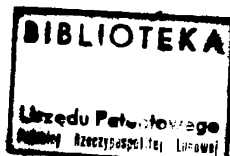


Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.VII.1965 (P 109 848)

Pierwszeństwo: _____



Opublikowano: 12.IV.1968

Kl. 12 p, 10/05

MKP C 07 d , 57/28

UKD

Twórca wynalazku: Thomas Stefan Osdene

Właściciel patentu: American Home Products Corporation, Nowy Jork
(Stany Zjednoczone Ameryki)Sposób wytwarzania amidów kwasów
4-amino-7-alkiloamino-pteridynokarboksylowych-6

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania amidów kwasów 4-amino-7-alkiloamino-pteridyno-karboksylowych-6 o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy, np. niższy rodnik alkilowy, rodnik tioalkilowy, np. niższy tioalkilowy, rodnik aryłowy, np. fenylowy, chlorowcofenylowy, rodnik 2-tienylowy lub grupę aminową, np. podstawioną lub niepodstawioną grupę, złożoną z grupy aminowej i niższego rodnika alkilowego, a R' oznacza podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy, np. niepodstawiony niższy rodnik alkilowy, grupę alkoksyl-alkilową o niższych rodnikach alkilowych, grupę alkilotioalkilową o niższych rodnikach alkilowych, grupę alkiloaminoalkilową o niższych rodnikach alkilowych lub grupę morfolinoalkilową o niższym rodniku alkilowym. Przez niższy rodnik alkilowy rozumie się rodnik alkilowy posiadający do 6 atomów węgla. Korzystnie R oznacza atom wodoru, rodnik fenylowy, 2- lub 3- tienylowy, alkilowy, chlorowco-alkilo-fenylowy, taki jak trój-fluorometylofenylowy, chlorowcofenylowy, taki jak o-, p- lub m-chlorofenylowy, alkoksylfenylowy, taki jak o-, p- lub m- metoksylfenylowy lub alkilotiofenylowy, taki jak o-, p-, lub m-tolilowy. Natomiast R' oznacza korzystnie atom wodoru, rodnik alkilowy do heksylowego włącznie; rodnik alkoksylalkilowy, np. metoksylowy, dwualkiloaminoalkilowy, np. dwuetylaminoetylowy, morfolinoalkilowy np. morfolinoetylowy lub alkilotio-

2

alkilowy np. etylotioetylowy. Związki te wykazują działanie przeciwwzapalne, bakteriobójcze lub diuretyczne.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez kondensację 4,6-dwuamino-5-nitro-pirymidyny o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, z amidem kwasu malonowego nie podstawionego w pozycji 2 c wzorze $\text{CH}_2(\text{CONHR}')_2$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane, w środowisku rozpuszczalnika takiego jak niższy alkanol, w warunkach bezwodnych. Równocześnie powstaje niewielka ilość amidu kwasu 4-amino-7-hydroksypteridyno-karboksylowego-6. Przebieg tej reakcji przedstawia schemat 1.

Jest rzeczą zaskakującą i nieoczekiwaną, że reakcja kondensacji przebiega w większości przypadków z zatrzymaniem grup aminowych amidu kwasu malonowego i z wyeliminowaniem wody. Należałoby się spodziewać, że rezultatem kondensacji powinno być wydzielenie amoniaku i małej ilości wody z jednoczesnym wytworzeniem wyłącznie amidu kwasu 4-amino-7-hydroksy-pteridyno-karboksylowego-6.

Kondensacja przebiega najkorzystniej pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika i w obecności katalitycznej ilości zasadowego katalizatora np. metalu alkalicznego, jego alkoholanów lub alkoksylalkoholanów, najkorzystniej sodu metalicznego, metanolanu sodowe-

go, etanolanu potasowego i 2-etoksy-etanolanu sodowego.

Związki o wzorze 1 są stosunkowo trudno topliwymi ciałami stałymi, praktycznie nierozpuszczalnymi w zimnej wodzie, ale na ogół rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak niższe alkohole alifatyczne. Charakterystyki fizyczne tych związków np. widma w podczerwieni potwierdzają strukturę tych związków.

4-amino-5-nitrozo-pirymidyny i amidy kwasu malonowego, używane jako materiały wyjściowe są powszechnie znane i otrzymuje się je znanymi metodami.

Korzystnie wyjściowy amid kwasu malonowego otrzymuje się przez reakcję estru dwualkilowego kwasu malonowego np. malonianu dwuetylowego z aminą o wzorze $R'NH_2$, w którym R' oznacza podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować do wytwarzania preparatów farmaceutycznych w postaci tabletek lub kapsułek do stosowania doustnego, albo można sporządzać z tych związków w warunkach sterylnych roztwory w fizjologicznie tolerowanych rozpuszczalnikach, służące do wstrzykiwań pozajelitowych.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami organicznymi, jak fumarowy i octowy i nieorganicznymi jak solny.

Wynalazek objaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Mieszaninę 2-etoksyetyloaminy (32 g) i malonianu dwuetylowego (38 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Wytworzony etanol usuwa się za pomocą wyparki obrotowej, a otrzymaną w ten sposób pozostałość chłodzi się aż do zestalenia i przekrystalizowuje z octanu etylu otrzymując N,N' -bis(2-etoksy-etylo)-amid kwasu malonowego o temperaturze topnienia $117^\circ C$.

4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-(2-tienylo)-pirymidynę (6,64 g) i N,N' -bis-(2-etoksyetylo)-amid kwasu malonowego (8,13 g) dodaje się do roztworu sodu (0,4 g) w etanolu absolutnym (400 ml). Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut, przy czym powstaje niewielka ilość brunatnego osadu. Po ostudzeniu osad usuwa się przez przesączenie, a przesącz odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się wodą, a żółtą masę, uzyskaną w ten sposób, przekrystalizowuje się z rozcieńczonego etanolu, otrzymując N -(2-etoksyetylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-etoksyetyloamino)-2-(2-tienylo)-pterydino-karboksylowego-6 o temperaturze topnienia $149^\circ C$.

Przykład II. 2-metoksyetyloaminę (75 g) i malonian dwuetylowy (80 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Roztwór zatężej się za pomocą wyparki obrotowej, oleista pozostałość zastyga przy ochłodzeniu. Produkt przekrystalizowuje się z benzenu, co daje N,N' -bis-(2-metoksyetylo)-amid kwasu malonowego o temperaturze topnienia $91-92^\circ C$.

4,6-dwuamino-5-nitrozopirymidynę (2,8 g) i N,N' -bis-(2-metoksyetylo)-amid kwasu malonowego (4,8 g) dodaje się do roztworu sodu (0,5 g) w suchym 2-etoksyetanolu (250 ml). Mieszaninę mie-

sza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 10 minut, przy czym wytrąca się brunatny osad; mieszaninę przesącza się a przesącz zagęszcza, uzyskując olej, który rozpuszcza się w etanolu, a następnie zadaje pięciokrotną objętością eteru. Powstaje brunatny osad, który się odsącza. Przesącz zagęszcza się aż do uzyskania żółtej masy, którą przekrystalizowuje się z etanolu otrzymując N -(2-metoksy-etylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-metoksyetyloamino)-pterydino-karboksylowego-6 o temperaturze topnienia $210^\circ C$.

Przykład III. n -heksyloaminę (100 g) i malonian dwuetylowy (80 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Po ostudzeniu uzyskany produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu, co daje N,N' -dwi-(n -heksylo)-amid kwasu malonowego, temperatura topnienia $129^\circ C$.

4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fenilo-pirymidynę (4,30 g), a następnie N,N' -dwiheksyloamid kwasu malonowego dodaje się do roztworu sodu (0,2 g) w absolutnym etanolu (400 ml). Mieszaninę ogrzewa się mieszając, pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę, przy czym wytrąca się pcwoli z roztworu osad. Po ostudzeniu osad usuwa się przez odsączenie, przesącz odparowuje się do sucha na wyparce obrotowej, co daje pozostałość (5 g), o temperaturze topnienia $194^\circ C$. Pozostałość tę przekrystalizowuje się z rozcieńczonego etanolu, otrzymując N -heksylo-amid kwasu 4-amino-7-heksyloamino-2-fenilo-pterydino-karboksylowego-6 o temperaturze topnienia $197^\circ C$.

Przykład IV. Malonian dwuetylowy (17,6 g) i 2-etylotioetyloaminę (23,1 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Po ostudzeniu otrzymuje się białą, stałą masę którą przekrystalizowuje się z benzenem, co daje N,N' -bis-(2-etylotioetylo)-amid kwasu malonowego, temperatura topnienia $120^\circ C$. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fenilopirymidynę (6,45 g) i N,N' -bis-(2-etylotioetylo)-amid kwasu malonowego (8,13 g) dodaje się do roztworu sodu (0,8 g) w absolutnym etanolu (500 ml). Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut stale mieszając. Podczas studzenia wytrąca się żółty osad, który wyodrębnia się przez odsączenie. Podczas stania wytrącają się z ługu macierzystego dalsze ilości osadu. Połączone osady ekstrahuje się wrzącą wodą i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując N -(2-etylotioetylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-etylotioetyloamino)-2-fenilo-pterydino-karboksylowego-6 o temperaturze topnienia $195^\circ C$.

Przykład V. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-(2-tienylo)-pirymidynę (6,64 g) i N,N' -bis-(2-metoksyetylo)-amid kwasu malonowego (7,2 g) dodaje się do roztworu sodu (0,8 g) w absolutnym etanolu (500 ml). Mieszaninę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut a następnie chłodzi, przy czym powstaje niewielka ilość ciemnego osadu. Osad odsącza się i odrzuca. Przesącz odparowuje się do sucha na wyparce obrotowej, otrzymując pomarańczową stałą pozostałość (12,3 g). Tę pozostałość ekstrahuje się wrzącą wodą i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując N -(2-metoksyetylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-me-

toksyetylo)-2-(2-tienylo)- pterydino-karboksylowe-
go-6 o temperaturze topnienia 220°C.

Przykład VI. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fen-
nylo-piryminy (6,45 g) a następnie N,N'-bis-(2-
dwyetyloaminoetylo)-amid kwasu malonowego
(10,62 g) dodaje się do roztworu sodu (0,2 g) w
absolutnym etanolu (400 ml). Mieszaninę ogrzewa
się mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 90
minut, a następnie zadaje roztworem sodu (0,8 g)
w suchym 2-etoksyetanolu (20 ml). Roztwór ogrze-
wa się przez 15 minut, przy czym zmienia on
barwę na bursztynową. Roztwór odparowuje się
do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się
kilkakrotnie z rozcieńczonego etanolu, otrzymując
N-(2-dwyetyloaminoetylo)-amid kwasu 4-amino-7-
(2-dwyetyloaminoetyloamino)- 2-fenilo-pterydino-
-karboksylowego-6 o temperaturze topnienia
190°C.

Przykład VII. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fen-
nylo-piryminy (6,45 g) a następnie N,N'-bis-(2-
metoksyetylo)-amid kwasu malonowego (7,2 g) do-
daje się do roztworu sodu (0,89 g) w absolutnym
etanolu (500 ml). Mieszaninę ogrzewa się miesza-
jąc pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut, przy
czym kolor mieszaniny zmienia się na żółty. Pod-
czas chłodzenia wytrąca się żółte ciało stałe (13 g).
Ciało to ekstrahuje się wrzącą wodą i przekrysta-
lizowuje z etanolu, otrzymując N-(2-metoksyety-
lo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-metoksyetyloamino)-
-2-fenilo-pterydino-karboksylowego (7,0 g) o
temperaturze topnienia 234°C.

Przykład VIII. 4,6-dwuamino-2-(p-chlorofen-
nylo)-5-nitrozo-piryminy (7,49 g) i N,N'-bis-(2-
etoksyetylo)-amid kwasu malonowego (8,31 g) do-
daje się do roztworu sodu (0,23 g) w suchym
2-etoksyetanolu (500 ml). Mieszaninę ogrzewa się
pod chłodnicą zwrotną, mieszając przez 30 minut
a następnie dodaje się roztwór sodu (0,46 g) w
2-etoksyetanolu (10 ml), ogrzewanie kontynuuje
się przez dalsze 5 minut, podczas których kolor
roztworu zmienia się z zielonego na żółty. Roz-
twór odparowuje się do sucha, a pozostałość za-
daje się wodą (300 ml). Otrzymany w ten sposób
żółty osad oddziela się przez odsączenie i prze-
krystalizowuje z etanolu, otrzymując N-(2-eto-
ksyetylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-etoksyetylo-
amino)-2-(p-chlorofenilo)- pterydino-karboksylo-
wego o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład IX. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fen-
nylopirymidynę (6,45 g) a następnie N,N'-bis-(2-
-etoksyetylo)-amid kwasu malonowego (8,0 g) do-
daje się do roztworu sodu (0,2 g) w absolutnym
etanolu (400 ml). Mieszaninę ogrzewa się miesza-
jąc pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę, pod-
czas której kolor roztworu zmienia się na jasno-
-bursztynowy. Roztwór odparowuje się do sucha
na wyparce obrotowej, a pozostałość zadaje się
wodą (100 ml); otrzymane w wyniku ciało stałe
(temperatura topnienia 184°C) odsącza się i prze-
krystalizowuje z etanolu, otrzymując N-(2-etoksy-
etylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-etoksyetyloami-
no)-2-fenilo-pterydino-karboksylowego o tempe-
raturze topnienia 188°C.

Przykład X. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fen-
nylopirymidynę (4,3 g), a następnie N,N'-bis-(2-

-morfolinoetylo)-amid kwasu malonowego (6,6 g)
dodaje się do roztworu sodu (0,2 g) w etanolu
absolutnym (250 ml). Mieszaninę ogrzewa się,
mieszając pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę.
Roztwór odparowuje się do sucha na wyparce
obrotowej, przy czym powstaje ciało stałe (5,0 g),
o temperaturze topnienia 210°C, które przekrysta-
lizowuje się z etanolu, otrzymując N-(2-morfolino-
etylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-morfolinoetyloami-
no)-2-feniloptyerydino-karboksylowego o tempera-
turze topnienia 212°C.

Przykład XI. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-n-
propylopirymidynę (1,4 g) i N,N'-bis-(2-etoksyety-
lo)-amid kwasu malonowego (2,09 g) dodaje się do
roztworu sodu (0,2 g) w suchym 2-etoksyetanolu
(100 ml). Mieszaninę ogrzewa się mieszając przez
30 minut pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany w
wyniku bursztynowy roztwór odparowuje się do
sucha, a otrzymany olej zadaje się wodą przy
czym powstaje ciało stałe, które przekrystalizo-
wuje się z octanu etylu, otrzymując N-(2-etoksy-
etylo)-amid kwasu 4-amino-7-(2-etoksyloamino)-2-
-n-propylo-pterydino-karboksylowego-6 o tempe-
raturze topnienia 200°C.

Przykład XII. 4,6-dwuamino-5-nitrozo-2-fen-
nylopirymidynę (6,45 g), a następnie N,N'-bis-(3-
-etoksypropylo)-amid kwasu malonowego (9,0 g)
dodaje się do roztworu sodu (0,7 g) w etanolu
absolutnym (500 ml). Mieszaninę ogrzewa się me-
szając pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut, a
następnie ochładza, co powoduje wytrącenie się
osadu, który się oddziela przez odsączenie. Prze-
sącz odparowuje się do sucha na wyparce obroto-
wej, a pozostałość zadaje się wodą, przy czym po-
wstaje żółty produkt, który przekrystalizowuje się
z rozcieńczonego etanolu, a następnie z miesza-
niny octanu etylu z eterem naftowym, otrzymując
N-3-etoksypropyloamid kwasu 4-amino-7-3-etoksy-
propyloamino)-2-fenilo- pterydino- karboksylowe-
go-6 o temperaturze topnienia 157°C.

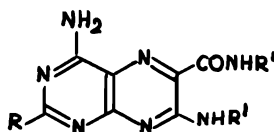
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amidów kwasów 4-amino-
-7-alkiloamino-pterydino-karboksylowych-6 o
wzorzec 1, w którym R oznacza atom wodoru,
podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilo-
wy, np. niższy rodnik alkilowy, rodnik tioalki-
lowy, np. niższy tioalkilowy, rodnik arylowy,
np. fenylowy chlorowcofenylowy, rodnik 2-tie-
nylowy, lub grupę aminową, np. podstawioną
lub niepodstawioną grupę, złożoną z grupy ami-
nowej i niższego rodnika alkilowego a R' ozna-
cza podstawiony lub niepodstawiony rodnik
alkilowy, np. niepodstawiony niższy rodnik
alkilowy, grupę alkoksy-alkilową o niższych
rodnikach alkilowych, grupę alkilotioalkilową
o niższych rodnikach alkilowych, grupę alkilo-
aminoalkilową o niższych rodnikach alkilo-
wych lub grupę morfolinoalkilową o niższym
rodniku alkilowym przy czym przez niższy rod-
nik alkilowy rozumie się rodnik alkilowy po-
siadający do 6 atomów węgla, **znamienny tym**,
że 4,6-dwuamino-5-nitrozo-piryminy o wzo-

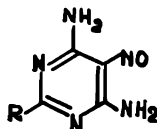
rze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się kondensacji z amidem kwasu malonowego niepodstawionym w pozycji 2 o wzorze $\text{CH}_2(\text{CONHR}')_2$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w warunkach bezwodnych.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności zasadowego katalizatora.
4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w środowiskach alkoholu i w obecności metalu alkalicznego.
5. Sposób według zastrz. 4 **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w środowisku alkoholu alifatycznego.

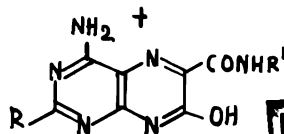
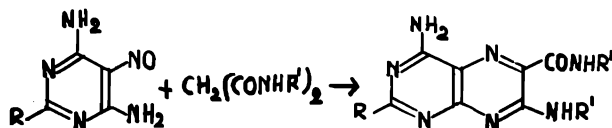
6. Sposób według zastrz. 3 **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności metalu alkalicznego, jego alkoholu lub alkoksyalcoholanu.
- 5 7. Sposób według zastrz. 3 i 6 **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności sodu, metanolanu sodowego, etanolanu potasowego albo 2-etoksy-etanolanu sodowego.
- 10 8. Sposób według zastrz. 1—7 **znamienny tym**, że kondensacji ze związkiem o wzorze 2 poddaje się amid kwasu malonowego otrzymany w wyniku reakcji estru dwualkilowego kwasu malonowego z aminą o wzorze $\text{R}'\text{NH}_2$, w którym R' oznacza podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy.
- 15 9. Sposób według zastrz. 8 **znamienny tym**, że kondensacji ze związkiem o wzorze 2 poddaje się malonian dwuetylowy.



wzór 1



wzór 2



schemat 1

