

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 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.

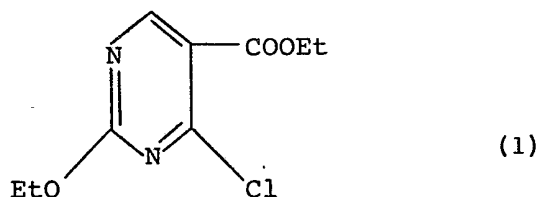
(71) Déposant : SOCIÉTÉ D'EXPANSION SCIENTIFIQUE « EXPANSIA » SA, résidant en France et
UNIBIOS SpA, résidant en Italie.

(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, 1'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 la carbéthoxy-6 éthyle-8 éthoxy-2 oxo-5 dihydropirido-5,8
- 10 $\overline{[2,3-d]}$ pyrimidine correspondante.

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

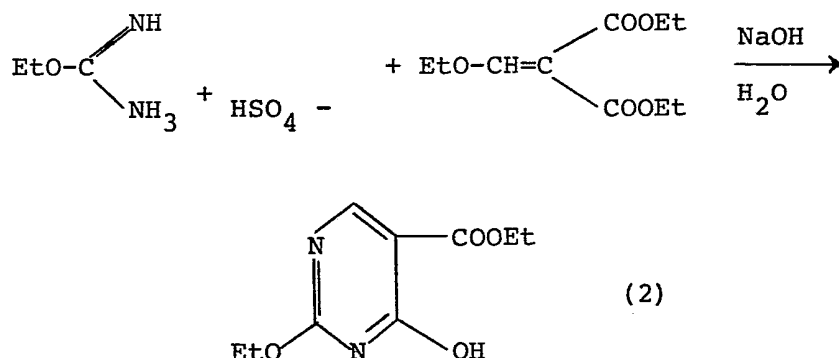
- 1) condensation d'un sel minéral ou organique d'o-éthylisourée - par exemple, sulfate neutre ou acide - avec de
- 15 1'éthoxy méthylène malonate d'éthyle en milieu aqueux en présence d'une base alcaline en maintenant la température entre 20 et 30°C.

- 2) traitement de 1'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 :

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 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 de soude, en laissant évoluer la température (élévation de 10°C).

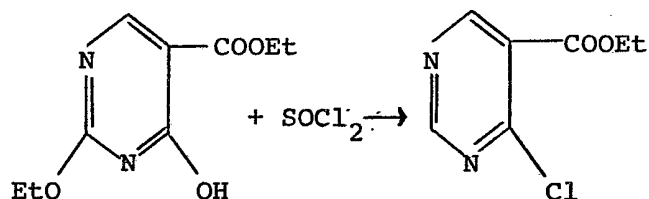
Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 2h30, ce qui conduit à une solution de couleur jaune qui se transforme peu à peu en précipité. On obtient une suspension de couleur blanche que l'on acidifie avec 130 ml d'acide acétique et que l'on porte au reflux. Lorsque la suspension est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

On laisse cristalliser et après dessiccation, on fait 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.

Par chromatographie sur couche mince (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
5 pyrimidine sont mis en suspension dans un ballon d'un litre,
dans 400 cc. de dichloroéthane et 100 cc. de diméthyl forma-
mide.

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

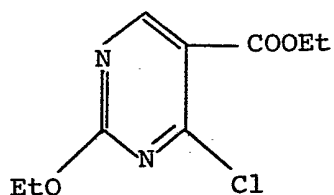
Après évaporation, on obtient une huile jaunâtre et
épaisse qui est reprise avec 200 cc. d'eau déminéralisée. On
procède à l'extraction avec 3 x 150 cc. de dichloroéthane.
On filtre la phase organique qui est lavée 3 fois avec 200 cc.
15 de solution aqueuse à 5% de NaHCO_3 et ensuite avec de l'eau
déminéralisée jusqu'à pH neutre. La phase organique, séchée
sur Na_2SO_4 , est filtrée et traitée avec du charbon actif
décolorant.

Après concentration, on obtient une huile qui est
20 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 :



(1)

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 1'éthoxy urée avec 1'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 1'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 chlorée en position 4.