

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) Nº de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 468 594**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **Nº 80 10786**

(54) Ethoxy-2 chloro-4 carbéthoxy-5 pyrimidine et son procédé de synthèse.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 239/34 // 471/04.

(22) Date de dépôt..... 14 mai 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 29 octobre 1979, n° 26875-A/79.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

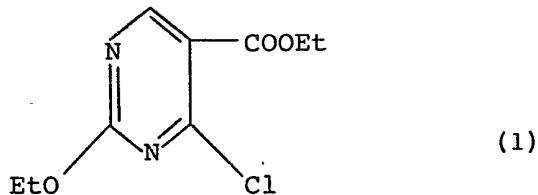
(71) Déposant : SOCIETE D'EXPANSION SCIENTIFIQUE « EXPANSIA » SA, résidant en France et  
UNIBIOS SpA, résidant en Italie.

(72) Invention de : Christian Aspisi, Ugo Chiodoni, Claude Demosthène et Silvano Spinelli.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jacques Lachassagne,  
BP 07, 78430 Louveciennes.

La présente invention concerne un nouveau composé, l'éthoxy-2 chloro-4 carbéthoxy-5 pyrimidine répondant à la formule :



ainsi qu'un procédé de préparation de ce corps.

5 Ce composé constitue un intermédiaire utile dans les procédés de préparation de l'acide pyromidique et de l'acide pipémidique, ayant une activité antibactérienne, qui constituent les produits de condensation avec les bases aminées de 10 la carbéthoxy-6 éthyle-8 éthoxy-2 oxo-5 dihydropirido-5,8 12,3-d pyrimidine correspondante.

Le procédé selon la présente invention se caractérise par les étapes suivantes :

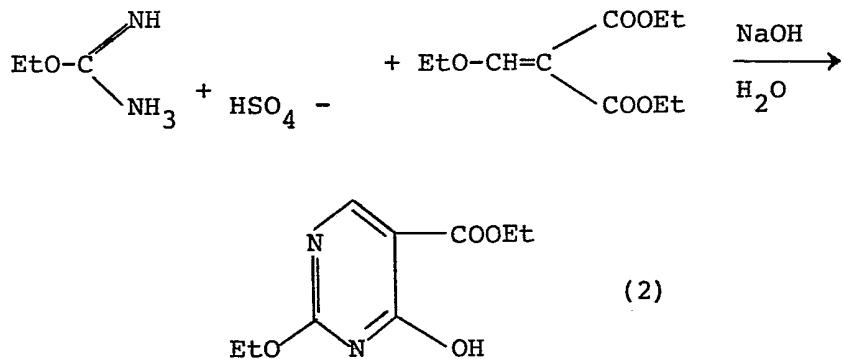
1) condensation d'un sel minéral ou organique d'o-éthylisourée - par exemple, sulfate neutre ou acide - avec de 15 l'éthoxy méthylène malonate d'éthyle en milieu aqueux en présence d'une base alcaline en maintenant la température entre 20 et 30°C.

2) traitement de l'éthoxy-2 hydroxy-4 carbéthoxy-5 pyrimidine résultant de l'étape (1) (après isolement), en 20 suspension dans un solvant organique en présence de diméthyl formamide, par du chlorure de thionyle, pour obtenir la pyrimidine correspondante chlorée en position 4.

Le composé selon la présente invention est nouveau et constitue un intermédiaire qui, jusqu'à présent, n'avait 25 jamais été utilisé dans la préparation des principes actifs ci-dessus mentionnés, et présentant des avantages évidents.

L'invention sera d'ailleurs mieux comprise grâce à la description des exemples qui suivent :

-2-

Exemple 1 : éthoxy-carbonyl-5 hydroxy-4 éthoxy-2 pyrimidine.

Dans un réacteur de 2 litres, muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule de coulée, on introduit 119 g (0,64 mole) d'hydrogénosulfate d'o-éthylisourée et 1,3 l 5 d'eau déminéralisée.

Après agitation, on obtient une solution dans laquelle on ajoute rapidement 137 g (0,634 mole) d'éthoxy méthylène malonate d'éthyle ; on agite pendant 15 minutes, puis on ajoute lentement (en 2 heures) 480 ml (1,92 mole) de lessive 10 de soude, en laissant évoluer la température (élévation de 10 °C).

Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 2h30, ce qui conduit à une solution de couleur jaune qui se transforme peu à peu en précipité. On obtient une 15 suspension de couleur blanche que l'on acidifie avec 130 ml d'acide acétique et que l'on porte au reflux. Lorsque la suspension est passée en solution (au bout de 15 minutes), on traite avec 6 g de noir décolorant et on filtre.

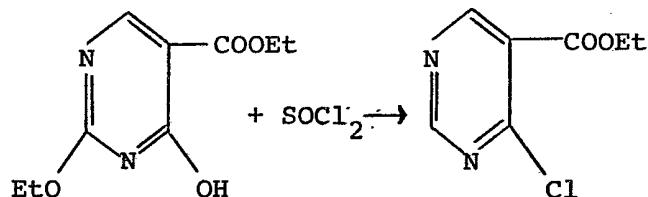
On laisse cristalliser et après dessication, on fait 20 sécher en étuve ventilée. On obtient 87 g de produit (rendement 64%).

Un échantillon recristallisé dans l'isopropanol présente un point de fusion de 155-157 °C.

-3-

Par chromatographie sur couche mince ( $\text{CHCl}_3$ /dioxane 1:1), on obtient une tache unique avec un  $R_f$  d'environ 0,6.

Exemple 2 : éthoxy-2 chloro-4 carbéthoxy-5 pyrimidine.



80 g (0,377 mole) d'éthoxy-2 hydroxy-4 carbéthoxy-5 pyrimidine sont mis en suspension dans un ballon d'un litre, dans 400 cc. de dichloroéthane et 100 cc. de diméthyl formamide.

On ajoute rapidement 30 ml de chlorure de thionile et la température passe de 24° à 29°C. On laisse en contact pendant 15 minutes et on observe la formation d'une solution.

Après évaporation, on obtient une huile jaunâtre et épaisse qui est reprise avec 200 cc. d'eau déminéralisée. On procède à l'extraction avec 3 x 150 cc. de dichloroéthane.

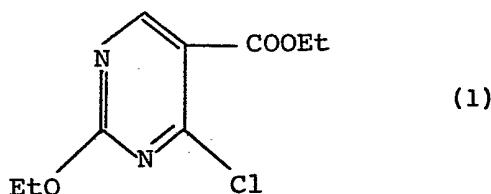
On filtre la phase organique qui est lavée 3 fois avec 200 cc. de solution aqueuse à 5% de  $\text{NaHCO}_3$  et ensuite avec de l'eau déminéralisée jusqu'à pH neutre. La phase organique, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , est filtrée et traitée avec du charbon actif décolorant.

Après concentration, on obtient une huile qui est conservée à froid sur azote ; point d'ébullition à 1,2 mmHg : 117°C. Rendement 82,5 g (95%).

A la chromatographie sur couche mince (éther/éther de pétrole, 1:1), on obtient une tache unique ayant un  $R_f$  d'environ 0,8.

REVENDICATIONS

1. Ethoxy-2 chloro-4 carbéthoxy-5 pyrimidine répondant à la formule :



2. Procédé pour la préparation du composé de la revendication 1, caractérisé par la succession de réactions suivantes :

- 5        1) condensation d'un sel de l'éthoxy urée avec l'éthoxy méthylène malonate d'éthyle en milieu aqueux en présence d'une base alcaline, en maintenant la température entre 20 et 30°C ;
- 10      2) traitement de l'éthoxy-2 hydroxy-4 carbéthoxy-5 pyrimidine résultante, en suspension dans un solvant organique, en présence de diméthyle formamide par du chlorure de thionyle, pour obtenir la pyrimidine chlo-lée en position 4.