



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.IX.1963 (P 102 646))

Pierwszeństwo: 29.IX.1962 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 25.I.1967

Kl. 12 p, 7/10

MKP C 07 d 99/04

UKD

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden Drezno (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

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

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nieznanых dotychczas pochodnych 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwuzyny o 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_3 i (albo) R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, arylowe lub aralkilowe, ewentualnie podstawione chlorowcem, grupą hydroksylową lub trzeciorzędową grupą aminową, przy czym reszta alkilowa trzeciorzędowej grupy aminowej może tworzyć pierścień heterocykliczny zawierający heteroatom. 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwuzyny o powyższej strukturze dotychczas nie były opisywane. Powstają one przez przegrupowanie pierwotnie powstałych tlenków 7-N-pseudoksantyny (tlenki 7-N-8H-ksantyny), przy czym przegrupowanie to zachodzi samorzutnie w temperaturze pokojowej, a jeszcze łatwiej w podwyższonej.

O niektórych 7-N-tlenkach pochodnych puryny wspomina O. M. Timis i inni w „Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Purins”, J. i A. Churchill Ltd, Londyn 1957, str. 139. Wytwarzanie takich tlenków następuje z 2,4,6-trójamino-5-nitrozopirymidyny przez reakcję z aromatyczną azometyną. Dalej M. A. Stevens i inni w J. Am. Soc. 80, 2755 (1958) wymieniają różne 1 lub 3-N-tlenki pochodnych puryny, zwłaszcza adeniny, które można otrzymać przez utlenianie mieszaniny kwasu octowego i H_2O_2 odpowiednich

2

pochodnych puryny. Niezależnie od tego niezbędne jest dodatkowe wyjaśnienie położenia N-tlenku, ponieważ zasadniczo przy reakcji utleniania mogą powstawać 1-, 3-, 7 lub 9-N-tlenki. Większość pochodnych puryny, jak na przykład hypoksantyna, guanina itd. nie dają się utleniać w ten sposób. (E. C. Taylor i inni, J. Org. Chem. 24, 2019 (1959).

Stwierdzono, że pochodne oksadwuzyny o wzorze 1 można otrzymywać przez cyklizację pochodnych 4-amino-5-nitrozouracylu o wzorze 2, w którym R_1 — R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności środka utleniającego jak HNO_2 lub estru kwasu azotowego, takiego jak azotyn izoamylowy do 7-N-tlenków pseudoksantyn, które przegrupowują się samorzutnie do 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwuzyn.

Przebieg reakcji przedstawia na rysunku schemat 3. Warunkiem opisanego w tym wynalazku zamknięcia pierścienia do 3H-pirydino-[5,4-c]-1,2,5-oksadwuzyny jest obecność grupy OH w położeniu alfa w stosunku do grupy 4-aminowej.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodną 4-aminouracylu o wzorze 9, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, nitrozuje się w alkoholu nadmiarem azotynu i bez wyosobniania powstałego najpierw jako produkt pośredni związku 5-nitrozowego ogrzewa się mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną do zaniku brązowych tlenków azotu. Okres ogrzewania wynosi na ogół 30—60 minut, Częściowe powsta-

wanie 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny następuje już w temperaturze pokojowej, jeśli pochodnej 5-nitrozowej nie usuwa się z roztworu nitrozującego, jest ona wskutek tego poddawana działaniu HNO_2 . Różnice w szybkości zachodzenia reakcji zależą od podstawników R_1 — R_4 . Na ogół reakcja przebiega wolniej jeśli $R_2 = \text{H}$, względnie $R_1 = R_2 = \text{H}$.

Przy nitrozowaniu na przykład 1,3-dwumetylo-4-sek.amylo-aminouracylu o wzorze 4, powstający na początku związek 5-nitrozowy po kilku minutach odbarwia się przechodząc w odpowiedni 7-N-tlenek metylo-izopropilo-pseudoteofiliny, który samorzutnie przegrupowuje się do 5,6,7,8-czterowodoro-3-izopropilo-3,5,7-trójmetylo-6,8-dwuketo-3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny.

Ten sposób postępowania wykazuje szczególnie wyraźnie bezpośrednie wytwarzanie wyżej opisanej pochodnej 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny przez jednostopniową reakcję z odpowiedniej pochodnej 4-aminouracylu. Reakcję przedstawia na rysunku schemat 5.

W niektórych przypadkach można wyodrębnić przy utlenieniu związku 5-nitrozowego powstający jako produkt pośredni tlenek 7-N-pseudoksantyny. Tak więc, na przykład przez krótkie ogrzewanie (około 10—15 minut) 1,3-dwumetylo-4-cykloheksyloamino-5-nitrozouracylu w alkoholu z azotynem izoamylovym otrzymuje się odpowiedni 7-N-tlenek 1,3-dwumetylo-8,8-pięciometyleno-pseudoksantyny; który po wyosobnieniu przez ogrzewanie lub już w temperaturze pokojowej przegrupowuje się do odpowiedniej pochodnej oksadwiazyny. Proces ten przedstawiony jest na rysunku jako schemat 6.

Wydzielenie 7-N-tlenku pseudoksantyny wyjaśnia przebieg reakcji i wyraźnie wskazuje, że znajdujący się przy azocie atom tlenu pochodzi od grupy nitrozowej.

Możliwe jest również, jeśli nie występuje szybko tworzenie się 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny, wyosobnienie pochodnej 5-nitrozowej i następnie przez ogrzewanie, na przykład w alkoholu lub butanolu z azotynem izoamylovym przeprowadzenie jej do 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny.

Produkty wyjściowe wytwarza się znanymi metodami przez reakcję 1,3-podstawionego 4-chlorouracylu z odpowiednimi aminami o wzorze 7, w którym R_2 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie. (W. Pfeleiderer i K. H. Schündehütte, A. 612, 158 (1958) i następnie nitrozowanie. Potrzebne 4-chlorouracyły są łatwo dostępne i można je otrzymywać w jednostopniowej reakcji. (G. Strauss, A. 638, 205 (1960).

Inna z tych metod polega na transaminowaniu 1,3-podstawionego 4-aminouracylu odpowiednimi chlorowodorami amin o wzorze 8, w którym R_1 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, [(C. W. Whitehead i J. J. Traverso, J. Am. Chem. Soc. 82, 3971 (1960)] i następnie nitrozowanie.

Nitrozowanie prowadzi się w znany sposób, na przykład w wodzie przy użyciu NaNO_2 i HCl albo alkoholu za pomocą azotynu izoamylovego. Jeśli

5-nitrozowych pochodnych nie wyosabnia się, to korzystnie nitrozowanie prowadzi się za pomocą azotynu izoamylovego w środowisku z alkoholu.

Budowę związków otrzymywanych sposobem, według wynalazku ustalono za pomocą analizy elementarnej, widma promieni ultrafioletowych i podczerwonych i widma rezonansu jądrowego, ponieważ przebieg reakcji nie był do przewidzenia i mogło się okazać, że zachodzą inne reakcje.

Nowe 3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny znajdują zastosowanie jako środki lecznicze.

Przykład I. 5 g 1,3-dwumetylo-4-cykloheksyloaminouracylu rozpuszcza się w 50 ml alkoholu i nitrozuje za pomocą 10 ml azotynu izoamylovego. W celu przyspieszenia reakcji dodaje się 7 kropli HCl w etanolu. Na koniec mieszaninę nitrozującą ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, przy czym po kilku minutach następuje odbarwienie ciemnoczerwonego roztworu. Po ostudzeniu otrzymuje się 4 g zielonkawych kryształów, które po przekrystalizowaniu z alkoholu wykazują temperaturę topnienia 152 — 154°C . Otrzymany produkt stanowi 5,6,7,8-czterowodoro-5,7 - dwumetylo-3,3-pięciometyleno -6,8-dwuketo-3H-pirymido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazynę o ciężarze cząsteczkowym: 264. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$;

z wylczenia:	znaleziono:
C — 54,5%	54,51%
H — 6,1%	6,13%
N — 21,2%	21,4%

Przykład II. 8 g 1,3-dwumetylo-4-cykloheksyloamino-5-nitrozouracylu 6 ml azotynu izoamylovego w 70 ml alkoholu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po kilku minutach występuje rozjaśnienie i odbarwienie czerwonego roztworu. Po ostudzeniu otrzymuje się 7 g zielonkawych kryształów 5,6,7,8-czterowodoro-5,7-dwumetylo-3,3-pięciometyleno-6,8-dwuketo-3H-pirymido-[5,4-c]-oksadwiazyny, którą w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z alkoholu. Temperatura topnienia 152 — 154°C .

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie I lub II, tylko ogrzewanie prowadzi się do odbarwienia fioletowego roztworu nitrozującego (10—15 minut). Po natychmiastowym ostudzeniu otrzymuje się z wydajnością około 50% białe kryształy o temperaturze topnienia 100 — 102°C , które w celu oczyszczenia ostrożnie przekrystalizowuje się w alkoholu. Temperatura topnienia 101 — 102°C (7-N-tlenek-8,8-pięciometylenopseudoteofiliny [7-N-tlenek 1,3-dwumetylo-8,8-pięciometyleno-8H-ksantyny]).

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

z wylczenia:	znaleziono:
C — 54,5%	54,65%
H — 6,11%	6,16%
N — 21,2%	21,58%

Przez półgodzinne ogrzewanie w alkoholu lub przez pozostawienie w temperaturze pokojowej następuje przegrupowanie i otrzymuje się zielonkawę kryształy 5,6,7,8-czterowodoro-5,7-dwume-

tylo-1,3-pięciometyleno-6,8-dwuketo-3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny, o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład IV. 6,5 g 1,3-dwumetylo-4-izopropylouracylu, o temperaturze topnienia 128—130°C (utworzonego przez nitrozowanie w wodzie roztworem NaNO_2 w lodowatym kwasie octowym), ogrzewa się jedną godzinę pod chłodnicą zwrotną w 50 ml alkoholu z 6 ml azotynu izonitrylowego i 3 kroplami etanowego HCl, przy czym po kilku minutach następuje rozjaśnienie i odbarwienie początkowo silnie czerwono-fioletowego roztworu. Po ostudzeniu wydziela się 5 g zielonkawych kryształów 5,6,7,8-czterowodoro-3,3,5,7-czterometylo-6,8 - dwuketo -3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny. Po przekrystalizowaniu z alkoholu produkt topnieje w temperaturze 181—183°C.

CieŜar cząsteczkowy: 224; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$.

C — z wyliczenia 48,2% znaleziono 48,32%

H — „ 5,4% „ 5,51%

N — „ 25,0% „ 25,19%

Przykład V. 8,7 g (0,05 mola) 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu z 6 g izopropylouminy w 50 ml alkoholu ogrzewa się 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną.

Po ostudzeniu mieszaninę nitrozuje się przez wkroplenie 20 ml azotynu izoamylowego i 5 kropli etanolowego HCl. Następne jednogodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną prowadzi do odbarwienia roztworu nitrozującego i po ostudzeniu wydziela się 8 g 5,6,7-czterowodoro-3,3,5,7-czterometylo-6,8-dwuketo - 3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny, która w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z alkoholu. Temperatura topnienia 181—182°C.

Przykład VI. 8,7 g (0,05 mola) 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu z 8 g 2-aminobutanu w 50 ml alkoholu ogrzewa się do wrzenia pół godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym podczas mieszania wkrapla się 20 ml azotynu izoamylowego i 5 kropli etanolowego HCl (czerwone zabarwienie) i ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną (odbarwienie). Po ostudzeniu odsącza się w ilości 10,5 g zielonkawe kryształy 3-etylo-5,6,7,8-czterowodoro-3,5,7-trójmetylo-6,8-dwuketo-3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny. Po przekrystalizowaniu z alkoholu temperatura topnienia wynosi 161,5—162,5°C.

CieŜar cząsteczkowy: 238; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$;

C — z wyliczenia 50,4% znaleziono 50,3%

H — „ 5,92% „ 5,92%

Przykład VII. 8,7 g (0,05 mola) 1,3-dwumetylo-4-chlorouracylu z 10 g 2-amino-3-metylobutanu w 20 ml butanolu w ciągu 1 godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu odsącza się od wydzielonego chlorowodoru i przesącza odprowadzając do sucha pod próżnią. Pozostały olej rozpuszcza się w 30 ml alkoholu i nitrozuje za pomocą 15 ml azotynu izoamylowego i 5 kropli etanolowego HCl (czerwono-fioletowe zabarwienie). Po półgodzinnym mieszanym w temperaturze pokojowej studzi się i odsącza prawie bezbarwne kryształy. Otrzymuje się 3,5 g 5,6,7,8-czterowodoro-3-izopropyl-3,5,7-trójmetylo-6,8-dwuketo-3H-

-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny. Przez zagęszczanie pod próżnią uzyskuje się dalsze 7 g. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się zielonkawe kryształy, o temperaturze topnienia 149—150°C.

CieŜar cząsteczkowy: 252; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$;

C — z wyliczenia 52,3% znaleziono 52,35%

H — „ 6,38% „ 6,48%

Przykład VIII. Postępuje się tak jak opisano w przykładzie VII, jednak po dodaniu HCl ogrzewa się 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu, z odbarwionego roztworu wydziela się 11 g 5,6,7,8-czterowodoro-3-izopropyl-3,5,7-trójmetylo-6,8-dwuketo - 3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się zielonkawe kryształy, o temperaturze topnienia 149—150°C.

Przykład IX. 13 g (0,05 mola) 1,3-dwu-n-butyl-4-chlorouracylu z 6 g izopropylouminy w 50 ml alkoholu ogrzewa się w ciągu dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną. Po dodaniu 20 ml azotynu izoamylowego i 5 kropli etanolowego HCl występuje fioletowe zabarwienie. Po jednogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną następuje odbarwienie roztworu. Po ostudzeniu zateŜa się roztwór pod próżnią i pozostawia w lodówce do krystalizacji. Otrzymuje się 9,5 g 5,7-dwu-n-butyl-5,6,7,8-czterowodoro-3,3-dwumetylo-6,8-dwuketo-3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny. Surowy produkt w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu/wody (1:1). Temperatura topnienia 102—104°C.

CieŜar cząsteczkowy: 308; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$;

C — z wyliczenia 58,3% znaleziono 58,38%

H — „ 7,85% „ 8,1%

N — „ 18,18% „ 17,86%

Przykład X. 1,7 g 1-metylo-4-cykloheksyloaminouracylu (utworzonego przez reakcję 1-metylo-4-chlorouracylu i cykloheksyloaminy, temperatura topnienia 310—312°C) rozpuszcza się w 50 ml butanolu i wkrapla 6 ml azotynu izoamylowego i 5 kropli butanolowego HCl (barwa pomarańczowo-czerwona). Po dodaniu dalszych 4 ml azotynu izoamylowego ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, przy czym powstała najpierw nitrozo-wa pochodna przechodzi do roztworu i roztwór rozjaśnia się (żółtawa barwa).

Po ostudzeniu odsącza się prawie bezbarwną substancję, którą w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z butanolu.

Wydajność: 1 g 5,6,7,8-czterowodoro-7-metylo-3,3-pięciometyleno-6,8-dwuketo-3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny, o temperaturze topnienia 271—273°C.

CieŜar cząsteczkowy: 250; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$;

C — z wyliczenia 52,2% znaleziono 53,0%

H — „ 5,64% „ 6,02%

N — „ 22,4% „ 22,3%

ZastrzeŜenia patentowe

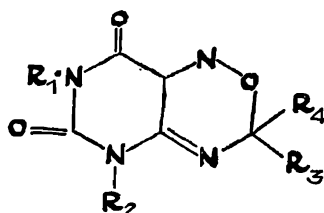
1. Sposób wytwarzania 3H-piryrido-[5,4-c]-1,2,5-oksadwiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i (albo) R_2 oznaczają wodór lub grupy alkiłowe, o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych,

zawierających ewentualnie heteroatom, zaś R_2 i (albo) R_4 oznaczają grupy alkilowe, cykloalkilowe, aryłowe lub aralkilowe, ewentualnie podstawione chlorowcem, grupę hydroksylową albo trzeciorzędową grupę aminową, przy czym reszty alkilowe mogą być zamknięte w pierścieniu, w którym ewentualnie występuje dalszy heteroatom, którym może być również atom azotu, **znamienny tym**, że pochodne 4-amino-5-nitrozouracylu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, cyklizuje się w obecności środka utleniającego, takiego jak HNO_2 lub estru kwasu azotawego, takiego

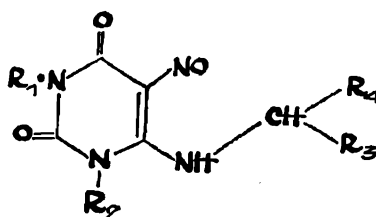
jak azotyn izoamylowy, do 7-N-tlenków pseudoksantyny, które ulegają samorzutnie przegrupowaniu do pożądanego produktu końcowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze.

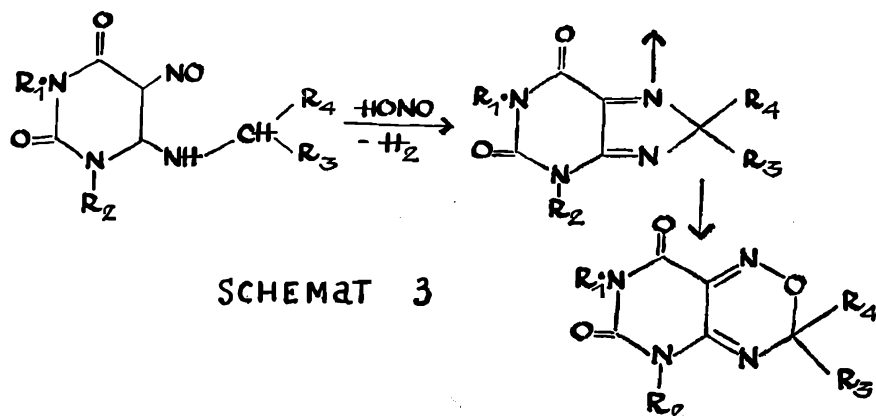
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 2, **znamienna tym**, że pochodną 4-aminouracylu o wzorze 9, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenia, poddaje się jednostopniowej reakcji ze środkiem utleniającym i nitrującym takim jak HNO_2 lub azotyn izoamylowy w nadmiarze.



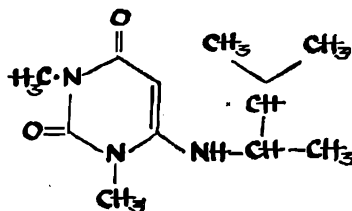
WZÓR 1



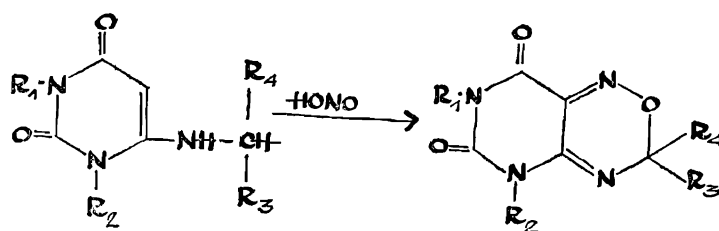
WZÓR 2



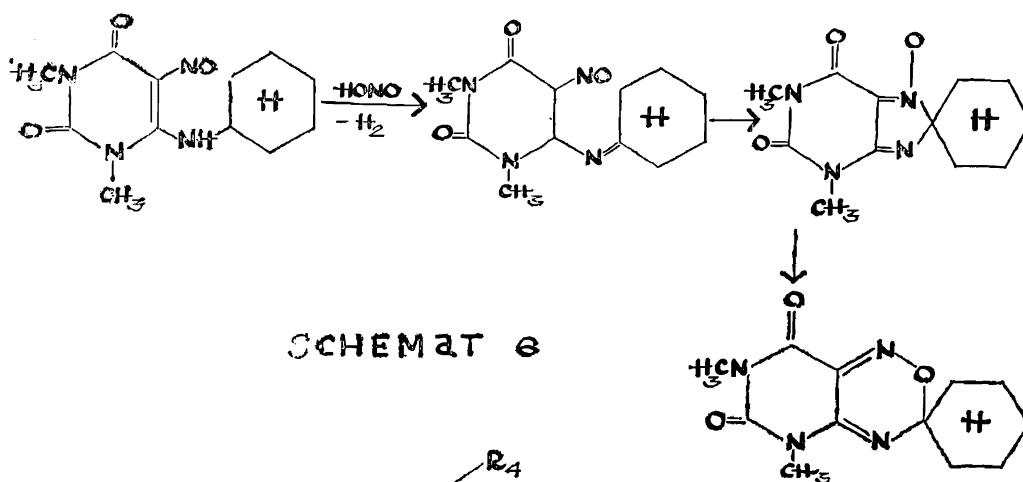
SCHEMAT 3



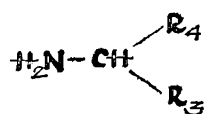
WZÓR 4



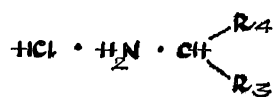
SCHEMAT 5



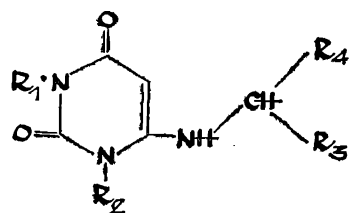
SCHEMAT 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9