

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53 892

Patent dodatkowy
do patentu 52 443

Zgłoszono: 17.VIII.1965 (P 110 519)

Pierwszeństwo: 07.XII.1964 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 20.X.1967

Kl. 12 p, 7/10

MKP C 07 d

99/60

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Goldner, dr Günther Dietz,
dr Ernst Carstens

Właściciel patentu: VEB Arzeneimittelwerk Dresden Radebeul (Nie-
miecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania pochodnych 3H-pirymido-[5,4-c]- -1,2,5-oksadwuazyny

1

W patencie nr 52 443 opisane jest wytwarzanie pochodnych 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i/albo R_2 oznaczają wodór lub grupy alkilowe, o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych w których może występować heteroatom, R_1 i/albo R_2 mogą oznaczać również grupę aryłową, aralkilową lub dwualkiloaminową, przy czym grupy alkilowe grupy dwualkiloaminowej mogą tworzyć z atomem azotu pierścieni ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, podczas gdy R_3 i/albo R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe lub aralkilowe ewentualnie podstawione jednym lub kilku atomami chlorowca, grupami hydroksylowymi lub trzeciorzędowymi grupami aminowymi z tym, że reszty alkilowe trzeciorzędowej grupy aminowej mogą tworzyć z atomem azotu pierścieni heterocykliczny ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, a R_3 i R_4 razem z atomem C-3 pierścienia oksadwuazynowego mogą tworzyć grupę cykloalkilową, przez cyklizację pochodnych 5-nitrozouracylu w obecności HNO_2 lub estru kwasu azotowego jako środka utleniającego, do 7-N-tlenków pseudoksantyn, które ulegają przegrupowaniu do 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyn.

Stwierdzono, że pochodne 5 - nitrozouracylu można poddawać cyklizacji w obecności mieszaniny chromowej (zwana również mieszaniną Beckmana),

2

kwasu azotowego lub $KMnO_4$, jako środków utleniających.

Powstające przy tym produkty pośrednie, w tym dający się w niektórych przypadkach wyosobnić, 7 - N - tlenek pseudoksantyny ulegają przegrupowaniu do pochodnej 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o wzorze 1 przez ogrzewanie na sucho lub przez ogrzewanie w obojętnym dostatecznie wysokowrzącym rozpuszczalniku jak etanol, butanol, toluen, ksylen lub dioksan.

Szybkość izomeryzacji jest zależna od podstawników R_1 do R_4 , w związku z tym różny jest czas ogrzewania. Na ogół już parominutowe ogrzewanie we wrzącym alkoholu powoduje całkowitą izomeryzację.

Przez np. proste zmieszanie 5-nitrozouracylu z mieszaniną chromową otrzymuje się najpierw tlenek 7 - N - pseudoksantyny, który przez to jest łatwo dostępny i który pod wpływem ogrzewania izomeryzuje do odpowiednich trwałych pochodnych 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny.

Przy utlenianiu kwasem azotowym pochodne nitrozouracylu wprowadza się do kwasu azotowego, z którego wytrącają się azotany pochodnych nitrozouracylu. Azotany te przez ogrzewanie w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak butanol lub ksylen, ulegają w reakcji egzotermicznej odwodornieniu, przy czym przy wydzielaniu tlenków azotu, tworzy się tlenek 7-N-pseudo-

ksantyny jako produkt pośredni, z którego w wyniku natychmiastowego przegrupowania powstają pochodne 3H - pirymido - [4,5 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny.

Przy stosowaniu do odwodornienia nadmanganianu potasu wprowadza się pochodne nitrozouracylu do wodnego roztworu KMnO_4 zakwaszonego kwasem siarkowym.

Po pewnym czasie wydziela się braunsztyń i znika czerwone zabarwienie pochodnych nitrozouracylu. Po odfiltrowaniu MnO_2 , który zawiera również trudno rozpuszczalny w wodzie tlenek 7 - N - pseudoksantyny ewentualnie powstała już oksadwuazyna, przez ogrzewanie z alkoholem tlenek lub oksadwuazyna przechodzą do alkoholu. Powstający przy tym jako produkt pośredni tlenek 7 - N - pseudoksantyny izomeryzuje w znany sposób do odpowiedniej oksadiazyny.

Przykład I. 2 g 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozo - uracylu wprowadza się do roztworu 2 g dwuchromianu potasowego w 20 ml wody zakwaszonej 2 ml stężonego kwasu siarkowego, przy czym następuje odbarwienie związku nitrozowego. Po dwugodzinnym pozostawieniu w spokoju odsąca się żółtawe kryształy. Otrzymuje się 1,8 g 7 - N - tlenku 8,8 - pięciometyleno - 8H - teofiliny o temperaturze topnienia 100—105°C, który może być oczyszczony przez ostrożne przekrystalizowanie z etanolu (ogrzewać tylko krótki czas). Temperatura topnienia wynosi 101—103°C.

Otrzymaną substancję ogrzewa się powyżej temperatury topnienia, przy czym w temperaturze 121°C substancja z powrotem zestala się (izomeryzacja) i ponownie zaczyna topnieć w temperaturze 152°C.

Otrzymany związek stanowi 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazynę.

Izomeryzację można również osiągnąć przez półgodzinne ogrzewanie w etanolu 7 - N - tlenku 8,8 - pięciometyleno - 8H - teofiliny. Wydajność: 1,5 g. Temperatura topnienia 152—154°C.

CieŜar cząsteczkowy — $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: 264

C — z wyliczenia — 54,5% znaleziono — 54,6%

H — z wyliczenia — 6,1% znaleziono — 6,3%

Przykład II. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozouracylu wprowadza się w czasie mieszania do 10 ml stężonego kwasu azotowego rozcieńczonego wodą w stosunku 1:1, przy czym przy całkowitym odbarwieniu czerwonego związku nitrozowego następuje tworzenie się azotan. Po oziębieniu lodem sól odsąca się i przemyna wodą i alkoholem. Otrzymuje się 6 g azotanu 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozouracylu o temperaturze topnienia 100—103°C.

Podczas ogrzewania azotanu w 30 ml butanolu następuje burzliwe wrzenie i wydzielanie się gazowych tlenków azotu. Po zakończeniu egzotermicznej reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze 10

minut pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu utworzoną 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometyleno - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazynę odsąca się i przemyna alkoholem. Po zateŜeniu ługu macierzystego otrzymuje się dalszą część produktu. Wydajność: 3,5 g. Temperatura topnienia: 150 do 152°C.

Przykład III. 2 g 1,3 - dwumetylo - 4 - izopropiloamino - 5 - nitrozouracylu wprowadza się tak jak w przykładzie I w czasie mieszania do mieszaniny chromowej. Po trzygodzinnym pozostawieniu osad odsąca się i przemyna wodą. Otrzymuje się 1,5 g 7 - N - tlenku 8,8 - dwumetylo - 8H - teofiliny o temperaturze topnienia 118—119°C. Związek ten ogrzewa się powyżej temperatury topnienia, przy czym w temperaturze 121°C następuje ponowne zestalenie się (izomeryzacja). Otrzymany w ten sposób produkt topnieje w temperaturze 179—180°C. Po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,3,5,7 - czterometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazynę o temperaturze topnienia 181—182°C. Wydajność: 1,4 g.

CieŜar cząsteczkowy: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: 224

C — z wyliczenia: 48,2% znaleziono: 48,4%

H — z wyliczenia: 5,4% znaleziono: 5,3%

Przykład IV. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - izopropiloamino - 5 - nitrozouracylu analogicznie jak w przykładzie II wprowadza się do stężonego kwasu azotowego rozcieńczonego wodą w stosunku 1:1. Wydajność 6 g azotanu. Przez ogrzewanie w 30 ml butanolu uzyskuje się 4 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,3,5,7 - czterometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazynę o temperaturze topnienia 182—183°C.

CieŜar cząsteczkowy: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: 224

C — z wyliczenia: 48,5% znaleziono: 48,3%

H — z wyliczenia: 5,4% znaleziono: 5,6%

N — z wyliczenia: 25,0% znaleziono: 25,1%

Przykład V. 2 g 1,3 - dwumetylo - 4 - II - rzęd. butylo - amino - 5 - nitrozouracylu utlenia się analogicznie jak w przykładzie I. Przez odsączenie otrzymuje się 1,4 g 7 - N - tlenku 8 - metylo - 8 - etylo - 8H - teofiliny o temperaturze topnienia 84—86°C. Przy przekrystalizowywaniu z etanolu następuje wewnętrzne przegrupowanie do 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,5,7 - trójmetylo - 3 - etylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny. Temperatura topnienia 160—162°C.

Przykład VI. 2 g 1,3 - dwumetylo - 4 - II - rzęd. amyloamino - 5 - nitrozouracylu utlenia się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 1,7 g 7 - N - tlenku 8 - metylo - 8 - izopropilo - 8H - teofiliny o temperaturze topnienia 74—78°C, który w czasie ogrzewania w alkoholu izomeryzuje do 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,5,7 - trójmetylo - 3 - izopropilo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny. Temperatura topnienia: 148—149°C.

Przykład VII. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozouracylu wprowadza się w czasie mieszania w temperaturze pokojowej do roztworu 5 g nadmanganianu potasu w 100 ml wody i 2 ml stężonego kwasu siarkowego. Po 3—4 godzinach roztwór odbarwia się, to znaczy czerwone zabarwienie związku nitrozowego i fioletowe zabarwienie nadmanganianu znikają. Odsąca się powstały braunsztyn, który zawiera również utworzony 7-N-tlenek 8,8 - pięciometylo - 8H - teofiliny, wytrącone kryształy wykazują temperaturę topnienia 101—102°C i mieszaninę ekstrahuje się przez ogrzewanie z etanolem. Na skutek występującej jednocześnie przy tym izomeryzacji z ekstraktu alkoholowego otrzymuje się 3,5 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometyleno - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 151—152°C.

Przykład VIII. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - izopropiloamino - 5 - nitrozouracylu analogicznie jak w przykładzie VII utlenia się nadmanganianem potasu. Z mieszaniny reakcyjnej przez ekstrakcję etanolem otrzymuje się 4 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,3,5,7 - czterometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 181—182°C.

Przykład IX. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozouracylu wprowadza się przy mieszaniu do roztworu 5 g nadmanganianu potasu w 100 ml wody z dodatkiem 2 ml stężonego kwasu siarkowego i mieszaninę reakcyjną po półgodziennym mieszaniu w temperaturze pokojowej ogrzewa się w ciągu pół godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu wydzielony braunsztyn, który zawiera również produkt reakcji odsąca się i produkt ekstrahuje 200 ml alkoholu. Po zakończeniu alkoholowego roztworu otrzymuje się 4 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometyleno - 6,8 - dwuketo - 3,4 - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 150—152°C.

Przykład X. 5 g 1,3 - dwumetylo - 4 - izopropiloamino - 5 - nitrozouracylu utlenia się analogicznie jak w przykładzie IX, nadmanganianem potasu i dalej przerabia. Przez zateżenie roztworu alkoholowego otrzymuje się 3 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 3,3,5,7 - czterometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 180—181°C.

Przykład XI. 2 g 1,3 - dwumetylo - 4 - cykloheksyloamino - 5 - nitrozouracylu w czasie mieszania wprowadza się do roztworu 2 g dwuchromianu potasowego w 20 ml wody z dodatkiem 2 ml stężonego kwasu siarkowego i następnie ogrzewa do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ostudzeniu odsąca się wydzielone kryształy i przemywa wodą.

Otrzymuje się 1,8 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometyleno - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 152—154°C (z alkoholu).

Przykład XII. 1 g 7-N-tlenku 8,8 - pięcio-

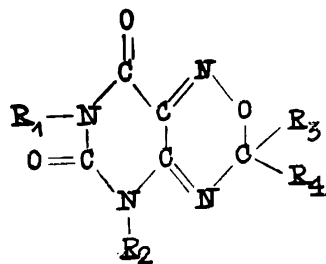
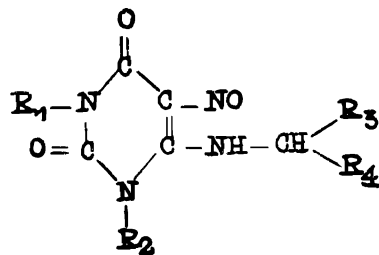
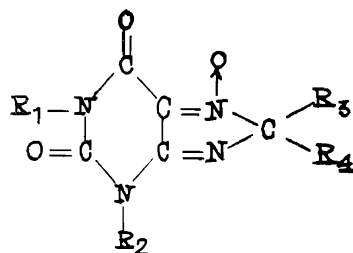
metyleno - 8H - teofiliny wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny w 30 ml wody. Po ostudzeniu otrzymuje się 1 g 5,6,7,8 - czterowodoro - 5,7 - dwumetylo - 3,3 - pięciometylo - 6,8 - dwuketo - 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o temperaturze topnienia 152—154°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i (albo) R_2 oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, w których może występować heteroatom lub R_1 i (albo) R_2 mogą oznaczać również grupę arylową, aralkilową lub grupę dwualkiloaminową, przy czym grupy alkilowe grupy dwualkiloaminowej mogą tworzyć z atomem azotu pierścień ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, podczas gdy R_3 i (albo) R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe albo aralkilowe ewentualnie podstawione jednym lub kilku atomami chlorowca, grupami hydroksylowymi lub trzeciorzędowymi grupami aminowymi, z tym, że reszty alkilowe trzeciorzędowej grupy aminowej mogą tworzyć z atomem azotu pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, a reszty R_3 i R_4 razem z atomem C - 2 pierścienia oksadwuazynowego mogą tworzyć grupę cykloalkilową, przez cyklizację pochodnych 5-nitrozouracylu w obecności środka utleniającego i przegrupowanie wewnętrzne utworzonego produktu pośredniego według patentu nr 52 443, **znamienny tym**, że cyklizację podstawionych pochodnych 5-nitrozouracylu o ogólnym wzorze 2, w którym reszty R_1 do R_4 mają wyżej wymienione znaczenia prowadzi się w obecności środków utleniających takich jak mieszanina chromowa, kwas azotowy albo nadmanganian potasowy i ewentualnie utworzone jako produkty pośrednie 7-N-tlenki pseudoksantyny o ogólnym wzorze 3, w którym reszty R_1 do R_4 mają wyżej podane znaczenia poddaje się przez ogrzewanie izomeryzacji do pochodnych 3H - pirymido - [5,4 - c] - 1,2,5 - oksadwuazyny o ogólnym wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utworzone jako produkty pośrednie 7-N-tlenki pseudoksantyny wyosobnia się i poddaje wewnętrznemu przegrupowaniu przez ogrzewanie w obecności lub nieobecności obojętnych organicznych rozpuszczalników, takich jak alkohole lub aromatyczne węglowodory.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utworzone azotany pochodnych 5-nitrozouracylu o ogólnym wzorze 2, przeprowadza się w związki o wzorze ogólnym 1 przez ogrzewanie w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach takich jak alkohol butylowy lub ksilen.

**WZOR 1****WZOR 2****WZOR 3**