



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Int. Cl.³ C07D 498/04

Zgłoszono: 82 10 11 (P. 238609)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 83 08 15

Opis patentowy opublikowano: 1986 05 31



Twórcy wynalazku: Zdzisław Machoń, Jerzy Cieplik, Marian Mulczyk

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

Sposób wytwarzania nowych pirymidyno [1,3]oksazyno-2,4-dionów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirymidyno [1,3]oksazyno-2,4-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik p-chlorofenyłowy, 3,4-dichlorofenyłowy lub 3-trifluorometylo-4-chlorofenyłowy. Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują silne działanie bakteriostatyczne przeciwko bakteriom Gram dodatnim.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pirymidyno [1,3]oksazyno-2,4-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik p-chlorofenyłowy lub 3,4-dichlorofenyłowy lub 3-trifluorometylo-4-chlorofenyłowy, polega na tym, że kwas 2-fenilo-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksylowy stapia się z p-chloroaniliną lub 3,4-dichloroaniliną lub 3-trifluorometylo-4-chloroaniliną w temperaturze 180–200°C i otrzymuje aminokwasy o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Następnie tak otrzymane aminokwasy schładza się i poddaje w temperaturze pokojowej działaniu chloromrówczanu etylu, w wyniku czego następuje cyklizacja aminokwasów do układu pirymidyno [1,3]oksazynowego, o wzorze ogólnym 1.

Nieoczekiwanie okazało się, że przeprowadzenie kwasu 2-fenilo-4-feniloamino-6-metylopirymidyno-5-karboksylowego w odpowiednie aminokwasy zgodnie z wynalazkiem, a następnie aminokwasy w odpowiednie pirymidyno [1,3]oksazyny, prowadzi do powstawania związków charakteryzujących się silnym działaniem przeciwbakteryjnym, czego nie można było z góry przewidzieć. Działanie bakteriostatyczne zostało potwierdzone w testach przeciwbakteryjnych na podstawie hamowania rozrostu licznych szczepów drobnoustrojów w warunkach in vitro, w których związki te wykazują aktywność silnie hamującą, w stosunku do gronkowców, w tym złocistego, do paciorkowców, maczugowców i innych szczepów chorobotwórczych, w stężeniach 50–3 µg/ml pożywki. Działanie bakteriostatyczne przewyższa działanie sulfatiazolu, furazolidonu, nitrofurantoiny i trimetaprimu w analogicznych stężeniach wynoszących 1–10 µg/ml.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład I. 4 g kwasu 2-fenilo-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksylowego stapia się z 4 g p-chloroaniliny w temperaturze 190°C przez czas 6 godzin. Następnie całość krystalizuje się z metanolu i otrzymuje 4 g kwasu 2-fenilo-4-p-chlorofeniloamino-6-metylopiramidyno-5-karboksylowego. Wytworzony aminokwas w ilości 4 g schładza się i rozpuszcza się w mieszaninie acetonu z pirydyną, do której dodaje się 10 ml chloromrówczanu etylu. Całość pozostawia się na

24 godziny w temperaturze pokojowej, a wytrącony osad odsącza się, przesącz zalewa kwaśną wodą do pH równego 5 i mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt suszy się siarczanem magnezu, po czym zagęszcza i krystalizuje z acetonu. Otrzymuje się 0,93 g 1-p-chlorofenylo/2,4-H/-5-metylo-7-fenylopirymidyno[4,5-d] [1,3]-oksazyno-2,4-dion z wydajnością równą 21,7% wydajności teoretycznej. Związek ma postać białego krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 262–264°C.

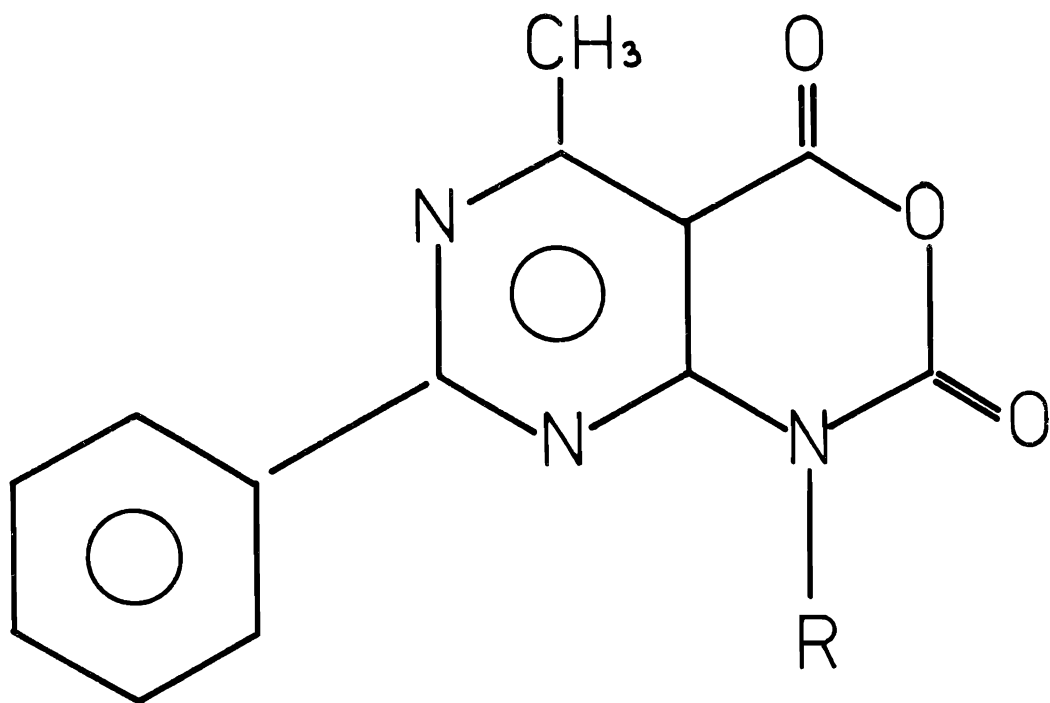
Przykład II. 5 g kwasu 2-fenylo-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksyłowego stapia się z 4 g 3,4-dichloroaniliny w temperaturze 190°C przez czas 4 godzin. Następnie całość krystalizuje się z mieszaniny chloroformu i pirydyny i otrzymuje 4,4 g kwasu 2-fenylo-4-/3,4-dichlorofenylo-amino/-6-metylopirymidyno-5-karboksyłowego. Tak wytworzoną ilość aminokwasu schładza się i rozpuszcza w mieszaninie acetonu z pirydyną, do której dodaje się 10 ml chloromrówczanu etylu. Całość pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej, a wytrącony osad odsącza się, przesącz zalewa kwaśną wodą do pH równego 5 i mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt suszy się siarczanem magnezu, po czym zagęszcza i krystalizuje z acetonu. Otrzymuje się 2 g 1-/3',4',-dichlorofenylo/-/2,4-H/-5-metylo-7-fenylopirymidyno [4,5-d] [1,3]oksazyno-2,4-dion z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej. Związek ma postać białego krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 238–240°C.

Przykład III. 5 g kwasu 2-fenylo-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksyłowego stapia się z 2 g 3-metylotrifluoro-4-chloroaniliny w temperaturze 190°C przez czas 5 godzin. Następnie całość krystalizuje się z metanolu i otrzymuje 4,7 g kwasu 2-fenylo-4-/3'-trifluorometylo-4'-chlorofenyloamino/-6-metylo-pirymidyno-5-karboksyłowego. Wytworzoną ilość aminokwasu schładza się, a następnie rozpuszcza w mieszaninie acetonu z pirydyną, do której dodaje się 10 ml chloromrówczanu etylu. Całość pozostawia się w temperaturze pokojowej na 24 godziny, wytrącony osad odsącza się, przesącz zalewa kwaśną wodą do pH równego 5 i ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt suszy się siarczanem magnezu, odsącza, zagęszcza i krystalizuje z acetonu. Otrzymuje się 1,7 g 1-/3'-trifluorometylo-4'-chlorofenylo/ /2,4-H/-5-metylo-7-fenylopirymidyno [4,5-d] [1,3]oksazyno-2,4 dionu, z wydajnością równą 42% wydajności teoretycznej. Związek ma postać białych puszystych kryształów o temperaturze topnienia 220–222°C.

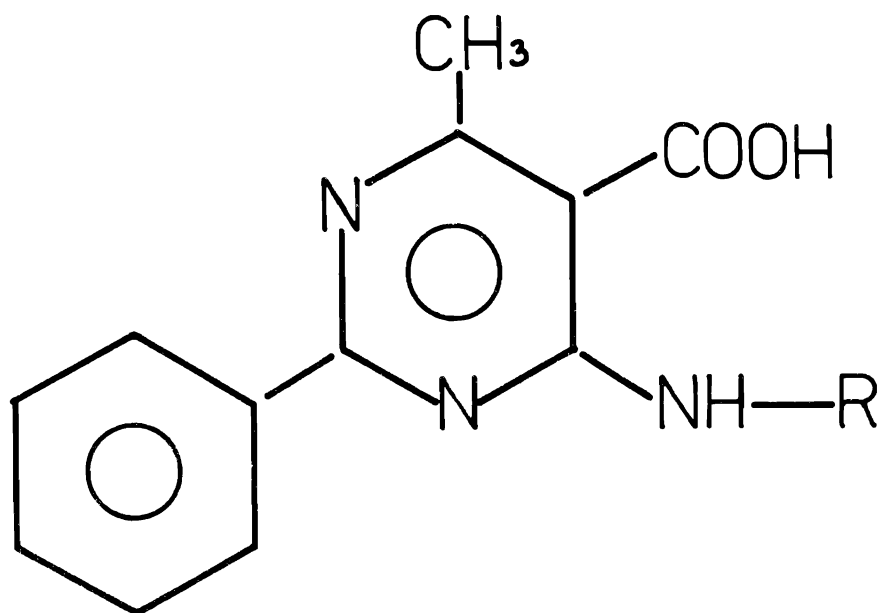
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pirymidyno [1,3]oksazyno-2,4-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik p-chlorofenyłowy lub 3,4-dichlorofenyłowy lub 3-trifluorometylo-4-chlorofenyłowy, **znamienny tym**, że kwas 2-fenylo-4-tio-6-metylopirymidyno-5-karboksyłowy stapia się z p-chloroaniliną lub 3,4-dichloroaniliną lub 3-trifluorometylo-4-chloroaniliną w temperaturze 180–200°C i otrzymane aminokwasy o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, następnie schładza się i poddaje działaniu chloromrówczanu etylu, w temperaturze pokojowej.

130 888



Wzór 1



Wzór 2