

УДК 547.854.1

В.В. Рудюк^{а, б}, *А.А. Філатов*^с, *Л.А. Бабаджанова*^с, *Ю.Л. Ягупольський*^с,
І.А. Левандовський^б

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СИНТЕЗУ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТУ «6-МЕТИЛУРАЦИЛ»

^а АТ «Фармак», м. Київ, Україна

^б Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

^в Інститут органічної хімії Національної Академії наук України, м. Київ, Україна

В даній роботі розглянуто препаративні підходи до синтезу активного фармацевтичного інгредієнта – 6-Метилурацилу та проміжних сполук. Здійснене оцінювання відомих методів синтезу на предмет можливості використання в промислових умовах та масштабування. Перевірені найбільш перспективні умови одержання цільових речовин і можливість масштабування хімічних стадій та процесів. Відпрацьовані умови двостадійного синтезу 6-Метилурацилу, виходячи з комерційно доступної вихідної сировини – ацетооцтового етилового естеру та сечовини. На першій стадії проведено азеотропну відгонку води з гексаном як розчинником при каталізі пара-толуенсульфоною кислотою та одержано відповідний етилураїдокротонат. Нагріванням етилураїдокротонату з водним лугом з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти одержано 6-Метилурацил. Створено та апробовано промислово технологію синтезу 6-Метилурацилу.

Ключові слова: синтез, каталіз, активний фармацевтичний інгредієнт, гетероциклізація, масштабування, 6-метилурацил.

DOI: 10.32434/0321-4095-2023-149-4-77-82

Вступ

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) 6-Метилурацил (2,4-дигідрокси-6-метилпіримідин, Схема 1) відноситься до ряду АФІ похідних піримідину. Має анаболічні та антикатаболічні властивості. Пришвидшує регенерацію, має ранозагоючу активність, стимулює клітинні та гуморальні фактори імунітету, виявляє протизапальну дію [1]. Є кристалічним порошком білого або майже білого кольору, без запаху. Мало розчиняється у воді (7000 мг/л за температури 22°C) та спирті. Майже не розчиняється в етері та хлороформі. Форма випуску готових лікарських форм: таблетки, мазь, ректальні супозиторії.

У зв'язку з сьогоденнішими об'єктивними труднощами з логістикою в Україні, актуальною задачею є розробка вітчизняного промислового методу синтезу 6-Метилурацилу. Тому метою даного дослідження було оцінювання відомих

методів синтезу даного інгредієнту та виявлення умов його одержання в промислових масштабах.

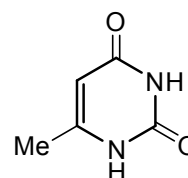


Схема 1. Формула 6-Метилурацилу

Експериментальна частина

Вихідні речовини

Використовувались комерційно доступні вихідні речовини та розчинники без додаткової очистки, якщо не вказано інше.

Методи контролю

¹H NMR (CDCl₃ або Me₂SO-D₆, 300 MHz) спектри були записані на спектрометрі Varian-Megacy-300 з використанням TMS в якості внут-

© Рудюк В.В., Філатов А.А., Бабаджанова Л.А., Ягупольський Ю.Л., Левандовський І.А., 2023



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Development of industrial process for the synthesis of the active pharmaceutical ingredient «6-Methyluracil»

рішнього стандарту.

Експеримент № 1: До тригорлої колби 250 мл, оснащеної термометром, магнітною мішалкою і зворотним холодильником, додавали етилацетоацетат (19,5 г, 0,15 моль), сечовину (9,0 г, 0,15 моль), диметилформамід (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 120°C і витримували протягом 6 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску (водоструменевий насос) при температурі реакційної суміші 70–80°C, реакцію охолоджували та додавали води (200 мл), але при цьому отримували розчин з невеликою кількістю маслянистих крапель на дні.

Аналогічно був проведений Експеримент № 2 з використанням диметилацетаміду замість диметилформаміду в якості розчинника. Воду в кінці не додавали. Спектри $^1\text{H NMR}$ куба показали відсутність Метилурацилу в реакційній суміші після відгонки розчинника.

Експеримент 3: До тригорлої колби 100 мл, оснащеної термометром і магнітною мішалкою, додавали етилацетоацетат (26 г, 200 ммоль), розтерту на фарфоровій ступці сечовину (13,2 г, 220 ммоль) та оцтовий ангідрид (22 мл, 220 ммоль). Суміш (у вигляді дисперсії) перемішували при температурі 25°C 24 години та при 40°C ще 24 год, охолоджували до 25°C. Вигляд реакційної маси в ході реакції не змінився.

Експеримент 4: До односторонньої колби об'ємом 250 мл, оснащеної магнітною мішалкою і насадкою Діна-Старка, додавали гексан (150 мл), етилацетоацетат (13 г, 100 ммоль), сечовину (6,6 г, 110 ммоль), ПЕГ-400 (1,2 г) і *p*-толуенсульфонову кислоту гідрат (1,2 г, 6,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані та відганяли азеотропно воду протягом 6 год. Суміш стає досить густою за мірою проходження реакції. Після охолодження до кімнатної температури, осадок відфільтровували, промивали гексаном. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса. На відкритому повітрі сушити було не варто, оскільки етилурацил під дією вологи повітря та *p*-толуенсульфонові кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Одержували етилурацил (17,2 г, чистота ~75% за $^1\text{H NMR}$, 75% вихід). $^1\text{H NMR}$ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz): $\delta=1,20$ (t, 3H, $J_3=7$ Гц), 2,24 (s, 3H), 4,06 (q, 2H, $J_3=7$ Hz), 4,76 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 10,15 (s, 1H). Проведення реакції в циклогексані дало аналогічний результат, за винятком того, що реакційна суміш краще перемішується (краща розчинність продукту, вище температура).

Експеримент 5: До тригорлої колби об'ємом

250 мл, оснащеної магнітною мішалкою і термометром, додавали воду (120 мл), етилурацил з Експерименту 4 (17,2 г) і гідроксид натрію (8 г, 200 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані при 95°C протягом 30 хв. Прозорий розчин охолоджували до 65°C і обережно підкислювали повільним додаванням концентрованої соляної кислоти (~20 мл) до слабко-кислого середовища. При цьому випадає осад, який відфільтровували після охолодження суміші, промивали холодною водою і сушили на повітрі. Одержували 6-Метилурацил (4,7 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 37,3% вихід на дві стадії). $^1\text{H NMR}$ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz): $\delta=1,99$ (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Експеримент 6: До чотиригорлої колби об'ємом 4 л, оснащеної механічною мішалкою і насадкою Діна-Старка, додавали гексан (1,5 л), етилацетоацетат (117 г, 0,9 моль), сечовину (65 г, 1,08 моль), ПЕГ-400 (10,8 г) і *p*-толуенсульфонову кислоту гідрат (10,8 г, 57 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на водяній бані та відганяли азеотропно воду (~15 мл, 87% від теоретичного) протягом 16 годин. На початку нагрівання суміш мала вигляд емульсії. За мірою проходження реакції суміш ставала густою суспензією. Після охолодження до кімнатної температури, осадок відфільтровували, промивали гексаном. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса. На відкритому повітрі сушити було не варто, оскільки етилурацил під дією вологи повітря та *p*-толуенсульфонові кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Одержували етилурацил (163 г, чистота ~70% за $^1\text{H NMR}$, ~75% вихід з розрахунку на етилацетоацетат).

Експеримент 7: До тригорлої колби об'ємом 2 л, оснащеної магнітною мішалкою і термометром, додавали дистильовану воду (1 л) та гідроксид натрію (70 г, 1,75 моль). Суміш нагрівали на масляній бані до 95°C. До нагрітої суміші присипали порціями етилурацил з Експерименту 6 (163 г) протягом приблизно 10 хв. Невелику кількість осаду, що не перейшла у розчин, відфільтровували на скляному пористому фільтрі. Прозорий розчин охолоджували до 65°C і обережно підкисляли повільним додаванням концентрованої соляної кислоти (~180 мл) до слабко-кислого середовища. Спостерігалось помірне виділення газу (скоріш за все, через залишки етилацетоацетату в проміжному етилурацилі). При цьому починав випадати осад, який відфільтровували після охолодження суміші, промивали холодною водою і сушили

на повітрі. Одержували 6-Метилурацил (55 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 48,5% вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат).

Таким чином додавання етилуреїдокротонату до вже нагрітого водного розчину луѓу дозволило збільшити вихід з 37% до 48%.

Експеримент 8: Проводили так само як і Експеримент 6. Додатково гексановий фільтрат упарювали на роторному випаровувачі та одержували кашоподібну суміш (~40 г) етилуреїдокротонату, етилацетоацетату та ПЕГ-400.

Експеримент 9: Проводили так само як і Експеримент 7. Додатково в нагрітій лужній розчин після додавання етилуреїдокротонату додавали 40 г субстанції, що залишилася після упарювання гексанового фільтрату (Див. Експеримент 8). Одержували 6-Метилурацил (64 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 56,4% вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат).

Таким чином використання додаткової кількості сирової речовини, що була виділена з фільтрату, також дозволило збільшити вихід кінцевої речовини.

Експеримент 10: Суміш зразків Метилурацилу з Експерименту 7 (54 г) та Експерименту 9 (63 г) кристалізували з води очищеної (1,6 л). Одержували Метилурацил (107,4 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 91,8% вихід).

Експеримент 11: В реактор об'ємом 1 м³, обладнаний мішалкою, теплообмінником, насадкою Діна-Старка та сорочкою з обігрівом, завантажили: гексан (600 л), сечовину (28 кг, 0,47 кмоль), етилацетоацетат (50 кг, 0,39 кмоль), *p*-толуенсульфонову кислоту гідрат (5 кг, 26,39 моль). Масу в реакторі при перемішуванні нагрівали до кипіння (70–72°C). В процесі синтезу в насадку Діна-Старка проводили відбір води близько 7 л. Реакційну масу охолодили до 20°C та подали на центрифугу, попередньо заправивши її фільтруючими матеріалами, провели фугування впродовж 20–30 хв. Кристали промили на центрифугі гексаном (100 л). Віджали осад до відсутності маточного розчину на виході впродовж 60 хв. Одержували сирій напівпродукт етилуреїдокротонат (~80 кг, білий кристалічний порошок, ~86% вихід з розрахунку на етилацетоацетат).

Експеримент 12: В реактор об'ємом 0,6 м³, оснащений мішалкою, теплообмінником та сорочкою з обігрівом, при перемішуванні завантажили: воду очищену (300 кг), натрію гідроксид (30 кг, 0,75 кмоль). Масу в реакторі при перемішуванні підігріли до 65°C та провели дозування (порційно) напівпродукту, отриманого з попередньої стадії (Експеримент 11), та вугілля активованого (1 кг), підтримуючи температуру в масі не нижче 60–65°C. Нагріли масу до температури 95–100°C та дали витримку при перемішуванні та даній температурі впродовж 30 хв. По закінченню витримання провели фільтрацію маси від вугілля на друк-фільтрі (попередньо прогріти його до температури 85–90°C) в інший реактор, оснащений мішалкою та системою охолодження. Фільтрат примусово охолодили до 25°C, довели до рН 2–4, додавши приблизно 90 кг кислоти соляної. Масу охолодили до 10°C та витримали при 0–10°C не менше 2 год. Реакційну масу подали на центрифугу, попередньо заправивши її фільтруючими матеріалами, провели фугування впродовж 20–30 хв. Двічі промити кристали водою очищеною по 40 кг. Віджали осад до відсутності маточного розчину на виході впродовж 60 хв. Одержали сирій напівпродукт 6-Метилурацил 35 кг (білий кристалічний порошок, чистий за $^1\text{H NMR}$, 63% вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат).

Експеримент 13: 6-Метилурацил з Експерименту 12 (35 кг) кристалізували з води очищеної (450 л). Одержували Метилурацил (27,8 кг, чистий за $^1\text{H NMR}$, 80% вихід перекристалізації).

Результати та обговорення

Серед методів одержання 6-Метилурацилу, що описані в літературі, ми зупинили увагу на схемах синтезу, які базуються на доступних вихідних сполуках та з мінімальною кількістю стадій. Як вихідні сполуки ми використовували ацетооцтовий етиловий естер та сечовину. Були перевірені найбільш перспективні схеми синтезу.

В літературі зустрічаються описи одностадійних методів синтезу [2,3]. Так, в патенті [2] описано використання ДМФ як розчинника (Схема 2). Цей метод приваблював тим, що не

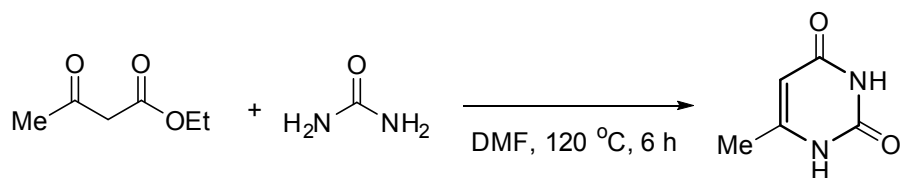


Схема 2. Одностадійний метод синтезу 6-Метилурацилу [2]

потребував використання додаткових реагентів на кшталт лугів або кислот.

Умови проведення експерименту з патенту [2] були повністю повторені (Схема 2). Так суміш вихідних сполук нагрівали в ДМФ 120°C. Потім розчинник відганяли в вакуумі, але в результаті цільовий продукт 6-Метилурацил одержаний не був. Спектри ¹H NMR кубового залишку показали відсутність Метилурацилу в реакційній суміші після відгонки розчинника (Експеримент 1). Заміна розчинника на споріднений – диметилацетамід – теж не дала позитивного результату (Експеримент 2).

Одержання Метилурацила описано за двостадійною схемою з синтезам проміжного етилураїдокротонату [4–7]. Нас зацікавив метод синтезу Метилурацилу за двостадійною методикою в одному реакторі з використанням оцтового ангідриду для зв'язування води на першій стадії (Схема 3) [4]. В цьому випадку не використовуються додаткові розчинники або суттєві надлишки реагентів.

Ми перевірили методику з патенту [4] – двостадійний метод отримання Метилурацилу без виділення проміжного етилураїдокротонату (Схема 3). Аналіз реакційної суміші через 48 год методом ¹H NMR показав відсутність етилураїдокротонату. Замість нього в реакційній суміші спостерігались лише вихідні етилацетоацетат і сечовина, а також оцтовий ангідрид та оцтова

лот [5,6], йоду [7], арсену(III) хлориду [8] тощо. Нашу увагу привернув метод [5], в якому для азеотропної відгонки води використовують гексан або циклогексан при каталізі толуенсульфоновою кислотою та ПЕГ-400 (Схема 4). Реакція протікає за 6–7 год.

На другій стадії спочатку проводиться нагрівання етилураїдокротонату з водним лугом та з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти, що дає Метилурацил (Схема 5) [5].

Була опробована двостадійна схема синтезу з використанням як каталізатора п-толуенсульфонової кислоти. На першій стадії реакційну суміш нагрівали та відганяли азеотропно воду протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури, проміжний продукт відфільтровували. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса (Експеримент 4). На відкритому повітрі сушити не варто: етилураїдокротонат під дією вологи повітря та п-толуенсульфонової кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Одержували етилураїдокротонат (17,2 г, чистота ~75% за даними ¹H NMR, 75% вихід). Проведення реакції в циклогексані дало аналогічний результат, за винятком того, що реакційна суміш краще перемішується (краща розчинність продукту, вище температура кипіння реакційної суміші).

На другій стадії одержаний сирий етилу-

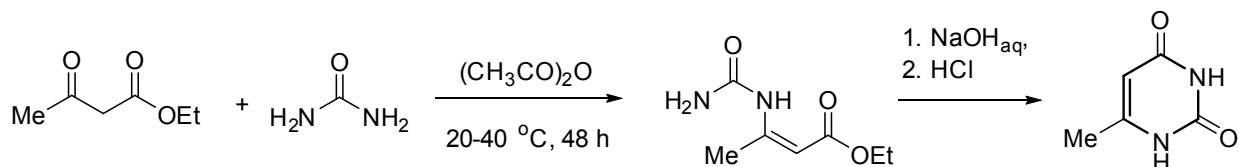


Схема 3. Двостадійний синтез Метилурацилу без виділення проміжного продукту [4]

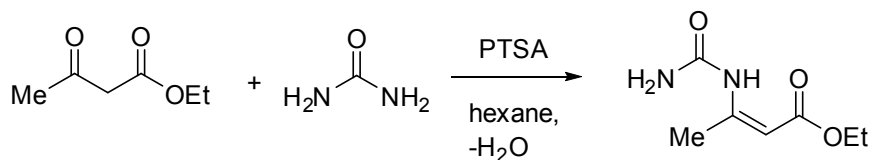


Схема 4. Перша стадія двостадійного процесу одержання Метилурацилу [5]

кислота (Експеримент 3). Завантаження в патенті становить 10 кмоль. Ми проводили реакцію на завантаженнях 200 ммоль. Причиною може бути те що автори не згадали якісь використані допоміжні реагенти або матеріали, які можуть каталізувати відщеплення води.

Як каталізатор для першої стадії двостадійної схеми синтезу описано використання кис-

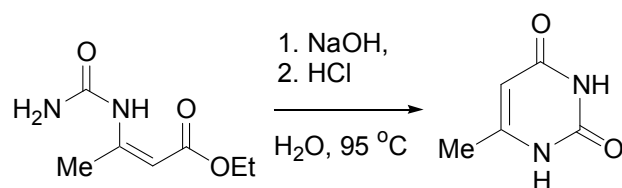


Схема 5. Друга стадія двостадійного процесу отримання Метилурацилу [5]

реїдокротонат нагрівали у водному NaOH при 95°C протягом 30 хв. Після підкислення реакційної маси соляною кислотою випадає осад, який відфільтровують після охолодження суміші. Одержували 6-Метилурацил з виходом 37,3%, чистий за $^1\text{H NMR}$ (Експеримент 5).

В подальшому було показано, що виходи проміжного етилуреїдокротонату при масштабуванні першої стадії відтворюються (Експеримент 6). Так за одне завантаження було одержано 163 г речовини (чистота ~70% за даними $^1\text{H NMR}$, ~75% вихід з розрахунку на етилацетоацетат). При цьому час протікання реакції збільшився до 16 год.

Для підвищення виходу кінцевого продукту на другій стадії було проведено оптимізацію умов, а саме – додавання етилуреїдокротонату до розчину луку, що вже попередньо нагрітий до 95°C (Експеримент 7). Це дозволило одержати 64 г 6-Метилурацилу за одне завантаження з сумарним виходом на дві стадії 48,5% (чистий за $^1\text{H NMR}$) з розрахунку на етилацетоацетат. Таким чином додавання етилуреїдокротонату до вже нагрітого водного розчину луку дозволило збільшити вихід з 37% до 48%.

Використання додаткової кількості сирової проміжної речовини, що залишилася після упарювання гексанового фільтрату, дозволило ще збільшити вихід кінцевого продукту до 56,4% на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат (Експерименти 8 і 9).

Продукт 6-Метилурацил фінально очищується за допомогою кристалізації з води з виходом 91,8% (Експеримент 10).

При масштабуванні на промислову технологічну схему (об'єм реактора 1 м³) першої стадії використовували умови Експерименту 6 та вихідні сировини; гексан, етилацетоацетат, сечовину, ПЕГ-400 і п-толуенсульфонову кислоту гідрат. Азеотропна відгонка води відбувалася більше 4 діб. В результаті одержали нерозчинну у воді та органічних розчинниках речовину продукти полімеризації ПЕГ-400. Тому було вирішено проводити масштабування без використання ПЕГ-400 (Експеримент 11). Відгонка води відбулася за 2 доби, проміжний продукт виділили з дуже непоганим виходом – 86% з розрахунку на етилацетоацетат.

Далі процес провели згідно з умовами Експерименту 7. В промислових умовах відкривати люк реактора для подачі етилуреїдокротонату при температурі 95°C неможливо (оскільки вода при такій температурі вже сильно випаровується) та не припустимо згідно з нормами охо-

рони праці, тому завантаження була проведена при більш низькій температурі 65°C із збільшенням виходу до 63% на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат (Експеримент 12).

Фінально продукт кристалізували з води очищеної та одержали 27,8 кг 6-Метилурацилу. Вихід перекристалізації 80% (Експеримент 12).

Висновки

Було досліджено препаративні підходи до синтезу активного фармацевтичного інгредієнта – 6-Метилурацилу та проміжних сполук. Оцінені та апробовані описані в літературі методи синтезу на предмет можливості використання в промислових умовах і масштабування. Перевернені найбільш перспективні схеми одержання цільових речовин. Відпрацьовані умови двостадійного синтезу 6-Метилурацилу та масштабування процесу виходячи з доступних ацетоацетатного етилового естеру та сечовини. Розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнта 6-Метилурацил.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Comparative analysis of medications for local treatment of burns on national and foreign markets* / Vons B.V., Chubka M.B., Groshovi T.A., Stechyshyn I.P. // *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. – 2019. – No. 4. – P.4-11.
2. *Hong S.* Preparation method of 4-hydroxy-substituted pyrimidine compound – China Pat. CN 102786479A. – Publ. 21.11.2012.
3. *Synthesis of new 2,4-diaryl-6-methyl-5-nitropyrimidines as antibacterial and antioxidant agents* / Sura M.R., Peddiahgari V.G.R., Bhoomireddy R.P.R., Vadde R.K. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol.50. – P.1395-1399.
4. *Grosstechnisches Verfahren zur Herstellung von 4-Methyluracil* / Kranefeld H., Wolf J., Seifert M., Stutzriemer S., Trobisch S. – DDR Pat. DD 140880A1. – Publ. 04.04.1980.
5. *Xinyu D., Jianhua L.* Synthesis of 6-methyluracil by phase transfer catalysis // *Huaxue Shijie*. – 2005. – Vol.46. – No. 8. – P.489-512.
6. *Ehsan S., Khan B.* Microwave synthesis of β -uramino crotonic ester and its derivatives // *Asian J. Chem.* – 2011. – Vol.23. No. 7. – P.3202-3204.
7. *Moayyed M., Saberi D.* Iodine-catalyzed synthesis of β -uramino crotonic esters as well as oxidative esterification of carboxylic acids in choline chloride/urea: a desirable alternative to organic solvents // *J. Iran Chem. Soc.* – 2021. – Vol.18. – P.445-455.
8. *Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism* / Cepanec I., Litvic M., Filipan-

Litvic M., Grungold I. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol.63. – P.11822-11827.

Надійшла до редакції 10.04.2023

DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT «6-METHYLURACIL»

V.V. Rudiuk ^{a, b, *}, A.A. Filatov ^c, L.A. Babadzhanova ^c, Yu.L. Yagupolskii ^c, I.A. Levandovskiy ^b

^a JSC Farmak, Kyiv, Ukraine

^b National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

^c Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

* e-mail: v.rudiuk@farmak.ua

In this work, preparative approaches to the synthesis of the active pharmaceutical ingredient, 6-methyluracil, and intermediate compounds have been considered. Known synthesis methods were characterized to evaluate the possibility of their use under industrial conditions and scaling. The most promising conditions for obtaining target substances and the possibility of scaling chemical stages and processes have been verified. We established the conditions for the two-stage synthesis of 6-methyluracil based on commercially available raw materials, acetoacetic ethyl ester and urea. At the first stage, water was azeotropically distilled with hexane as a solvent under the catalysis by para-toluenesulfonic acid, and the corresponding ethyl ureidocrotonate was obtained. 6-Methyluracil was prepared by heating ethyl ureidocrotonate with aqueous alkali followed by the addition of hydrochloric acid to the reaction mixture. The industrial process for the synthesis of 6-methyluracil was created and tested.

Keywords: synthesis; catalysis; active pharmaceutical ingredient; heterocyclization; scaling; 6-methyluracil.

REFERENCES

1. Vons BV, Chubka MB, Groshovyi TA, Stechyshyn IP. Comparative analysis of medications for local treatment of burns on national and foreign markets. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2019; (4): 4-11. (in Ukrainian).
2. Hong S, inventor; Jiangsu Radio and TV University, China, assignee. *Preparation method of 4-hydroxy-substituted pyrimidine compound*. China patent CN 102786479A. 2012 Nov 21. (in Chinese).
3. Sura MR, Peddiahgari VGR, Bhoomireddy RPR, Vadde RK. Synthesis of new 2,4-diaryl-6-methyl-5-nitropyrimidines as antibacterial and antioxidant agents. *J Heterocycl Chem*. 2013; 50: 1395-1399. doi: 10.1002/jhet.1645.
4. Kranefeld H, Wolf J, Seifert M, Stutzriemer S, Trobisch S, inventors; *Grosstechnisches verfahren zur herstellung von 4-methyluracil*. DDR patent DD 140880A1. 1980 Apr 4. (in German).
5. Xinyu D, Jianhua L. Synthesis of 6-methyluracil by phase transfer catalysis. *Huaxue Shijie*. 2005; 46(8): 489-512. (in Chinese).
6. Ehsan S, Khan B. Microwave synthesis of β -uramino crotonic ester and its derivatives. *Asian J Chem*. 2011; 23 (7): 3202-3204.
7. Moayyed M, Saberi D. Iodine-catalyzed synthesis of β -uramino crotonic esters as well as oxidative esterification of carboxylic acids in choline chloride/urea: a desirable alternative to organic solvents. *J Iran Chem Soc*. 2021; 18: 445-455. doi: 10.1007/s13738-020-02039-1.
8. Cepanec I, Litvic M, Filipan-Litvic M, Grungold I. Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron*. 2007; 63: 11822-11827. doi: 10.1016/j.tet.2007.09.045.