



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

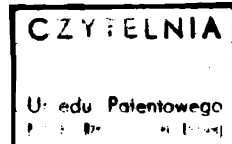
Int. Cl.² C07D 513/04

Zgłoszono: 01.03.79 (P. 213868)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 28.01.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1982



Twórca wynalazku: Zdzisław Machoń

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidyny o wzorze 1. Związek ten jest półproduktem do syntezy 5-aminopodstawionych pochodnych izotiazolopirymidyny I, wykazujących silne właściwości hamujące rozwój przeszczepialnych nowotworów.

Znany sposób wytwarzania 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidyny polega na ogrzewaniu estru etylowego kwasu 3-metylo-5-karbofenoksyaminoizotiazolo-4-karboksylowego z hydrazyną, co prowadzi do przejścia w ester etylowy kwasu 3-metylo-5-semikarbazidoizotiazolo-4-karboksylowego. Produkt ten ogrzewany z roztworem wodorotlenku sodowego cyklizuje się dając 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidynę.

Sposób ten jest niedogodny głównie ze względu na kłopotliwe wytwarzanie chlorku fenoksykarboksylowego, który otrzymuje się w reakcji fosgeny z fenolem, co wymaga nadzwyczajnych środków ostrożności, ze względu na toksyczność fosgeny. Chlorek fenoksykarboksylowy jest podstawowym produktem do wytwarzania związku wyjściowego czyli estru etylowego kwasu 3-metylo-5-karbofenoksyaminoizotiazolo-4-karboksylowego.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidyny o wzorze 1, w którym powstały półprodukt w postaci estru etylowego kwasu 3-metylo-5-semikarbazidoizotiazolo-4-karboksylowego o wzorze 2 poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie z wodnym roztworem wodorotlenku sodo-

2

wego lub potasowego. Istota wynalazku polega na tym, że ester etylowy kwasu 3-metylo-5-karboetyksyaminizotiazolo-4-karboksylowego poddaje się działaniu 80% roztworu hydrazyny w środowisku alkoholu alifatycznego.

W sposobie według wynalazku dochodzi się do tego samego półproduktu, co w znanym sposobie, stosując inny produkt wyjściowy, który powstaje z półproduktów chloromrówczanu metylowego lub etylowego. Unika się dzięki temu używania chlorku fenoksykarboksylowego i eliminuje konieczność stosowania fosgeny, co całkowicie likwiduje zagrożenie dla zdrowia i życia ludzkiego.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania. Realizacja sposobu przebiega w dwóch etapach.

Etap I. 13 g estru etylowego kwasu 3-metylo-5-karboetyksyaminizotiazolo-4-karboksylowego i 32,5 g 80% wodnego roztworu hydrazyny w 100 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 50–55°C w ciągu 1,5 godziny. Następnie mieszaninę zostawia się na 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odsadza się wydzielony produkt. Otrzymuje się 7 g estru etylowego kwasu 3-metylo-5-semikarbazidoizotiazolo-4-karboksylowego o temperaturze topnienia 237–240°C.

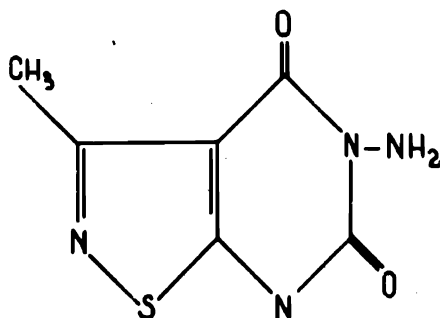
Etap II. 10 g estru etylowego kwasu 3-metylo-5-semikarbazidoizotiazolo-4-karboksylowego w 100 ml 5% roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się we wrzeniu w ciągu 5 minut pod chłodnicą zwrotną. Następ-

nie roztwór ochładza się, sączy i zakwasza 5% kwasem solnym do pH=4. Wydzielony osad odsącza się uzyskując gotowy produkt, to jest 3-metylo-5- aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidynę, w ilości 7 g, o temperaturze topnienia 283-285°C, a z wydajnością 88% wydajności teoretycznej.

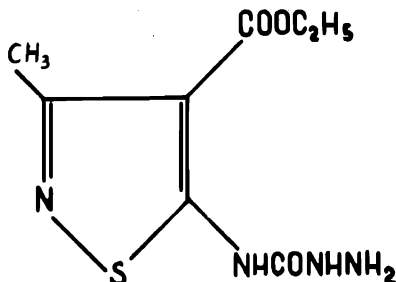
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 3-metylo-5-aminoizotiazolo-(5,4-d)-pirymidyny o wzorze 1, w którym powstały półp-

roduct w postaci estru etylowego kwasu 3-metylo-5-semikarbazidoizotiazolo-4- karboksylowego o wzorze 2 poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie z wodnym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego. **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu 3-metylo-5-karboetoksyaminoizotiazolo -4-karboksylowy poddaje się działaniu 80% roztworu hydrazyny w środowisku alkoholu alifatycznego.



Wzór 1



Wzór 2