



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

210685

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 10 04 79

(21) [PV 4466-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 04 78
(14049/78)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 84

(72) Autor vynálezu BROWN THOMAS HENRY, WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

(73) Majitel patentu SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

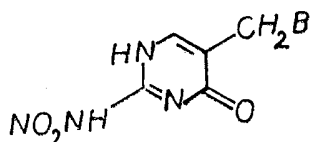
(54) Způsob výroby 2-nitroaminopyrimidonů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-nitroaminopyrimidonů, které jsou užitečné jako výchozí látky pro přípravu 2-aminopyrimidonů, jež jsou účinné jako H₂-antagonisty histaminu.

Způsob výroby výše zmíněných 2-aminopyrimidonů výhodným novým způsobem za použití nových 2-nitroaminopyrimidonů, vyrobených způsobem podle tohoto vynálezu, je popsán a chráněn v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 210 684 (PV 2440—79).

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby 2-nitroaminopyrimidonů obecného vzorce I,



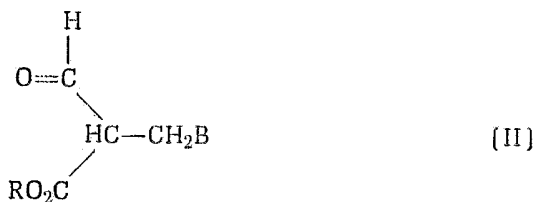
(I)

ve kterém

B znamená pyridylový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku ne-

2

bo alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, furylový zbytek, naftyllový zbytek, 6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový) zbytek, 5-[1,3-benzodioxolylový] zbytek nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo několika alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se β-oxo-ester obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s nitroguanidinem.

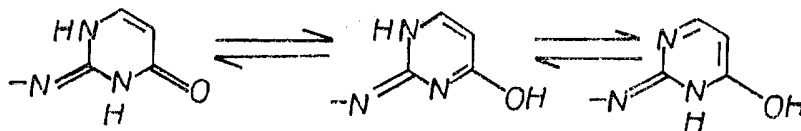
Shora zmíněné alkylové a alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku mohou být přímé nebo rozvětvené. Jako příklady vhodných alkylových skupin je možno uvést methylovou, ethylovou, 1-propylovou a 2-propylovou skupinu. Jako příklady vhodných alkoxylových skupin je možno uvést methoxykupinu, ethoxykupinu, 1-propoxykupinu,

nu a 2-propoxyskupinu. Jako konkrétní zbytky ve významu symbolu B se uvádějí zbytek 2-furylový, 2-pyridylový, 3-pyridylový, 4-pyridylový, 6-methyl-3-pyridylový, 5,6-dimethyl-3-pyridylový, 6-methoxy-3-pyridylový, 2-methoxy-4-pyridylový a 4-methoxy-2-pyridylový zbytek.

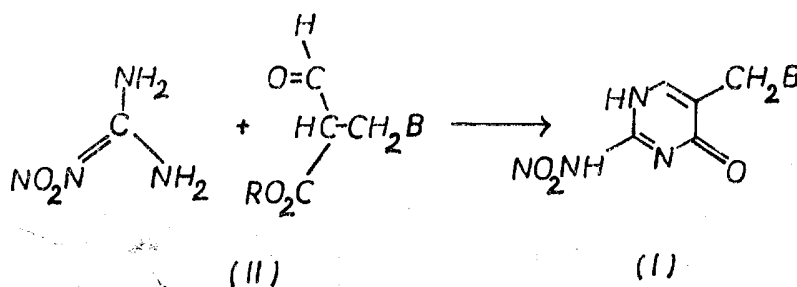
Jako příklady specifických substituovaných fenylových skupin ve významu symbolu B se uvádějí 3-methoxyfenylová, 4-me-

thoxyfenylová, 3,4-dimethoxyfenylová a 3,4,5-trimethoxyfenylová skupina.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou znázorněny a popisovány jako 4-pyrimidonové deriváty, tyto deriváty však jsou v rovnováze s odpovídajícími tautomerními 6-pyrimidony a pyrimidinový kruh může rovněž existovat v následujících tautomerních formách:



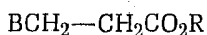
Způsob podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Reakce podle vynálezu se s výhodou provádí v přítomnosti báze, například hydroxidu nebo nižšího alkoxidu alkalického kovu, natriumhydridu nebo kvartérního amoniumhydroxidu, jako benzyltrimethylamoniumhydroxidu. Jako báze se s výhodou používá hydroxid sodný, ethoxid sodný nebo methoxid sodný, přičemž se výhodně používají 2 molekvivalenty těchto bází. Reakce se s výhodou provádí v nižším alkanolu, jako v methanolu, ethanolu nebo 1-propanolu, ve směsi vody a nižšího alkanolu nebo v dimethylformamidu.

Výhodně se popisovaná reakce provádí při zvýšené teplotě, například za varu reakční směsi pod zpětným chladičem, je však možno použít libovolnou teplotu, při níž reakce probíhá přijatelnou rychlostí. Nitroguanidin se na trhu obvykle vyskytuje ve vlhkém stavu (s obsahem například 17 až 25 proc. hmotnostních vody) a k reakci jej lze použít ve vlhkém nebo suchém stavu. Výhodné jsou zejména ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž B představuje 6-methyl-3-pyridylovou, 5,6-dimethyl-3-pyridylovou nebo 6-methoxy-3-pyridylovou skupinu. Obecně je možno produkty obecného vzorce I snadno vyčistit překrystalováním a tyto látky jsou při skladování při teplotě místnosti stálé.

β -Oxoestery shora uvedeného obecného vzorce II je možno obecně připravit formylací esteru obecného vzorce



nižším alkylesterem kyseliny mravenčí, například ethylesterem kyseliny mravenčí, v přítomnosti silné báze, například natriumhydridu v 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu nebo sodíku v etheru. S výhodou se při této reakci používá alespoň 1,5 molekvivalentu mravenčanu ethylnatého. Výhodně se používají cca 2 molekvivalenty natriumhydridu. β -Oxoestery obecného vzorce II je možno používat k reakci s nitroguanidinem v nečištěné formě nebo je lze v některých případech izolovat a používat ve formě krystalických pevných látek.

Vynález ilustrují následující příklady a přípravy výchozích látek, jimiž se rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech a přípravách jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia.

Příprava 1

(i) Směs 51,57 g 6-methylpyridin-3-karboxaldehydu, 44,30 g kyseliny maleinové, 6 ml piperidinu a 300 ml pyridinu se 3 hodiny míchá při teplotě 100°, načež se nechá zchladnout. Reakční směs se odpaří k suchu, ke zbytku se přidá voda, pevný materiál se odfiltruje a po překrystalování ze směsi ethanolu a kyseliny octové poskytně 41,25 g 3-(6-methyl-4-pyridyl)akrylové kyseliny o teplotě tání 213,5 až 215,5°.

(ii) Směs 50,70 g 3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylové kyseliny, 350 ml suchého ethanolu a 25 ml koncentrované kyseliny sírové se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se z ní odpaří ethanol

(cca 250 ml). Zbytek se vylije do směsi ledu a vodného amoniaku. Výsledná směs se extrahuje etherem, etherické extrakty se promyjí vodou a odpaří na olejovitý zbytek, který stáním zkrystaluje. Získá se ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylát o teplotě tání 36 až 37°.

(iii) 60,36 g ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylátu se v ethanolu hydrogenuje při teplotě 35° za tlaku 355 kPa v přítomnosti 1,0 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionát ve formě oleje.

(iv) K suspenzi 4,07 g natriumhydridu ve formě 50% disperze v oleji, ve 24 ml 1,2-dimethoxyethanu se za udržování teploty na 0° přikape za míchání směs 1,31 g ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionátu a 7,43 g mravenčanu ethylnatého. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, přes noc se míchá, načež se vylije do 300 g vody s ledem. Vodná směs se extrahuje etherem, vodná fáze se kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 5,4 a vyloučený pevný produkt se odfiltruje. Získá se 10,5 g (70 %) ethyl-2-formyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionátu o teplotě tání 142 až 144°.

Příprava 2

(i) K 72 g 50% disperze (hmotnost/hmotnost) natriumhydridu v oleji, v suchém 1,2-dimethoxyethanu, se přikape směs 111 g mravenčanu ethylnatého a 108 g 2-butanonu. Výsledná směs se nechá přes noc stát, pak se k ní přidá 800 ml etheru a pevný podíl o hmotnosti 101 g se odfiltruje. K tomuto pevnému materiálu se přidá 69,5 g kyanacetamidu, piperidinacetát (připravený přidáváním piperidinu k 7 ml kyseliny octové a 18 ml vody až do zásadité reakce směsi) a 400 ml vody, směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, nechá se zchladnout a okyslí se kyselinou octovou. Vyšrážený pevný produkt poskytne po překrystalování z vodného ethanolu 43,5 g 3-kyan-5,6-dimethyl-2-hydroxypyridinu.

(ii) Důkladně promíchaná směs 42 g 3-kyan-5,6-dimethyl-2-hydroxypyridinu a 81 g chloridu fosforečného se 2 hodiny zahřívá na 140 až 160°, načež se fosforylchlorid oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 500 g vody s ledem. Vodným roztokem hydroxidu sodného se pH upraví na hodnotu 7 a směs se extrahuje etherem. Etherické extrakty se odpaří na olejovitý zbytek, který po krystalizaci ze směsi etheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80°) poskytne 25,3 g 2-chlor-3-kyan-5,6-dimethylpyridinu o teplotě tání 83 až 87°.

(iii) Směs 21,5 g 2-chlor-3-kyan-5,6-dimethylpyridinu, 24,0 g semikarbazid-hydrochloridu, 42,3 g octanu sodného, 225 ml vody a 475 ml methanolu se hydrogenuje za tlaku 344 kPa při teplotě 50° v přítomnosti

5 g Raney-niklu jako katalyzátoru. Reakční směs se vnese do 750 ml vody, zfiltruje se, odfiltrovaný pevný materiál se suspenduje ve 130 ml vody a k suspenzi se přidá 70 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se 1 hodinu zahřívá na 100°, pak se k ní přidá 120 ml 40% (hmotnost/hmotnost) formalinu, výsledná směs se další 0,5 hodiny zahřívá na 100° a pak se nechá zchladnout. Po přidání 95 g octanu sodného a 250 ml vody se směs extrahuje etherem, extrakty se promyjí 5% vodným uhličitánem draselným a odpaří se. Získá se 13,24 g (60 proc.) 2-chlor-5,6-dimethyl-3-pyridinkarboxaldehydu, tajícího při 69 až 70°.

(iv) Směs 16,85 g 2-chlor-5,6-dimethyl-3-pyridinkarboxaldehydu, 11,45 g kyseliny malonové, 10 ml piperidinu a 100 ml pyridinu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se rozpustí v roztoku hydroxidu sodného, extrahuje se chloroformem, zbylá vodná fáze se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Tyto druhé chloroformové extrakty se promyjí vodou a odpaří se, čímž se získá 18,3 g (87 %) 3-(2-chlor-5,6-dimethyl-3-pyridyl)akrylové kyseliny, tající při 150 až 158°. Tato kyselina poskytne esterifikací za použití ethanolu a kyseliny sírové příslušný ethylester o teplotě tání 85 až 88°.

(v) 32,7 g shora připraveného ethylesteru se v 500 ml ethanolu hydrogenuje v přítomnosti 3 g 5% paládia na uhlí jako katalyzátoru při teplotě 25 až 30° za tlaku 344 kPa. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří na olejovitý zbytek, který se rozdělí mezi chloroform a 2 N kyselinu chlorovodíkovou. Vodná fáze se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se chloroformem a chloroformové extrakty se odpaří. Získá se 21,8 g (80 %) olejovitého ethyl-3-(5,6-dimethyl-3-pyridyl)propionátu.

(vi) Ethyl-3-(5,6-dimethyl-3-pyridyl)propionát se nechá reagovat s mravenčanem ethylnatým a natriumhydridem v dimethoxyethanu při teplotě místnosti. Získá se ethyl-3-(5,6-dimethyl-3-pyridyl)-2-formylpropionát o teplotě tání 148 až 149°.

Příprava 3

(i) K roztoku methoxidu sodného (připraveného z 20,8 g sodíku) ve 285 ml methanolu se přidá 115,5 g 2-chlor-4-kyanpyridinu v 850 ml směsi stejných dílů methanolu a dioxanu. Výsledná směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout, zfiltruje se, z filtrátu se odpaří 200 ml destilátu a k odparku se přidá 400 ml vody. Odfiltrováním vyšráženého produktu se získá 57,2 g (51 proc.) 2-methoxy-4-kyanpyridinu o teplotě tání 93 až 95,5°.

(ii) Směs 57,2 g 2-methoxy-4-kyanpyri-

dinu, 71,24 g semikarbazid-hydrochloridu, 69,86 g octanu sodného, 1200 ml ethanolu a 370 ml vody se v přítomnosti 1,0 g Raney-niklu jako katalyzátoru hydrogenuje za tlaku 344 kPa. Reakční směs se odpaří na objem 450 ml, přidá se 900 ml vody, směs se nechá přes noc stát při teplotě 0°, načež se zfiltruje. Pevný materiál se promyje vodou, rozpustí se v 950 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, přidá se 420 ml 36% (hmotnost/objem) roztoku formaldehydu, výsledná směs se 30 minut zahřívá, pak se nechá zchladnout a přidá se k roztoku 290 g octanu sodného v 840 ml vody. Směs se extrahuje etherem, extrakty se spojí, postupně se promyjí vodným roztokem uhličitane draselného a vodou, vysuší se a odpaří. Získá se 20,53 g (35 %) 2-methoxypyridin-4-karboxaldehydu o teplotě tání 33 až 35°. Vzorek produktu taje po překrystalování z petroletheru při 33 až 36°.

(iii) Kondenzací 2-methoxypyridin-4-karboxaldehydu s malonovou kyselinou, následující esterifikací a hydrogenací při 344 kPa a formylací produktu působením mravenčanu ethylnatého a natriumhydridu se získá ethyl-2-formyl-3-(2-methoxy-4-pyridyl)propionát ve formě oleje.

Příprava 4

Náhradou 2-methoxypyridin-4-karboxaldehydu při práci postupem podle přípravy 3,4-methoxypyridin-2-karboxaldehydem se získá olejovitý ethyl-3-(4-methoxy-2-pyridyl)propionát, který formylací poskytne ethyl-2-formyl-3-(4-methoxy-2-pyridylmethyl)pyrimidon.

Příprava 5

(i) Směs 61,26 g 2-methoxy-5-kyanpyridinu, 76,4 g semikarbazid-hydrochloridu, 74,92 g octanu sodného, 1300 ml ethanolu a 400 ml vody se v přítomnosti 1,0 g Raney-niklu jako katalyzátoru hydrogenuje za tlaku 344 kPa. Reakční směs se odpaří na objem 500 ml, přidá se 1000 ml vody, výsledná směs se nechá přes noc stát při teplotě 0°, načež se zfiltruje. Pevný materiál se promyje vodou, rozpustí se v 1000 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, přidá se 450 ml 36% (hmotnost/objem) roztoku formaldehydu, směs se 15 minut zahřívá, pak se nechá zchladnout a vnese se do roztoku 298,5 g octanu sodného v 900 ml vody. Výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 500 ml etheru, spojené extrakty se postupně promyjí vodným roztokem uhličitane draselného a vodou, vysuší se a odpaří. Získá se 31,5 g (50 %) 6-methoxypyridin-3-karboxaldehydu, tajícího při 48 až 49°.

(ii) Směs 2,34 g 6-methoxypyridin-3-karboxaldehydu, 4,51 g monoethylesteru kyseliny malonové, 12 ml pyridinu a 6 kapek piperidinu se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří na o-

lejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se rozdělí mezi ether a zředěný vodný roztok amoniaku, etherická vrstva se oddělí a odpaří se. Olejovitý zbytek stáním zkrystaluje, čímž se získá 2,8 g (79 %) ethyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)akrylátu, tajícího při 49 až 52°.

(iii) 32,33 g ethyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)akrylátu ve 160 ml ethanolu se v přítomnosti 0,2 g 5% paládia na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje za tlaku 344 kPa při teplotě 40°. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 32,7 g ethyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)propionátu ve formě oleje.

(iv) K suspenzi 9,38 g natriumhydridu (50% olejová disperze) v 50 ml 1,2-dimethoxyethanu, ochlazené na -2°, se za míchání přikape během 1,5 hodiny směs 32,74 g ethyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)propionátu a 17,22 g mravenčanu ethylnatého. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, pak se vylije na led, extrahuje se etherem, vodná fáze se 2 N kyselinou sírovou okyslí na pH 5 a vyloučený olej se nechá stát, přičemž zkrystaluje. Získá se 25,9 g (70 %) ethyl-2-formyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)propionátu, tajícího při 91,5 až 94°. Vzorek produktu taje po překrystalování z ethanolu při 93 až 94°.

Příprava 6

Ethyl-3-(2-furyl)propionát se nechá při teplotě místnosti reagovat s 1,1 ekvivalentu mravenčanu ethylnatého a 1,0 ekvivalentu natriumhydridu v 1,2-dimethoxyethanu. V 75% výtěžku se získá olejovitý ethyl-2-formyl-3-(2-furyl)propionát.

Příprava 7

K 11 g sodíkového drátu v 500 ml etheru se za míchání při teplotě 0° přikape směs 100 g ethyl-3-(3-methoxyfenyl)propionátu a 37 g mravenčanu ethylnatého. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří k suchu, zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se extrahuje etherem, vodná fáze se kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 4 a znovu se extrahuje etherem. Odpařením etherového extraktu k suchu se získá 46,05 g ethyl-2-formyl-3-(3-methoxyfenyl)propionátu.

Příprava 8

Ethyl-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionát se nechá reagovat s mravenčanem ethylnatým a natriumhydridem v 1,2-dimethoxyethanu. Ve výtěžku 44 % se získá surový ethyl-2-formyl-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionát.

Příprava 9

2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-karboxaldehyd (teplota tání 41 až 43°, připraven re-

akcí 3,4-dihydroxybenzaldehydu s dimethylesterem ethandisulfonové kyseliny a hydroxidem draselným se kondenzuje s monoethylmalonátem v pyridinu, v přítomnosti piperidinu jako katalyzátoru. Získá se ethyl-3-[6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl)]akrylát, tající při 49 až 53°, který se redukuje vodíkem v přítomnosti paládia na uhlí a vzniklý produkt se podrobí reakci s mravenčanem ethylnatým a natriumhydridem v 1,2-dimethoxyethanu. Získá se olejovitý ethyl-2-formyl-3-[6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl)]propionát.

Příprava 10

K suspenzi 4,43 g natriumhydridu (57% disperze v oleji) v 1,2-dimethoxyethanu se za míchání při teplotě 5° přidá směs 18,01 g ethyl-3-(1-naftyl)propionátu a 8,88 g mravenčanu ethylnatého. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 5°, pak se nechá ohřát na teplotu místnosti, přidá se k ní 300 ml vody, směs se extrahuje chloroformem, vodná fáze se kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 4 a extrahuje se etherem. Odpařením etherových extraktů se získá 16,05 g olejovitého ethyl-2-formyl-3-(1-naftyl)propionátu.

Příklad 1

1,15 g sodíku se rozpustí v 50 ml methanolu a k ochlazenému roztoku se přidá 4,7 g nitroguanidinu. Směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní po částech přidá 9,3 g ethyl-2-formyl-3-(3-pyridyl)propionátu, výsledná směs se 45 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Ke zbytku se přidá voda, směs se extrahuje chloroformem, zbylá vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 5, vysrážený pevný produkt se odfiltruje a po promytí se vysuší. Ve výtěžku 38 % se získá 2-nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon, tající při 214,5 až 216°.

Příklad 2

K roztoku methoxidu sodného (připraven z 0,161 g sodíku) ve 20 ml methanolu se za míchání přidá roztok 1,55 g ethyl-2-formyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionátu ve 20 ml methanolu, pak se přidá 0,73 g vysušeného nitroguanidinu, výsledná směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v 50 ml vody, roztok se extrahuje chloroformem a vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 5. Vysrážený pevný produkt se odfiltruje a po překrystalování ze směsi methanolu a kyseliny octové poskytne 0,5 g (27 %) 2-nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu, tajícího za rozkladu při 215 až 216°.

Příklad 3

K roztoku methoxidu sodného (připraven z 1,45 g sodíku) v 65 ml suchého methanolu se přidá 6,05 g nitroguanidinu, směs se 0,75 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá 14,3 g ethyl-3-(5,6-dimethyl-3-pyridyl)-2-formylpropionátu, výsledná směs se 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Ke zbytku se přidá 40 ml vody a směs se extrahuje chloroformem. Vodná fáze se kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 6, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi dimethylformamidu a ethanolu. Získá se 5-(5,6-dimethyl-3-pyridylmethyl)-2-nitroamino-4-pyrimidon, tající při 212 až 213°.

Příklad 4

Za použití postupu popsaného v příkladu 3 se nechá nitroguanidin reagovat s ethoxidem sodným a ethyl-3-(4-methoxy-2-pyridyl)propionátem. Získá se 2-nitroamino-5-(4-methoxy-3-pyridylmethyl)pyrimidon, tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a kyseliny octové za rozkladu při 196 až 198°.

Příklad 5

K roztoku methoxidu sodného (připraven z 1,15 g sodíku) v 50 ml methanolu se přidá 4,7 g nitroguanidinu, směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá 10,7 g ethyl-2-formyl-3-(6-methoxy-3-pyridyl)propionátu, výsledná směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se extrahuje chloroformem. Zbylý vodný roztok se kyselinou octovou okyselí na pH 5 a vyloučený pevný produkt se odfiltruje. Získá se 2-nitroamino-5-(6-methoxy-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 183,5 až 186°.

Příklad 6

Za použití analogického postupu jako v příkladu 5 se reakcí nitroguanidinu, methoxidu sodného a ethyl-2-formyl-3-(2-methoxy-4-pyridyl)propionátu získá 2-nitroamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon, tající po krystalizaci z vodné kyseliny octové při 194 až 195,5°.

Příklad 7

Ke směsi 12,69 g (0,122 mol) nitroguanidinu a methoxidu sodného (připraven z 3,09 g (0,134 mol) sodíku) v methanolu se přidá 24,0 g (0,122 mol) ethyl-2-formyl-3-(2-furyl)propionátu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se kyseli-

nou octovou okyselí na pH 4 a vyloučený pevný materiál se odfiltruje. Získá se 17,1 g (59 %) 2-nitroamino-5-(2-furylmethyl)-4-pyrimidonu. Vzorek tohoto produktu taje po překrystalování nejprve ze směsi methanolu a kyseliny octové a potom z kyseliny octové při 183 až 184°.

Příklad 8

Ke směsi methoxidu sodného (připraven z 1,15 g sodíku) a 5,5 g nitroguanidinu (25% vlhkost) ve 250 ml methanolu se za míchání a varu přikape 10 g ethyl-2-formyl-3-(3-methoxyfenyl)propionátu, výsledná směs se 20 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve 100 ml vody, roztok se extrahuje etherem a vodná fáze se okyselí na pH 4. Vyloučený pevný produkt se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 3,41 g (29 proc.) 2-nitroamino-5-(3-methoxybenzyl)-4-pyrimidonu tajícího při 178 až 179°.

Příklad 9

7,41 g surového ethyl-2-formyl-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)propionátu se nechá 40 hodin reagovat s 2,62 g nitroguanidinu a methoxidem sodným v methanolu vroucím pod zpětným chladičem. Ve výtěžku 13 % se získá 2-nitroamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-pyrimidon.

Příklad 10

K methoxidu sodnému v methanolu (připravenému z 0,689 g sodíku a 50 ml methanolu) se přidá roztok 7,5 g ethyl-2-formyl-3-[5-(1,3-benzodioxolyl)]propionátu ve 20 ml methanolu, pak se za míchání přidá 3,12 g nitroguanidinu, reakční směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 200 ml vody, roztok se extrahuje chloro-

formem, zbylá vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 5 a vysrážený bílý pevný produkt se odfiltruje. Získá se 4,08 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu o teplotě tání 200 až 202°. Vzorek produktu taje po překrystalování z vodné kyseliny octové při 201,5 až 202,5°.

Příklad 11

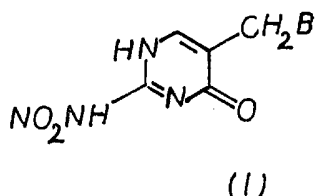
K methoxidu sodnému (připraven z 2,76 g sodíku) ve 100 ml methanolu se přidá 11,10 g nitroguanidinu, směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá 21,45 g ethyl-2-formyl-3-[6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl)]propionátu, výsledná směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě, roztok se extrahuje chloroformem, zbylá vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 5 a vyloučená pevná sraženina se odfiltruje. Získá se 14,2 g (58 %) 2-nitroamino-5-[6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl)methyl]-4-pyrimidonu o teplotě tání 194 až 197°. Vzorek produktu taje po překrystalování z kyseliny octové při 207 až 209°.

Příklad 12

K roztoku methoxidu sodného (připraven z 2,22 g sodíku) ve 100 ml methanolu se přidá 9,10 g nitroguanidinu, směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přidá se k ní 16,05 g ethyl-2-formyl-3-(1-naftyl)propionátu, výsledná směs se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se vnese do vody, směs se extrahuje chloroformem, zbylá vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 4 a vysrážený pevný produkt se překrystaluje z kyseliny octové. Získá se 2-nitroamino-5-(1-naftylmethyl)-4-pyrimidon, tající při 226 až 227°.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

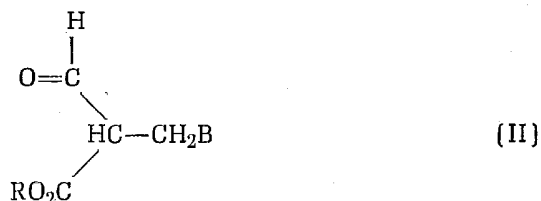
1. Způsob výroby 2-nitroaminopyrimidonů obecného vzorce I,



ve kterém

B znamená pyridylový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, furylový zbytek, naftyllový zbytek, 6-(2,3-dihydroxy-1,4-benzodioxinyl) zbytek, 5-

-(1,3-benzodioxolyl) zbytek nebo fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jednou nebo několika alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se β-oxoester obecného vzorce II,



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s nitroguanidinem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti báze.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se

tím, že se reakce provádí v přítomnosti hydroxidu sodného, ethoxidu sodného nebo methoxidu sodného.