1965

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 37 c

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

Sposób wytwarzania nowych terapeutycznie czynnych pochodnych pirymidonu

1

Patent główny dotyczy sposobu wytwarzania nowych wartościowych związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę alkilową, R' — niepodstawioną, lub jedno- lub dwu podstawioną resztę fenyłową, a R'' i R''' — atomy wodoru, reszty alkilowe wzajemnie niepołączone lub połączone pierścieniowo, reszty aralkilowe i/lub aryłowe. Te nowe pochodne pirymidonu otrzymuje się według patentu głównego z anilidu kwasu β -aminokrotonowego lub pochodnych anilidu kwasu β -aminokrotonowego o wzorze 2, przy czym związki te poddaje się reakcji z kwasem alifatycznym o wzorze R-COOH, lub z eterem iminoalkilowym tego kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym R, R', R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie.

W sposobie tym mogą znaleźć zastosowanie zwłaszcza te pochodne anilidów kwasu β -aminokrotonowego, w których jako podstawniki w pierścieniu fenolowym znajdują się grupy metylowe, etylowe, oksymetylowe, oksyetylowe, hydroksylowe, nitrowe i/lub atomy chlorowców.

Związki otrzymane sposobem według patentu głównego są wartościowymi środkami farmaceutycznymi, wykazującymi dobre i długotrwałe działanie uspokajające, przeciwwzapalne, przeciwskurczowe i analgetyczne.

Stwierdzono obecnie, że można otrzymać tego rodzaju pochodne pirymidonu również wtedy, gdy anilid kwasu β -aminokrotonowego lub jego pochodną o wyżej podanym wzorze 2 zamiast z alifa-

2

tycznym kwasem o wzorze R-COOH lub eterem iminoalkilowym tego kwasu poddaje się reakcji z haloidkiem tego alifatycznego kwasu o wzorze 4 i jego bezwodnikiem o wzorze 5 lub jego ortoestrem o wzorze 6.

Reakcję anilidu kwasu β -aminokrotonowego ewentualnie pochodnej tego anilidu można prowadzić na gorąco, a najkorzystniej przy zastosowaniu pirydyny jako rozpuszczalnika. Reakcja ta przebiega według równania A.

Można również anilid kwasu β -aminokrotonowego lub jego pochodne kondensować z bezwodnikiem alifatycznego kwasu lub ortoestrem alifatycznego kwasu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Otrzymuje się przy tym odpowiednią pochodną pirymidonu, przy czym pochodne kwasowe stosuje się najkorzystniej w nadmiarze, w stosunku do ilości stechiometrycznej potrzebnej do reakcji z anilidem ewentualnie pochodną anilidu. Przy tej odmianie sposobu składniki reakcyjne mogą być poddawane reakcji zarówno bez rozpuszczalnika jak również w obecności organicznego rozpuszczalnika, takiego jak toluen, ksylen. Reakcja przebiega według równania B.

Pirymidony otrzymane w postaci zasad mogą być w znany w zasadzie sposób przeprowadzone w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, na przykład z kwasem solnym, siarkowym lub azotowym.

Wynalazek objaśniono poniżej za pomocą przykładów.

Przykład I 2,6-dwumetylo-3-/p-etylofenylo/-4/3H/-pirymidon.

10,2 g p-etyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego rozpuszcza się w 20 ml suchej pirydyny i do tego roztworu dodaje się przy temperaturze pokojowej kroplami 4,0 g chlorku acetylu w 10 ml pirydyny. Następnie ogrzewa się mieszaninę w ciągu 4 godzin do temperatury 100°. Roztwór oddziela się następnie od chlorowodoru pirydyny i suszy pod próżnią. Olej otrzymany jako pozostałość alkalizuje się za pomocą ługu sodowego i rozpuszcza w chloroformie. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu zasada topnieje w temperaturze 154–155°.

Przykład II 2-propylo-3-/p-metylofenylo/-6-metylo-4/3H/-pirymidon.

8 g p-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego rozpuszcza się w podwyższonej temperaturze w 13,0 g bezwodnika kwasu masłowego i ogrzewa 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie zagęszcza się roztwór pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w acetonie i chlorowodorek wytrąca za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego. Chlorowodorek można przekrystalizować z izopropanolu. Z chlorowodoru można wydzielić zasadę w znany sposób za pomocą 2-n ługu sodowego i wyodrębnić przez rozpuszczenie w chloroformie i odparowanie rozpuszczalnika. Zasadę otrzymuje się w postaci krystalicznej. Przekrystalizowuje się ją z cykloheksanu. Temperatura topnienia 86–87°.

Obliczono C = 74,35% H = 7,49% N = 11,56%
O = 6,60%
Znaleziono C = 74,27% H = 7,57% N = 11,55%
O = 6,70%

Przykład III 2-etylo-3-/p-metylofenylo/-6-metylo-3/3H/-pirymidon.

7 g p-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego rozpuszcza się na gorąco w 6,8 g ortoestru trójetylowego kwasu propionowego i ogrzewa ten roztwór w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przy ochładzaniu roztworu wytrąca się zasada. Przekrystalizowuje się ją z acetonu. Temperatura topnienia 155–158°.

Obliczono C = 73,65% H = 7,06% N = 12,27%
O = 7,01%
Znaleziono C = 73,63% H = 7,02% N = 12,34%
O = 7,24%

Przykład IV 2-etylo-3-/o-metylofenylo/-6-metylo-4/3H/-pirymidon.

Mieszaninę 19 g o-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 70 g ortoestru trójetylowego kwasu propionowego ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany klarowny brunatny roztwór zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza w acetonie i wytrąca chlorowodorek za pomocą roztworu eterowego kwasu solnego. Chlorowodorek przekrystalizowuje się z izopropanolu. Zasadę można uwolnić z chlorowodoru za pomocą 2-n ługu sodowego i następnie ekstrakcję chloroformem. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się krystaliczną zasadę, którą przekrystalizowuje się z cykloheksanu. Temperatura topnienia 77–78°.

Otrzymywany w analogiczny sposób 2-etylo-3-/m-metylo-fenylo/-6-metylo-4/3H/-pirymidon po przekrystalizowaniu z cykloheksanu na temperaturę topnienia 135°.

Przykład V 3-/p-metylofenylo/-6-metylo-4/3H/-pirymidon.

Mieszaninę 4,85 g p-metyloanilidu kwasu β -aminokrotonowego i 7,4 g ortoestru trójetylowego kwasu mrówkowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany klarowny roztwór zagęszcza się, rozpuszcza pozostałość w acetonie i wytrąca chlorowodorek eterowym roztworem kwasu solnego. Z chlorowodoru można za pomocą 2-n ługu sodowego wydzielić wolną zasadę w znany sposób, którą wyizolowuje się przez wytrącanie z chloroformem i odparowanie rozpuszczalnika. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się krystaliczną zasadę, która po przekrystalizowaniu z cykloheksanu topnieje w temperaturze 158–159°.

Obliczono C = 71,98% H = 6,04% N = 13,99%
O = 7,99%
Znaleziono C = 71,93% H = 6,26% N = 14,94%
O = 8,00%

Przykład VI 2-metylo-3-/o-metylofenylo/-6-butylo-4/3H/-pirymidon.

Mieszaninę 10 g o-metyloanilidu kwasu β -aminohepten-1/-karboksylowego i 27,2 g estru trójetylowego kwasu ortooctowego ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Podczas ogrzewania składniki rozpuszczają się. Tak otrzymany klarowny brunatny roztwór zagęszcza się, a pozostały olej rozpuszcza w alkoholu. Z roztworu alkoholowego wytrąca się chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu chlorowodorek topnieje w temperaturze 237–128°.

Obliczono C = 65,63% H = 7,23% N = 9,57%
O = 5,46%
Znaleziono C = 65,50% H = 7,26% N = 9,75%
O = 5,82%

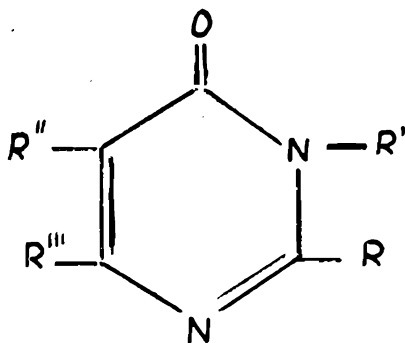
Wolną zasadę można uwolnić z chlorowodoru za pomocą 2-n ługu sodowego. Zasadę ekstrahuje się chloroformem. Ma ona postać oleistą.

Zastrzeżenia patentowe

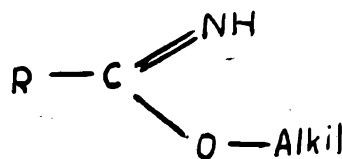
1. Sposób wytwarzania nowych terapeutycznie czynnych pochodnych pirymidonu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę alkilową, R' — podstawioną lub niepodstawioną resztę fenyłową, a R'' i R''' — atom wodoru, reszty alkilowe wzajemnie niepołączone, lub połączone pierścieniowo, reszty aralkilowe lub aryłowe według patentu nr 48491, **znamienny tym**, że anilid kwasu β -aminokrotonowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z haloidkiem alifatycznego kwasu o wzorze 4 albo z bezwodnikiem alifatycznego kwasu o wzorze 5 lub też z ortoestrem alifatycznego kwasu o ogólnym wzorze 6, w którym R, R', R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie, a otrzymane produkty kondensacji ewentualnie przeprowadza z kwasami w sole addycyjne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się pochodne anilidów kwasu β -aminokrotonowego o wzorze 2, w którym R' oznacza resztę fenyłową jedno- lub wielokrotnie podstawioną grupami metylowymi, etylowymi, oksymetylowymi, oksyetylowymi, hydroksyłowymi, nitrowymi i/lub/atomami chlorowca,
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że podczas reakcji anilidu kwasu β -aminokro-

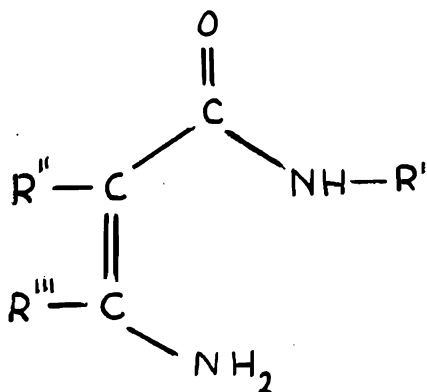
- nowego lub pochodnej anilidu kwasu β -aminokrotonowego z haloidkiem kwasu alifatycznego stosuje się jako rozpuszczalnik pirydynę.
4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcję anilidu kwasu β -aminokrotonowego lub pochodnej anilidu kwasu β -aminokrotonowego z bezwodnikiem lub ortoestrem alifatycznego kwasu prowadzi się bez rozpuszczalnika lub w obecności organicznego rozpuszczalnika takiego jak toluen lub ksylen.



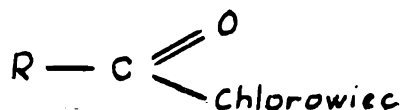
Wzór 1



Wzór 3

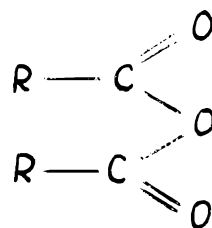


Wzór 2

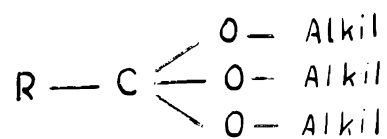


Wzór 4

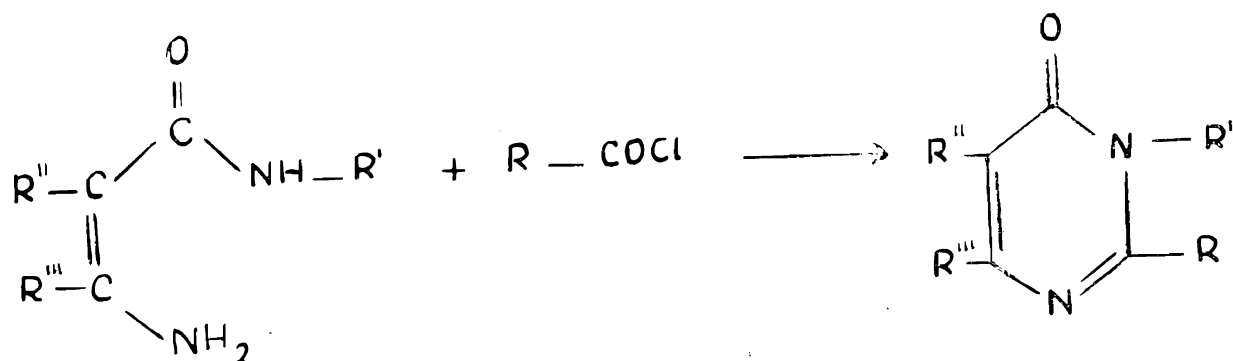
49226



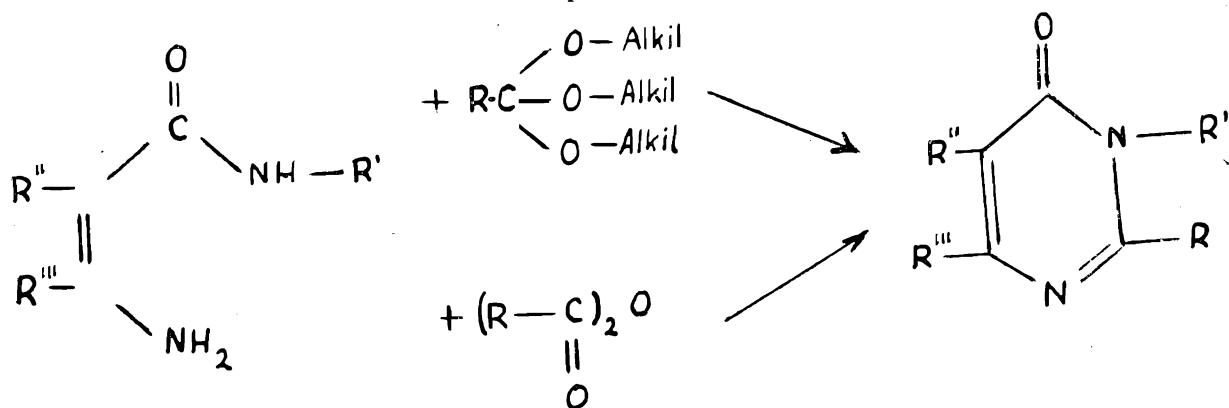
Wzór 5



Wzór 6



Równanie A



Równanie B