



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.07.1972 (P. 157008)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1976

MKP C07d 57/00

Int. Cl.² C07D
403/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
ul. ...

Twórcy wynalazku: Tadamasa Hirayama, Kiyoshi Nakagawa

Uprawniony z patentu: Daiichi Seiyaku Company, Limited, Tokio
(Japonia)

**Sposób wytwarzania 1-/4-metylo-6-hydroksy-2-pirymidyrylo/
-3-metylo-pirazolinonu-5**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej pirymidynylopirazolinonu, a mianowicie 1-(4-metylo-6-hydroksy-2-pirymidyrylo)-3-metylopirazolinonu-5 z aminoguanidyny lub jej soli. Związek ten jest nowym półproduktem stosowanym do wytwarzania 1-(4-metylo-6-metoksy-2-pirymidyrylo)-3-metylo-5-metoksypirazolu zwanego dalej mepiryzolem, stosowanego jako lek przeciwpalny.

Wytwarzany sposobem według wynalazku nowy związek ma wzór 1 lub 1' i przeprowadza się go w mepiryzol o wzorze 2 w jednoetapowej reakcji alkoksylowania za pomocą siarczamu metylu. Unika się w ten sposób dwuetapowego alkoksylowania jak to ma miejsce w znanym sposobie wytwarzania mepiryzolu.

Dotychczas mepiryzol wytwarzano z mocznika lub tiomocznika w długim i skomplikowanym procesie przedstawionym na schemacie 1 i opisanym w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3426023.

Jednakże powyższy sposób nie nadaje się do zastosowania przemysłowego, ponieważ wymaga wielu skomplikowanych etapów i użycia drogich odczynników.

Na przykład, sposób ten wymaga dwuetapowej alkoksylacji — związku o wzorze 8 do związku o wzorze 9 oraz związku o wzorze 11 do związku o wzorze 2. Ponieważ konieczne jest selektywne jednoalkoksylowanie w pozycji 6 pierścienia piry-

2

midynowego związku o wzorze 8 w celu otrzymania związku o wzorze 9 etap ten prowadzi się w ostrych warunkach i jest niemożliwe uniknięcie powstawania produktów ubocznych takich jak związek dwualkoksylowany. Tym samym sposób ten jest bardzo niekorzystny.

Celem wynalazku jest wytworzenie nowego półproduktu użytecznego do korzystnego wytwarzania mepiryzolu. Mepiryzol przy zastosowaniu nowego półproduktu, wytwarza się w trzech etapach. Pomija się etap wytwarzania pirymidynylohydrazyny o wzorze 10.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowej pochodnej pirymidynylopirazolinonu polega na reakcji aminoguanidyny lub jej soli z kwasem o wzorze 12, w którym HA oznacza kwas nieorganiczny taki jak HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₂CO₃ i podobne, z amidek kwasu acetylooctowego o wzorze 13, a następnie na reakcji otrzymanej pochodnej 1-formamidynopirazolinonu o wzorze 14 z acetylooctanem alkilu o wzorze 15, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy. Reakcję ilustruje schemat 2.

Reakcję pomiędzy związkiem o wzorze 12 i związkiem o wzorze 13 prowadzi się ogrzewając substraty w rozpuszczalniku w temperaturze 20—80°C, korzystnie 40—50°C.

Jako rozpuszczalnik stosuje się wodę oraz uwodnione rozpuszczalniki organiczne takie jak uwodnione alkohole, korzystnie stosuje się wodę.

Znana jest reakcja otrzymywania związku o wzorze 14, w której stosuje się acetylooctan alkilu zamiast amиду acetylooctowego (Patrz Chem. Abstr., 48, 165 (1954). Jednakże ten sposób ze względu na długi czas reakcji (48 godzin) i stosunkowo niską wydajność (70,5%) nie nadaje się do otrzymywania związku o wzorze 14.

Jak podano wyżej, związek o wzorze 1 można także przedstawić za pomocą wzoru 1, ale półprodukt dla uproszczenia określa się w opisie tylko za pomocą wzoru 1.

Przy zastosowaniu amidu kwasu acetylooctowego zamiast acetylooctanu alkilu w sposobie według wynalazku, reakcja zasadniczo kończy się w ciągu 5 godzin i daje związek o wzorze 14 z wysoką wydajnością — powyżej 95%. Inną zaletą tej reakcji jest fakt, że powstający związek o wzorze 14 wydziela się jako wolna zasada, która nadaje się do następnej reakcji. W sposobie według wynalazku amoniak wytwarzany w reakcji kondensacji związku o wzorze 12 ze związkiem o wzorze 13 zobojętnia kwas o wzorze HA związane z aminoguanidyną, w wyniku czego powstaje nierozpuszczalna wolna zasada związku o wzorze 14.

Gdy jako substrat stosuje się acetylooctan alkilu w reakcji ze związkiem o wzorze 13 powstaje sól z kwasem związku o wzorze 14 i ta sól jest dobrze rozpuszczalna w wodnej mieszaninie reakcji. Dlatego konieczne jest wydzielenie i wyizolowanie powstającego związku w postaci wolnej zasady, ponieważ następny proces musi być wykonany w warunkach bezwodnych i w środowisku zasadowym.

Reakcję pomiędzy związkiem o wzorze 14 a związkiem o wzorze 15 prowadzi się ogrzewając reagenty w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze 20—100°C, korzystnie 50—80°C, w obecności zasadowego katalizatora.

Jako rozpuszczalnik stosuje się rozpuszczalniki, które nie reagują ze związkiem o wzorze 15 i 16, a rozpuszczają substraty. Są przykładem stosuje się niższe alkohole takie jak metanol, etanol i alkohol izopropylowy.

Jako zasadowe katalizatory stosuje się alkoholany, wodorotlenki, węglany oraz kwaśne węglany metali alkalicznych lub ziem alkalicznych oraz nieorganiczne i organiczne zasady takie jak amoniak, metyloamina, dwumetyloamina, trójmetyloamina i piperidyna.

Ilość zasadowego katalizatora konieczna do reakcji jest zawarta w granicach 0,5—3,0 moli, korzystnie 1,0—1,5 mola na mol związku o wzorze 14.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 13,6 g kwaśnego węglanu aminoguanidyny dodaje się do wodnego roztworu amidu kwasu acetylooctowego otrzymanego z 18 g 10% wodnego roztworu amoniaku i 8,4 g dimeru ketonu i roztwór ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60—70°C. Po ochłodzeniu wytrącone osady odsadza się, przemywa wodą, a następnie suszy. Otrzymuje się 13,6 g 1-formamidyno-3-metylopirazolonu-5, który razem z 1,74 g acetylooctanu metylo dodaje się do roztworu metanolanu sodu przyrządzonego z 0,35 g metalicznego sodu i 10 ml metanolu.

Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Po reakcji metanol oddestylowuje się z roztworu pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 35 ml wody a pH roztworu doprowadza się do wartości 3 za pomocą 10% kwasu solnego.

Powstający produkt wydziela się przez odsączenie, przemywa i suszy. Otrzymuje się 2,79 g 1-(4-hydroksy-6-metylo-2-pirydimidynylo)-3-metylo-pirazolinonu-5 o temperaturze topnienia 202°C (z rozkładem). Wydajność 90,3%. Produkt krystalizuje się z wodnego roztworu metanolu i otrzymuje się kryształy o temperaturze topnienia 204—205°C.

Analiza elementarna dla $C_{10}H_{10}N_4O_3$

Obliczono %: C—52,42, H—4,89, N—27,17

Znaleziono %: C—52,47, H—4,0%, N—26,94

Przykład II. Mieszaninę 8,4 g 50% roztworu cyjanamidu i 20,3 g 40% wodnego roztworu siarczuanu hydrazyny doprowadza się do wartości pH=7—8 w temperaturze 45°C i następnie roztwór ogrzewa się w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu do roztworu dodaje się roztwór amidu kwasu acetylooctowego otrzymany z 28,40 g dimeru ketonu i 18 g 10% wodnego roztworu amoniaku. Następnie roztwór ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°C. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsadza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 13,5 g 1-formamidyno-3-metylo-pirazolonu-5 o temperaturze topnienia 231—233°C (z rozkładem). Wydajność 96,3%.

Do 25 ml metanolu dodaje się 2,1 g 1-formamidyno-3-metylopirazolonu-5, 2,07 g węglanu potasowego i 2,15 g acetylooctanu etylu. Roztwór utrzymuje się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Roztwór następnie traktuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I otrzymując 2,63 g 1-(4-hydroksy-6-metylo-2-pirydimidynylo)-3-metylo-pirazolinonu-5 o temperaturze topnienia 204—205°C (z rozkładem). Wydajność 90,3%.

Przykład III. Mieszaninę 5,15 g 1-(3-hydroksy-5-metylo-2-pirydimidynylo)-3-metylo-pirazolinonu-5, 5,40 g metanolanu sodowego i 50 ml dwumetyloacetamidu miesza się 30 minut w temperaturze 30°C. Do roztworu dodaje się około 12,6 g siarczuanu dwumetylowego i mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin.

Otrzymuje się 1-(4-metoksy-6-metylo-2-pirydimidynylo)-3-metylo-5-metoksypirazol z wydajnością 65%.

Rozpuszczalnik usuwa się z mieszaniny po reakcji w temperaturze poniżej 60°C. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml wody i ekstrahuje benzenem. Benzen usuwa się z ekstraktu, a otrzymaną pozostałość absorbuje na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu. Kolumnę eluuje się cykloheksanem. Otrzymany produkt krystalizuje się z wody, co daje 2,6 g 1-(4-metoksy-6-metylo-2-pirydimidynylo)-3-metylo-5-metoksypirazolu o temperaturze topnienia 88—89°C z wydajnością 44,4%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(4-metylo-6-hydroksy-2-pirydimidynylo)-3-metylo-pirazolinonu-5, **znajmiej** tym, że aminoguanidynę lub jej sól o wzorze 12,

w którym HA oznacza kwas nieorganiczny, poddaje się reakcji z amidem kwasu acetylooctowego o wzorze 13 w rozpuszczalniku takim jak woda lub uwodniony niższy alkohol alifatyczny, a otrzymany półprodukt o wzorze 14 poddaje się reakcji z acetylooctanem alkilu o wzorze 15, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy w obojętnym rozpuszczalniku w obecności zasadowego katalizatora.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję aminoguanidyny lub jej soli z amidem kwasu acetylooctowego prowadzi się w wodzie w temperaturze 50—120°C.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję półproduktu o wzorze 14 z acetylooctanem alkilu prowadzi się w temperaturze 50—80°C.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję półproduktu o wzorze 14 z acetylooctanem alkilu prowadzi się w obecności zasadowego katalizatora takiego jak alkohole, wodorotlenki, wę-

glany lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych i organicznych zasad takich jak metyloamina, dwumetyloamina, trójmetyloamina i piperydyna.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że zasadowy katalizator stosuje się w ilości 1,0—1,5 mola na mol półproduktu.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję aminoguanidyny lub jej soli z amidem kwasu acetylooctowego prowadzi się w wodzie w temperaturze 50—120°C, a reakcję powstającego półproduktu z acetylooctanem alkilu prowadzi się w temperaturze 50—80°C w obecności zasadowego katalizatora takiego jak alkohole, wodorotlenki, węglany lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych albo zasady organiczne takie jak metyloamina, dwumetyloamina, trójmetyloamina i piperydyna w ilości 1,0—1,5 mola na mol półproduktu.



