

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENT-SCHRIFT 151 755

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

- | | | | | | |
|------|---------------------|------|----------|-------|---------------|
| (11) | 151 755 | (44) | 04.11.81 | 3(51) | C 07 D 471/04 |
| (21) | AP C 07 D / 222 180 | (22) | 26.06.80 | | |
| (31) | P 1532/79 | (32) | 27.06.79 | (33) | YU |

(71) siehe (72)

(72) Antoncic, Ljubo, Dipl.-Ing.; Urbanc, Milka, YU

(73) LEK, tovarna farmacevtskih in kemicnih izdelkov, n. sol. o.,
Ljubljana, YU

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
8-Ethyl-5-oxo-5,8-Dihydro-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäuren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,3-d)-pyrimidin-6-carbonsäuren mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere antibakteriellen Eigenschaften. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, das hohe Ausbeuten ergibt. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R einen Pyrrolidino- oder Piperazino-Rest bedeutet, in der Weise hergestellt, daß man ein 4-Aminopyrimidinderivat der allgemeinen Formel II, worin Z einen Methylsulfonyl- oder Methylsulfinylrest bedeutet, mit Piperazin oder Pyrrolidin zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (A) kondensiert, diese zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (B) ethyliert, diese mit Ethylethoxymethylencyanoacetat zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (C) kondensiert und diese in Ab- oder Anwesenheit eines Lösungsmittels cyclisiert und im alkalischen Medium hydrolysiert. Bezüglich der Formel II, (A), (B), (C) wird auf die Beschreibung verwiesen. - Formeln I, II, A bis C -

14 Seiten

222180 -1-

Berlin, den 14.11.1980

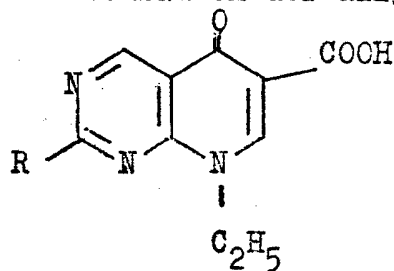
AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

Verfahren zur Herstellung von 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäuren der allgemeinen Formel I



worin R einen Pyrrolidino- oder Piperazino-Rest bedeutet. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische, insbesondere antibakterielle Eigenschaften. Sie werden angewandt als Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R einen Pyrrolidino-Rest bedeutet, d. h. 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-2-pyrrolidino-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäure, wurde zum ersten Mal in der GB-PS 1 129 358 als ein antibakterielles Mittel beschrieben, und zwar gegen gram-positive und gramnegative Bakterien, insbesondere gegen Shigella, Salmonella und Klebsiella. Später wurde diese Verbindung als "Pyromidinsäure" (generic name) bezeichnet.

222180 -2-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

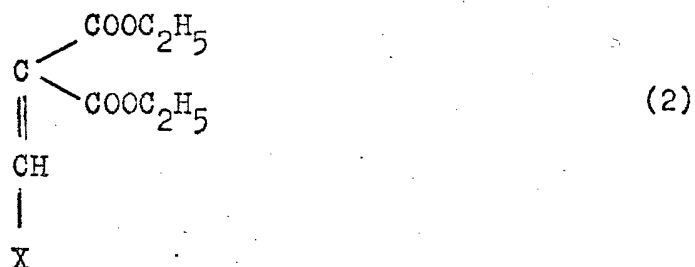
Die Verbindung der Formel I, worin R einen Piperazino-Rest bedeutet, d. h. 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-2-piperazino-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäure, wurde in den DE-OS 2 338 325 und 2 341 146 beschrieben. Später wurde diese Verbindung als "Pipemidinsäure" (generic name) bezeichnet und weist noch bessere antibakterielle Eigenschaften als Pyrimidinsäure auf, insbesondere gegen *Pseudomonas aeruginosa* oder *Mycobacterium tuberculosis*. Jetzt wird sie als eine aktive Komponente der Uroantiseptika verwendet.

In der oben zitierten Patentliteratur sind auch Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin- und Pipemidinsäure beschrieben.

Bei bekannten Verfahren wird ein Pyrimidin-Derivat der Formel



mit einem Methylenmalonsäurederivat



222180 -3-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

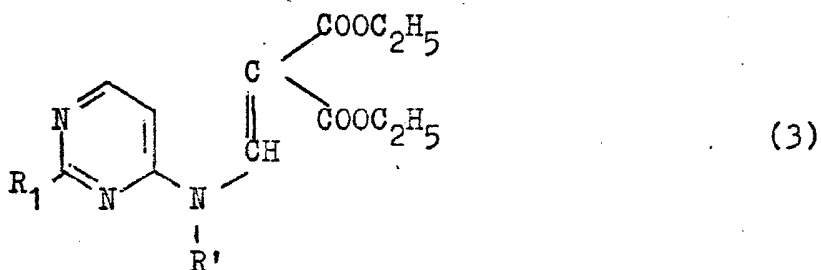
57 740 / 12

umgesetzt.

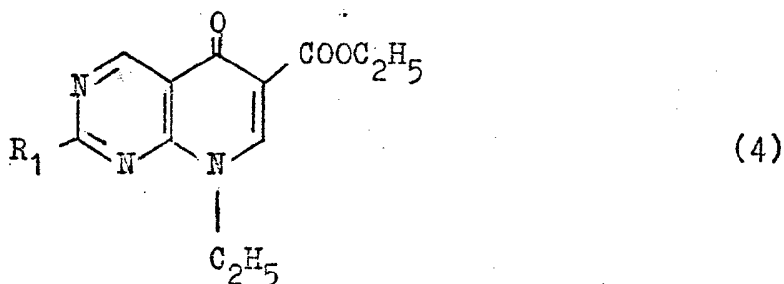
In den obigen Formel bedeutet Y eine NHR'-Gruppe (R' ist ein Wasserstoffatom oder Ethyl), wenn X eine Ethoxygruppe darstellt, bzw. bedeutet Y ein Halogenatom, wenn X für NHR' (R' ist Ethyl) steht.

Die angegebenen Bedeutungen für R₁ sind Niederalkyl, Niederalkoxy oder Niederalkylthio.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel



werden dann zu



mittels Erhitzen cyclisiert (und N-ethyliert, wenn R' ein Wasserstoffatom ist).

222180 -4-

14.11.1980

AP CO 7D/222 180

57 740 / 12

Dann wird in die Verbindung (4) an die Stellung des Restes R_1 ein Pyrrolidino- oder Piperazino-Rest eingeführt, indem man diese Verbindung, worin R_1 z. B. Methylthio bedeutet, mit Pyrrolidin in Ethanol bzw. mit Piperazin-hexahydrat in Dimethylsulfoxid umsetzt und zur Verbindung I hydrolysiert. Die Gesamtausbeute beträgt etwa 16 % d. Th.

In dieser Literatur ist auch angegeben, daß man den Pyrrolidino- und Piperazino-Rest auf dieselbe Weise wie oben angegeben schon in die Verbindung (1) einführen kann, jedoch wurde bei unseren Versuchen festgestellt, daß die Umsetzung der Verbindung (1) mit Pyrrolidin bzw. Piperazin praktisch nicht stattfindet und somit das Verfahren in dieser Reihenfolge nicht durchführbar ist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens, mit dem 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,6-d)-pyrimidin-6-carbonsäuren auf einfache und wirtschaftliche Weise in hoher Ausbeute hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Ausgangsverbindungen und Verfahrensschritte zur einfachen Herstellung von 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäuren aufzufinden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen

222180

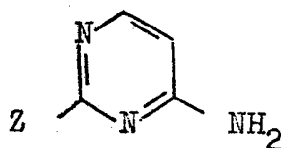
-5-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

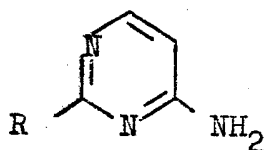
57 740 / 12

Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 4-Aminopyrimidinderivat der allgemeinen Formel II



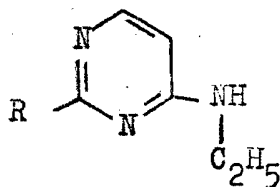
(II),

worin Z einen Methylsulfonyl- oder Methylsulfinylrest bedeutet, mit Piperazin oder Pyrrolidin zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (A)



(A),

worin R die oben angegebene Bedeutung hat, kondensiert, die Verbindung der allgemeinen Formel (A) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (B)



(B)

ethyliert,

welche man mit Ethylethoxymethylencyanoacetat der Formel

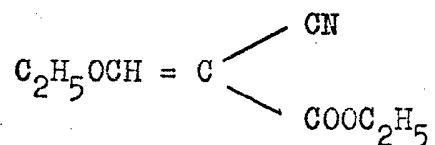
222180

-6-

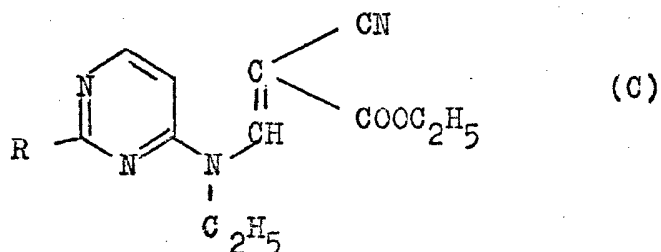
14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12



Zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (C)



kondensiert, diese in Ab- oder Anwesenheit eines Lösungsmittels cyclisiert und im alkalischen Medium hydrolysiert, im Vergleich mit den bekannten Verfahren besser verläuft und dadurch hohe Ausbeuten erzielt werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind neu und können durch partielle (Z = Methylsulfinyl) oder vollständige (Z = Methylsulfonyl) Oxydation von 2-Methylthio-4-aminopyrimidin [Wheeler, Bristol: Am. Chem. Jour., 33, 447 (1905)] , z. B. mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure, erhalten werden.

Die Umsetzung der Verbindung II mit Piperazin bzw. Pyrrolidin wird leicht und mit guten Ausbeuten durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt in organischen höhersiedenden Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen von 100 bis 150 °C, vorzugsweise 140 °C.

222180 -7-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

Die Ethylierung wird z. B. mit Diethylsulfat oder vorzugsweise Ethyljodid in Anwesenheit von oben angegebenen Lösungsmitteln bei Temperaturen von 80 bis 120 °C, vorzugsweise von 110 bis 115 °C, durchgeführt.

Mit Ethyl-ethoxymethylencyanoacetat kondensiert man in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Toluol, bei Temperaturen von 100 bis 140 °C, vorzugsweise 120 °C.

Bei Verwendung von Ethylethoxymethylencyanoacetat als Kondensationsmittel werden höhere Ausbeuten als bei bekannter Kondensation mit Methylmalonsäurederivat erzielt.

Die thermische Cyclisierung erfolgt in Ab- oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, wie Ethylpolysulphat, Polyphosphorsäure oder Diphenylether, bei Temperaturen von 80 bis 180 °C, vorzugsweise 160 °C.

Die Hydrolyse erfolgt im alkalischen Medium, z. B. in Anwesenheit von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden bzw. Erdalkalimetallsulfaten, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 100 °C.

Einzelne Zwischenverbindungen können isoliert oder hintereinander im Reaktionsgemisch ohne jeweilige Isolierung eingesetzt werden.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels erläutert, soll jedoch keinesfalls darauf eingeschränkt werden.

222180

-8-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

Beispiela) 2-Piperazino-5-aminopyrimidin

Ein Gemisch von 3,14 g 2-Methylsulfinyl-4-aminopyrimidin, 6,88 g Piperazin und 12,5 ml Dimethylsulfoxid wird 3 Stunden unter Rühren bei 140 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,79 g (78 % d. Th.) 2-Piperazino-4-aminopyrimidin, Smp. 202 bis 210 °C.

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

1,79 g 2-Piperazino-4-aminopyrimidin werden in einer Mischung aus 3,65 ml 20%iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung und 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,54 g Ethyljodid versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei einer Temperatur von 100 bis 115 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (87 % d. Th.) 2-Piperazino-4-(N-ethylamino-pyrimidin), Smp. 151 bis 155 °C.

c) Ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylen-cyanoacetat

2,07 g 2-Piperazino-4-(N-ethylaminopyrimidin) und 1,6 g

222180 -9-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

Ethylethoxymethylencyanoacetat werden in 8,5 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden unter Rühren bei 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches über Nacht fällt ein hellgelber Niederschlag aus, der aus Isopropanol umkristallisiert wird. Man erhält 2,52 g (76 % d. Th.) Ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylen-canoacetat, Smp. 130 bis 134 °C.

d) 5,8-Dihydro-8-ethyl-2-piperazino-5-oxopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäure

3,3 g Ethyl-N-(2-piperazino-4-pyrimidinyl)-N-ethylaminomethylencyanoacetat und 15 g Ethylpolyphosphat werden 2,5 Stunden unter Rühren bei 150 bis 160 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf 40 g Eis gegossen. Man neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat und extrahiert mit Chloroform. Die organische Schicht wird bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml 15%iger Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei 100 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit Essigsäure neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus einer Mischung von Dimethylformamid/Ethanol 1 : 1 umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (60 % d. Th.) 5,8-Dihydro-8-ethyl-2-piperazino-5-oxopyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäure, Smp. 253 bis 258 °C.

Die Gesamtausbeute beträgt 26 % d. Th.

222180 -10-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

Es wird auf analoge Weise gearbeitet, wenn Pyrrolidin statt Piperazin verwendet wird.

Herstellung der Ausgangsverbindung

2,82 g (0,02 Mol) 2-Methylthio-4-aminopyrimidin in 26,3 ml Essigsäure werden mit 13,9 g Essigsäureanhydrid versetzt und unter intensivem Rühren bei Raumtemperatur wird ein Gemisch von 6,7 g (0,06 Mol) 30%igem Wasserstoffperoxid und 9,07 g Essigsäureanhydrid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit einer 21%igen Ammoniak-Lösung neutralisiert. Das Neutralisat wird mit Chlorform extrahiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,7 g (85 % d. Th.) 2-Methylsulfinyl-4-aminopyrimidin, Smp. 188 bis 194 °C.

Auf dieselbe Weise, nur mit einer größeren Menge von Wasserstoffperoxid, kann auch 2-Methylsulfonyl-4-aminopyrimidin erhalten werden.

222180 -11-

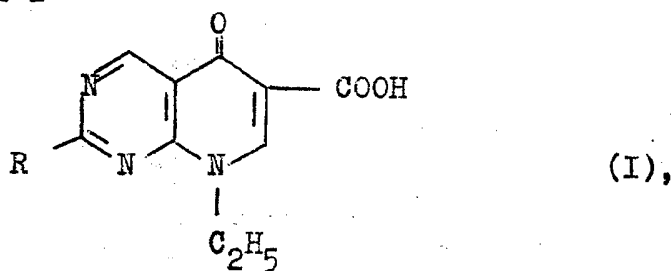
14.11.1980

AP C 07 D/222 180

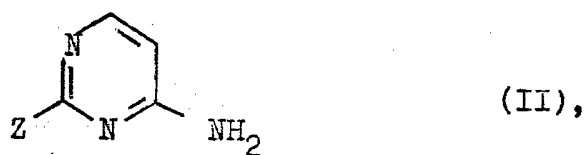
57 740 / 12

Erfindungsanspruch

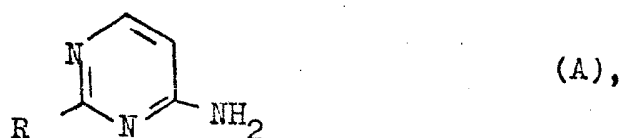
1. Verfahren zur Herstellung von 8-Ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido(2,3-d)pyrimidin-6-carbonsäuren der allgemeinen Formel I



worin R einen Pyrrolidino- oder Piperazino-Rest bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man ein 4-Aminopyrimidinderivat der allgemeinen Formel II



worin Z einen Methylsulfonyl- oder Methylsulfinylrest bedeutet, mit Piperazin oder Pyrrolidin zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (A)



222180

-12-

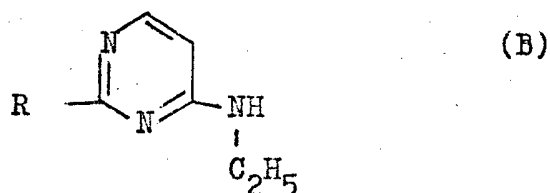
14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

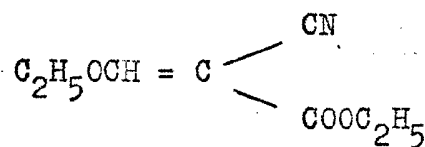
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, kondensiert,

die Verbindung der allgemeinen Formel (A) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (B)

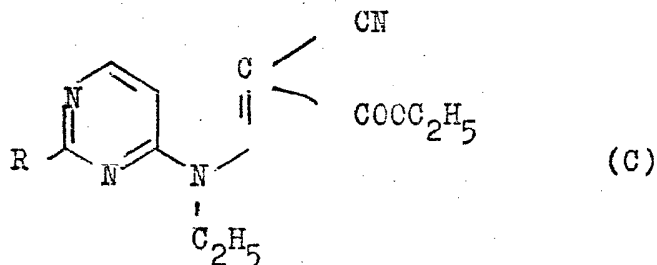


ethyliert,

welche man mit Ethylethoxymethylencyanoacetat der Formel



zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (C)



kondensiert, diese in Ab- oder Anwesenheit eines Lösungsmittels cyclisiert und im alkalischen Medium hydrolysiert.

222180 -13-

14.11.1980

AP C 07 D/222 180

57 740 / 12

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung zur Verbindung (a) in höhersiedenden organischen Lösungsmitteln und bei Temperaturen zwischen 100 und 150 °C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung (A) mit Ethyljodid N-ethyliert wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Kondensation zur Verbindung (C) in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen zwischen 100 und 140 °C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man vorzugsweise in Ethylpolyphosphat bei 150 bis 160 °C cyclisiert und bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 100 °C hydrolysiert.