



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212718
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 23 06 80
(21) (PV 4427-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 06 79
(P-1532/79) Jugoslávie
(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 07 84

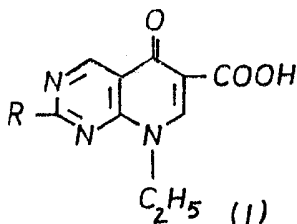
(72) Autor vynálezu ANTONČIČ LJUBO dipl. ing., URBANC MILKA, LJUBLJANA (Jugoslávie)

(73) Majitel patentu LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, N. SOL. O., LJUBLJANA (Jugoslávie)

(54) Způsob výroby kyselin 8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido(2,3-D)-pyrimidin-6-karboxylových

1

Vynález se týká způsobu výroby kyselin 8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido(2,3-D)-pyrimidin-6-karboxylových obecného vzorce I,



kde

R znamená pyrrolidinový nebo piperazinový zbytek.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená pyrrolidinový zbytek, to jest kyselina 8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-2-pyrrolidinopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-karboxylová, byla poprvé popsána v britském patentovém spisu č. 1 129 358 jako antibakteriální prostředek proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, zejména typu Shigella, Salmonella a Klebsiella. Později byla tato sloučenina označována jako kyselina pyromidinová.

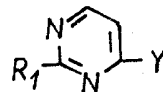
Sloučenina obecného vzorce I, v němž R

2

znamená piperazinový zbytek, to jest kyselina 8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-2-piperazinopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-karboxylová byla popsána v DOS 2 338 325 a 2 341 146. Později byla tato sloučenina označována jako kyselina pipemidinová, tato látka má ještě lepší antibakteriální vlastnosti než kyselina pyromidinová, zejména proti Pseudomonas aeruginosa nebo Mycobacterium tuberculosis. V současné době se užívá jako účinná složka antiseptik močových cest.

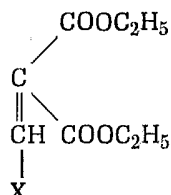
Ve svrchu uvedené patentové literatuře je popsán také způsob výroby kyseliny pyromidinové a pipemidinové.

V případě známého postupu se uvádí v reakci pyrimidinový derivát obecného vzorce 1



(1)

s derivátem kyseliny methylenmalonové obecného vzorce 2,



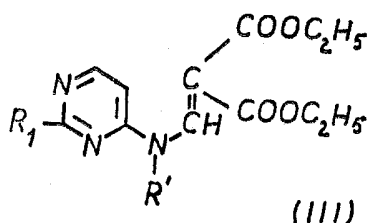
kde

Y znamená skupinu obecného vzorce NHR', kde

R' znamená atom vodíku nebo ethyl, v případě, že X znamená ethoxyskupinu, nebo atom halogenu v případě, že X znamená skupinu NHR', v níž R' znamená ethyl,

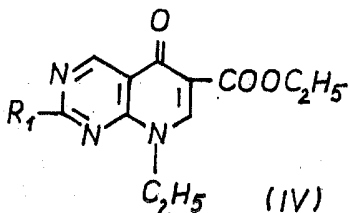
R¹ znamená nižší alkyl, nižší alkoxykupinu nebo nižší alkylthioskupinu.

Získané sloučeniny obecného vzorce 3,



kde

R' a R₁ mají svrchu uvedený význam, se cyklizují na sloučeniny obecného vzorce 4,



kde

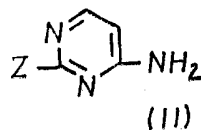
R₁ má svrchu uvedený význam, zahrátím, a popřípadě se N-ethylují v případě, že R' znamená atom vodíku.

Pak se ve sloučenině obecného vzorce 4 zavádí v poloze R₁ pyrrolidonový nebo piperazinový zbytek, a to obvykle tak, že se sloučenina, v níž R₁ znamená methylthioskupinu, uvádí v reakci s pyrrolidinem v ethanolu nebo s piperazinhexahydrátem v dimethylsulfoxidu a pak se hydrolyzuje na sloučeninu obecného vzorce I. Celkový zbytek je přibližně 16 % teoretického množství.

V uvedené literatuře se také udává, že je možno pyrrolidinový nebo piperazinový zbytek zavádět stejným způsobem také do sloučeniny obecného vzorce 1, avšak při pokusech o jeho zavedení bylo zjištěno, že k reakci sloučenin obecného vzorce 1 s pyrrolidonem nebo piperazinem prakticky

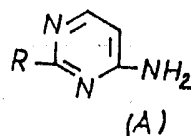
nedochází, a že uvedený způsob prakticky není proveditelný.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že je možno sloučeninu obecného vzorce I získat tak, že se kondenzuje 4-aminopyrimidinový derivát obecného vzorce II,



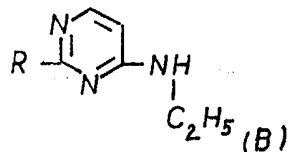
kde

Z znamená methylsulfonylový nebo methylsulfinylový zbytek, s piperazinem nebo pyrrolidinem na sloučeninu obecného vzorce A,



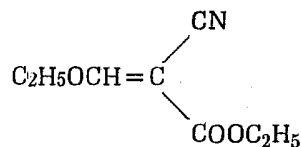
kde

R má svrchu uvedený význam, tato sloučenina se ethyluje na sloučeninu obecného vzorce B,

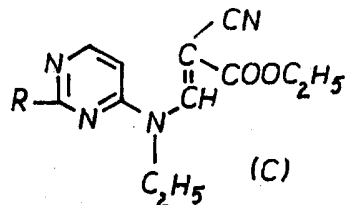


kde

R má svrchu uvedený význam, tato látka se kondenzuje s ethylethoxymethylenkanoacetátem vzorce



na sloučeninu obecného vzorce C,



kde

R má svrchu uvedený význam, a tato látka se hydrolyzuje za případné přítomnosti rozpouštědla v alkalickém prostředí po předchozí cyklizaci.

Ve srovnání se známými postupy je mož-

no při provádění způsobu podle vynálezu dosáhnout vysokých výtěžků.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a je možno je získat částečnou ($Z = \text{methylsulfinyl}$) nebo úplnou ($Z = \text{methylsulfonyl}$) oxidací 2-methylthio-4-aminopyrimidinu podle publikace Wheeler, Bristol — Am. Chem. Jour. **33**, 447 (1905), například působením peroxidu vodíku v kyselině octové.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s piperazinem nebo pyrrolidonem probíhá snadno a s dobrým výtěžkem. Reakce se provádí ve vysokovroucích organických rozpouštědlech, například dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu, s výhodou v dimethylsulfoxidu při teplotě 100 až 150 °C, s výhodou 140 °C.

Ethylace se provádí například působením diethylsulfátu nebo s výhodou ethyljodidu za přítomnosti svrchu uvedených rozpouštědel při teplotě 80 až 120 °C, s výhodou 110 až 115 °C.

Kondenzace s ethylethoxymethylenkyanoacetátem se provádí v rozpouštědle, například v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo toluenu při teplotě 100 až 140 stupňů Celsia, s výhodou 120 °C.

Při použití ethylethoxymethylenkyanoacetátu jako kondenzačního činidla je možno získat vysoké výtěžky, vyšší než při známé kondenzaci prováděné působením derivátu kyseliny methylenmalonové.

Cyklizace teplem se provádí za případné přítomnosti rozpouštědla, například ethylpolysulfátu, polyfosforečné kyseliny nebo difenyletheru při teplotě 80 až 180 °C, s výhodou 160 °C.

Hydrolýza se provádí v alkalickém prostředí, například za přítomnosti hydroxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin při teplotě místnosti až teplotě 100 °C.

Jednotlivé meziprodukty je možno izolovat nebo je možno užít je ve výsledné reakční směsi bez předchozí izolace.

Vynález bude osvětlen následujícím příkladem.

Příklad

a) 2-Piperazino-4-aminopyrimidin

Směs 3,14 g 2-methylsulfinyl-4-aminopyrimidinu, 6,88 g piperazinu a 12,5 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá 3 hodiny za stálého míchání na teplotu 140 °C. Pak se reakční směs odpaří dosucha a odparek se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se ve výtěžku 78 % teoretického množství získá 3,79 g 2-piperazino-4-aminopyrimidinu o teplotě tání 202 až 210 °C.

b) 2-Piperazino-4-(N-ethylaminopyrimidin)

1,79 g 2-piperazino-4-aminopyrimidin se rozpustí ve směsi 3,65 ml 20% vodného

roztoku uhličitanu draselného a 20 ml dimethylformamidu a pak se smísí za míchání při teplotě místnosti s 0,54 g ethyljodidu. Pak se reakční směs 2 hodiny zahřívá na teplotu 100 až 115 °C. Po skončení zahřívání se rozpouštědlo odpaří, odparek se smísí s vodou a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se odpaří dosucha a odparek se nechá překrystalovat z isopropanolu, čímž se ve výtěžku 87 % teoretického množství získá 1,8 g 2-piperazino-4-(N-ethylaminopyrimidin) o teplotě tání 151 až 155 °C.

c) Ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylenkyanoacetát

2,07 g 2-piperidino-4-(N-ethylaminopyrimidinu) a 1,6 g ethylethoxymethylenkyanoacetátu se rozpustí v 8,5 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny za stálého míchání na teplotu 120 °C. Po zchlazení reakční směsi přes noc se vyloučí světle žlutá sraženina, která se nechá překrystalovat z isopropanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 76 % teoretického množství získá 2,52 g ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylenkyanoacetátu o teplotě tání 130 až 134 °C.

d) Kyselina 5,8-dihydro-8-ethyl-2-piperazino-5-oxopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-karboxylová

3,3 g ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylenkyanoacetátu a 15 g ethylpolyfosfátu se zahřívá 2,5 hodiny za stálého míchání na teplotu 150 až 160 °C. Po skončení zahřívání se reakční směs zchladí a vlije na 40 g ledu. Pak se směs neutralizuje hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se odpaří dosucha a odparek se smísí s 20 ml 15% roztoku hydroxidu sodného. Pak se reakční směs zahřívá 1 hodinu na teplotu 100 °C a po zchlazení se neutralizuje kyselinou octovou. Sraženina se odfiltruje a nechá překrystalovat ze směsi dimethylformamidu a ethanolu v poměru 1 : 1. Tímto způsobem se ve výtěžku 60 proc. teoretického množství získá 1,8 g kyseliny 5,8-dihydro-8-ethyl-2-piperazino-5-oxopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-karboxylové o teplotě tání 253 až 258 °C.

Celkový výtěžek je 26 % teoretického množství.

V případě, že se místo piperazinu užije pyrrolidin, postupuje se analogickým způsobem a dosáhne se obdobných výsledků.

Výroba výchozí látky

2,82 g (0,02 molu) 2-methylthio-4-aminopyrimidinu ve 26,3 ml kyseliny octové se smísí s 13,9 g anhydridu kyseliny octové a za intenzivního míchání se přidá při teplotě

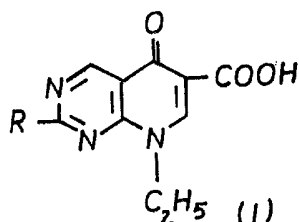
tě místnosti směs 6,7 g [0,06 molu] 30% peroxidu vodíku a 9,07 g anhydridu kyseliny octové. Pak se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří dosucha a odparek se neutralizuje 21% roztokem amoniaku. Neutralizovaná směs se extrahuje chloroformem, načež se rozpouštědlo odpaří a odparek se nechá pře-

krystalovat z ethanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 85 % teoretického množství získá 2,7 g 2-methylsulfinyl-4-aminopyrimidinu o teplotě tání 188 až 194 °C.

Obdobným způsobem je možno získat také 2-methylsulfonyl-4-aminopyrimidin, s tím rozdílem, že je zapotřebí užít většího množství peroxidu vodíku.

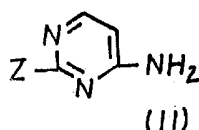
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kyselin 8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-karboxylových obecného vzorce I,



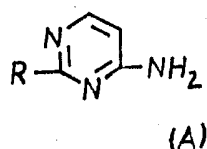
kde

R znamená pyrrolidinový nebo piperazinový zbytek, vyznačující se tím, že se kondenzuje 4-aminopyrimidinový derivát obecného vzorce II,



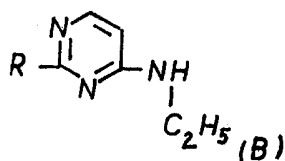
kde

Z znamená methylsulfonylový nebo methylsulfinylový zbytek, s piperazinem nebo pyrrolidinem na sloučeninu obecného vzorce A,



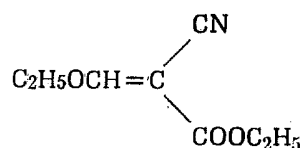
kde

R má svrchu uvedený význam, tato sloučenina se ethyluje na sloučeninu obecného vzorce B,

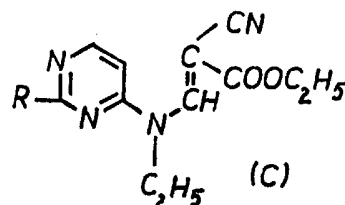


kde

R má svrchu uvedený význam, tato látka se kondenzuje s ethylethoxymethylenkanoacetátem vzorce



na sloučeninu obecného vzorce C,



kde

R má svrchu uvedený význam, tato látka se cyklizuje za přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla a pak se hydrolyzuje v alkalickém prostředí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce na sloučeninu A provádí ve vysokovroucím organickém rozpouštědle při teplotě 100 až 150 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce A ethyluje působením ethyljodidu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzace na sloučeninu C provádí v organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylsulfoxidu, při teplotě 100 až 140 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí v ethylfosfátu při teplotě 150 až 180 °C a hydrolyza se provádí při teplotě místnosti až při teplotě 100 °C.