



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) 1424732 A3

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(SU) 4 C 07 D 215/04, 239/48,
311/04, 403/06, A 61 K 31/505

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3358051/23-04

(22) 10.11.81

(31) 8036135

(32) 11.11.80

(33) GB

(46) 15.09.88. Бюл. № 34

(71) Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед

(GB)

(72) Сюзан Мэри Далюг и Пол Марсель
Сконеэни (US)

(53) 547.853.3.07(088.8)

(56) Патент Великобритании № 1133766,
кл. С 2 С, опублик. 1968.

Патент Великобритании № 1261455,
кл. С 2 С, опублик. 1972.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,4-ДИАМИНО-
-5-(ЗАМЕЩЕННЫХ)ПИРИМИДИНОВ ИЛИ ИХ
СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается замещенных
пиримидинов (ЗП), в частности сое-

динений общей формулы (I): $HC = CH -$

$-Y-X-C \equiv C-CR_1=CR_2CH=CK$, где $K = -CH_2-$

$-C \equiv CH-N=C(NH_2)-N \equiv CNH_2$; $R_1 = C_1-C_4-$

-алкил или C_1-C_4 -алкоксил; $R_2 = C_1-C_4-$
-алкоксил; $ди(C_1-C_4-алкил)амино-$
группа; $(X-Y) = [-O-CH_2-]$ или
 $[-N=CH-]$, или их соли, которые об-
ладают антимикробной активностью и
могут быть использованы в медицине.
Цель - создание более активных и
менее токсичных веществ указанного
класса. Синтез ведут из гуанидина
или его соли соединения общей фор-

мулы (II): $CH=CH-Y-X-C \equiv C-CR_3=CR_4-$

$=CR_1-CH-C-CH_2-R, R_1, R_2, X, Y$ - ука-
заны выше, $R = -CH(CN)-CH(OR)_2$ или

$-C(CN)=CHR_4$; $R_3 = C_1-C_4$ -алкил;
 $R_4 = C_1-C_4$ -алкокси, анилино, морфо-
лино, с последующим выделением це-
левого продукта в свободном виде
или в виде соли. Антибактериальная
активность к *Saugeus* CN 491-6,5 мг/кг
на эквивалент основания (против
27,7 мг/кг для триметоприма), что
позволяет снизить смертность телят
при заражении сальмонеллёзом. 2 табл.

(SU) 1424732 A3

РПФ-К

Изобретение относится к способам получения новых биологически активных соединений, в частности 2,4-диамино-5-(замещенных)пиримидинов или их солей, которые могут быть применены в медицине и биологии.

Цель изобретения - способ получения новых производных пиримидина, малотоксичных и обладающих более высокой антимикробной активностью.

Пример 1.

А. Метил-3,4-диметокси-5-(2-пропилокси)бензоат.

Метил-3,4-диметокси-5-оксибензоат (0,54 г, 2,54 ммоль), пропаргилхлорид (0,23 г, 3,04 ммоль), нодид натрия (3 мг, 2,54 ммоль) и карбонат калия (0,53 г, 2,81 ммоль) кипятят с обратным холодильником в ацетоне (10 мл) в течение 18 ч, охлаждают, отфильтровывают и концентрируют. Полученное масло растворяют в этилацетате (20 мл) и промывают водой (3x10 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, концентрируют и перекристаллизовывают из спирта (2,5 мл), гексана (20 мл) до получения метил-3,4-диметокси-5-(2-пропилокси)бензоата (0,29 г, 49%), т.пл. 72-73,5°C.

Вычислено, %: С 62,39; Н 5,64.

$C_{13}H_{14}O_5$

Найдено, %: С 62,28; Н 5,68.

В. Метил-7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат.

Метил-3,4-диметокси-5-(2-пропилокси)бензоат (390 г, 1,56 ммоль) в N,N-диметиланилине (0,4 л) кипятят с обратным холодильником в течение 40 мин. Раствор охлаждают и разбавляют метилхлоридом (2 л). Органический раствор экстрагируют 1 н. соляной кислотой (5x1 л), сушат над сульфатом магния и концентрируют до получения указанного соединения (390 г, 100%).

У образца, перекристаллизованного из смеси эфир - гексан, т.пл. 88,5-90°C.

Вычислено, %: С 62,39; Н 5,64.

$C_{13}H_{14}O_5$

Найдено, %: С 62,35; Н 5,68.

В. 7,8-Диметокси-5-формил-2Н-1-бензопиран.

Метил 7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-карбоксилат (390 г, 1,56 ммоль) в толуоле (1,6 л) охлаждают до -15°C и добавляют раствор натрийбис(2-ме-

токсизтокси)алюминийгидрида (908 мл, 3,5 М) в толуоле (3,18 моль) и морфолин (277 г, 3,18 моль) в толуоле (900 мл) за 45 мин. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин добавляют 2 н.раствор гидроокиси натрия (2,85 л). Органический слой отделяют, промывают 0,8 н.соляной кислотой (3x1 л), 5%-ным бикарбонатом натрия (500 мл) и водой (1 л), высушивают над сульфатом магния и концентрируют до получения 7,8-диметокси-5-формил-2Н-1-бензопирана (344 г, 86%).

У образца, перекристаллизованного из смеси эфир - гексан, т.пл. 82 - 82,5°C.

Вычислено, %: С 65,44; Н 5,49.

$C_{12}H_{12}O_4$

Найдено, %: С 65,42; Н 5,51.

Г. 2-(7,8-Диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)-3-морфолиноакрилонитрил.

7,8-Диметокси-5-формил-2Н-1-бензопиран (362 г, 1,64 моль) в растворе спирт - диметилсульфоксид (1,5 л) добавляют к кипящему с обратным холодильником морфолинопропионитрилу (299 г, 2,13 моль) и метилату натрия (116 г, 2,13 моль) в смеси спирт-диметилсульфоксид (800 мл) в течение более 45 мин. Всю эту реакционную смесь разбавляют водой (100 мл), концентрируют в вакууме до одной четверти исходного объема и снова разбавляют водой. Полученный раствор экстрагируют дихлорметаном (2x2 л) и органическую фазу промывают водой (2 л). Органический слой концентрируют и сушат SD3A азеотропом. Полученное масло используют непосредственно на следующей стадии. Спектр ЯМР соответствовал предполагаемой структуре. Тонкослойная хроматография показала наличие смеси Е и Z-изомеров.

Д. 2,4-Диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидин

2-(7,8-Диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)-3-морфолиноакрилонитрил (562 г, 1,64 моль) и анилингидрохлорид (234 г, 1,80 моль) кипятят с обратным холодильником в 2,4 л SD1A (этанол) в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют гуанидингидрохлорид (313 г, 3,28 моль) и метилат натрия (275 г, 5,08 моль). По-

сле кипячения с обратным холодильником продукт перекристаллизовывают из охлажденной реакционной смеси. После фильтрации с последующей промывкой водой (2 л) получают 2,4-диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидин (220 г, 42,7%). После перекристаллизации из смеси этанол-вода получают указанное в со-

Пр и м е р 2.

А. 3-(7,8-Диметокси-2Н-1-бензопиран-5-ил)-2-метоксиметилпропаннитрил.

Смесь метилата натрия (7,02 г, 0,13 моль) 7,8-диметокси-5-формил-2Н-1-бензопирана (57 г, 0,26 моль) и 3-этоксипропаннитрила (28,35 г, 0,286 моль) в метаноле (150 мл) нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждают и разбавляют водой (150 мл) и этиловым эфиром (5,0 мл). Слой разделяют и эфирную часть промывают водой (3х250 и 1х100 мл) и сушат над сульфатом магния. Эфирный раствор концентрируют до получения 55 г (73%) янтарного масла, которое используют далее без дополнительной очистки.

Б. 2,4-Диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидин

Гуанидингидрохлорид (11,46 г, 0,12 моль) в метаноле (25 мл) добавляют к метилату натрия (6,55 г, 0,12 моль) в метаноле (40 мл), полученный натрийхлорид отфильтровывают и промывают метанолом (40 мл). Гуанидиновый раствор добавляют к 3-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-ил)-2-метоксиметилпропаннитрилу (11,5 г, 0,04 моль), полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения смеси до 3°С получают 5,38 г желтого твердого продукта. Высокоэффективная хроматография дала выход 28,6%. Температура плавления образца, перекристаллизованного из смеси спирт - вода, составила 232-4°С.

Пр и м е р 3.

А. 3-(7,8-Диметокси-2Н-1-бензопиран-5-ил)-2-диметоксиметилпропаннитрил.

Смесь метилата натрия (8,86 г, 0,164 моль) и 3-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-ил)-2-метоксиметилпропаннитрила (пример 2А, 23,0 г,

0,080 моль) в метаноле (60 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч, оставляют остыть и разбавляют водой (200 мл). Полученную смесь экстрагируют толуолом (1х200 и 2х100). Объединенные толуольные фракции экстрагируют водой (3х100 мл) и сушат над сульфатом магния. Раствор толуола концентрируют. В остатке получают коричневое масло, которое отгоняют при пониженном давлении до получения 15,9 г (62%) желтого масла, используемого без дальнейшей очистки.

Б. 2,4-Диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидин

Гуанидингидрохлорид (11,94 г, 0,125 моль) и метилат натрия (6,81 г, 0,126 моль) объединяют в метаноле (100 мл) и полученный хлорид натрия отфильтровывают. Метанольный гуанидиновый раствор добавляют к 3-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-ил)-2-диметоксиметилпропаннитрилу (15,9 г, 0,05 моль), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение еще 2 ч. После охлаждения отфильтровывают и высушивают 2,85 г (18%) 2,4-диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидина, т.пл. 233-234°С. Полученный фильтрат концентрируют до 70°С. Нагревают дополнительно 2,5 ч, добавляют 75 мл метанола и полученный твердый продукт отфильтровывают, получают 10,4 г светлоокрашенного твердого продукта. Полный анализ высокоэффективной хроматографией дал выход 60,3%. Образец перекристаллизовывают из смеси спирт - вода, т.пл. 236°С.

Пр и м е р 4. 2,4-Диамино-5-(8-диметиламино-7-метил-5-хинолиметил)-пиримидин.

А. β-Морфолинопропионитрил (0,85 г), диметилсульфоксид (1 мл) и сухой метилат натрия (40 г) нагревают и перемешивают при 65°С под током азота. Добавляют раствор 8-диметиламино-7-метилхинолин-5-карбонсальдегида (1 г) в диметилсульфоксиде (2 мл) и смесь нагревают до 75°С. Через 2,5 мин анализ газожидкостной хроматографией (3% 210 + 2% OV 101, 152 см колонка, 200°С) показал, что весь альдегид прореагировал. Продукт вливают в воду и затем экстра-

гируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом магния и затем упаривают под вакуумом, получая 2-(8-диметиламино-7-метилхинолин-5-илметил)-3-морфолиноакрилонитрил (1,3 г) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из изопропанола.

^6OMH , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,55 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 3,1 (6H, s, $\text{N}/\text{CH}_{1/2}$);

3,1-3,35 (4H, m, $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ 3,48 -

3,7 (4H, m, $\text{O} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$), 3,9 (2H, bs,

$-\text{CH}_2-$); 6,71 (1H, s, -алкен, протон); 7,16-7,44 (1H, m, H-4); 7,35 (1H, s, H-6); 8,03-8,23 (1H, m, H-3); 8,8-9,6 (1H, m, H-2).

ИК (п.м) cm^{-1} : 2185, 1660, 1240, 1120.

В. Продукт по примеру 6А (0,3 г), гуанидин карбонат (0,313 г) и диметилсульфоксид (0,6 мл) вместе нагревают на масляной бане при 180°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждают и разделяют между водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют на силикагеле. Загружают полученный порошок в верх силикагельной колонки и элюируют хлороформом с последующим элюированием 5%-ным метанолом в хлороформе, получая соединения в виде желтого твердого вещества (181 мг, 68,5%).

^6OMH , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,48 (3H, s, CH_3); 3,08 (6H, s, $\text{N}/\text{CH}_{1/2}$); 4,03 (2H, bs, $-\text{CH}_2-$); 5,74 (2H*, bs, NH_2); 6,23 (2H*, bs, NH_2); 7,07-7,6 (3H, m, H-4); 6 (1H-6); 8,2-8,5 (1H, m, H-3); 8,74-8,92 (1H, m, H-2) (* Сигнал исчезает после добавления окиси дейтерия).

Кристаллизация из 95%-ного этанола, содержащего HCl, дает дигидрохлорид соединения, т.пл. $250 - 252^\circ\text{C}$ (разлож.).

Вычислено, %: C 52,92; H 5,88; N 21,78; Cl 18,38,

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Найдено, %: C 52,77; H 5,90; N 21,74; Cl 18,22.

Пример 5. 2,4-Диамино-5-18-диметиламино-7-метил-5-хинолин-метилпиримидин.

К перемешиваемой смеси 5-формил-7-метил-8(N,N-диметиламино)хинолина (2,52 г), 3-метоксипропионитрила (1,1 г) и диметилсульфоксида (0,4 мл) добавляют 29%-ный метанольный раствор метилата натрия (5,2 мл) больше 6 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 ч, добавляют метанол (6 мл) и гидрохлорид гуанидина (2,1 г), смесь затем нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворитель выпаривают с помощью паровой бани при 140°C в течение более 30 мин. Выделенный растворитель вновь добавляют к остатку и это нагревают еще в течение 30 мин. Суспензию охлаждают до 20°C и твердое вещество отфильтровывают, промывают метанолом (2 мл) и водой (3x50 мл), затем сушат в вакууме при 80°C . Получают твердое вещество желтого цвета (1,58 г, 44%), 2,4-диамино-5-(8-диметиламино-7-метил-5-хинолинметил)пиримидин, т.пл. $221-225^\circ\text{C}$.

Пример 6.

А. 8-Метоксихинолин-5-карбоксальдегид.

К раствору 0,76 г (4,39 ммоль) 8-оксихинолин-5-карбоксальдегида в 5 мл диметилсульфоксида добавляют 0,24 г (4,4 ммоль) метилата натрия, выдерживая смесь в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 мин добавляют 0,56 г (4,4 ммоль) диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток разделяют между дихлорметаном (100 мл) и 0,5 н. гидроокисью натрия (50 мл); органический слой промывают водой (100 мл), сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая 0,61 г (74%) 8-метоксихинолин-5-карбоксальдегида, т.пл. $121-122^\circ\text{C}$ после перекристаллизации из смеси этанол-гексан (2:25).

Вычислено, %: C 70,58; H 4,85; N 7,48.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$

Найдено, %: C 70,55; H 4,91; N 7,44.

В. 3-Анилино-2-(8-метокси-5-хинолилметил)акрилонитрил.

Продукт по примеру 1 А (0,71 г, 3,79 ммоль) растворяют в 2 мл диметилсульфоксида вместе с 3-анилинопропионитрилом. 0,21 г (3,89 ммоль) метилата натрия добавляют к этому раствору, нагревают при 130°C в течение 15 мин, после чего охлаждают и разбавляют смесью вода - этанол 8:1. Полученный твердый продукт выделяют, экстрагируют кипящим этилацетатом и снова выделяют. Получают 0,28 г (23%) 3-анилино-2-(8-метокси-5-хинолилметил)акрилонитрила. Дополнительные 0,26 г (22%) получают из фильтрата путем хроматографирования на силикагеле.

В. 2,4-Диамино-5-(8-метокси-5-хинолилметил)пиримидин-дигидрохлорид.

К 10 мл этанольного раствора гуанидина, полученного из 0,20 г (2,1 ммоль) гуанидингидрохлорида и 0,12 г (2,2 ммоль) метилата натрия, добавляют 0,52 г (1,65 ммоль) 3-анилино-2-(8-метокси-5-хинолилметил)акрилонитрила. Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 0,5 ч, а затем добавляют 5 мл 2-метоксизэтанола. Температура внутри реактора постепенно повышается до 120°C путем перегонки этанола, после чего его нагревают при этой температуре в течение 1,5 ч. Затем горячую смесь отфильтровывают, а полученный осадок (0,19 г, 41% неочищенного продукта) перекристаллизовывают из 95%-ного этанола в присутствии соляной кислоты, в результате чего получают дигидрохлорид 2,4-диамино-5-(8-метокси-5-хинолилметил)-пиримидина (19 г), т.пл. 252-255°C (разлож.).

Вычислено, %: С 47,26; Н 5,29; N 18,37; Cl 18,60.
 $C_{15}H_{15}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1,5 H_2O$
 Найдено, %: С 47,19; Н 5,33; N 18,35; Cl 18,58.

Проведены биологические испытания, полученных в условиях описываемого способа производных пиримидина.

Установлено, что эти соединения относятся к категории малотоксичных (LD_{50} , внутривенно мышам 500 - 610 мг/кг).

В табл.1 показана антибактериальная активность испытуемых соединений.

Т а б л и ц а 1

Соединение по примеру	Средняя эффективная доза по отношению к бактериям <i>S.aureus</i> CN 491 у мышей (мг/кг - эквивалент основания)
1, 2, 3	6,5±0,7
4, 5	4,7±0,8
15 Триметоприм	27,7±2,1

П р и м е ч а н и е. Соединения вводят мышам в водном растворе в виде принудительного корма через 1 и 6 ч после внутривентрального заражения бактериями *S.aureus* P370 в количестве 100 х среднюю летальную дозу.

Проведенные испытания показали, что соединения, полученные по предлагаемому способу, имеют более низкую эффективную дозу в сравнении с триметопримом (в 4-6 раз).

Проведено сравнение триметоприма (ТМП) и 2,4-диамино-5-(7,8-диметокси-2Н-1-бензопиран-5-илметил)пиримидина (соединение по примеру 1) при экспериментальном сальмонеллезе у телят.

26 трехнедельным телятам орально ввели дозы культуры *Salmonella dublin* по способу, который вызывает симптомы, близкие к встречающемуся в естественных условиях острому сальмонеллезу у телят, со степенью смертности около 90%. Телят разделили на четыре группы, в каждой по 6-7 телят. Через два дня после инфицирования и до 5 консервативных дней, телятам в группах 1-3 вводили ежедневно инъекции сульфадимина (СДЗ) плюс либо триметоприм (ТМП), либо соединение по примеру 1 в дозах, которые указаны в табл.2, в которой также приведены и результаты смертности.

СДЗ даже при дозах 40 мг/кг/день не оказывает влияния на смертность при этом заболевании, поэтому низкая смертность в группах 1-3 связана с одновременным введением бензилпиримидина. В этом отношении соеди-

нение по примеру 1 в дозах 1 мг/кг (группа 2) превосходит ТМП в дозах 1 мг/кг (группа 1). Телята в группе 2 выздоравливали гораздо быстрее, чем телята в группе 1. Даже 0,5 мг/кг соединения по примеру 1 (группа 3) привело к снижению смертности по

сравнению с группой (ТМП, 1 мг/кг). Следовательно, соединение по примеру 1 приблизительно вдвое эффективнее ТМП для этого синдрома заболевания у телят.

Результаты приведены в табл. 2.

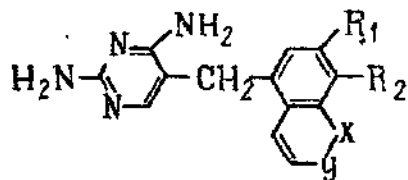
Т а б л и ц а 2

Группа	Количество телят	Дневная доза, мг/кг			Смертность
		ТМП	Соединение по примеру 1	СДЗ	
1	7	1	-	20	2/7
2	6	-	1	20	0/6
3	7	-	0,5	20	3/7
4	6	-	-	-	6/6

Полученные результаты показали, что предлагаемые соединения малотоксичны, обладают в 4-6 раз более высокой антибактериальной активностью, чем триметоприм, кроме того, значительно снижают смертность телят при заражении их сальмонеллезом.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 2,4-диамино-5-(замещенных)пиримидинов общей формулы



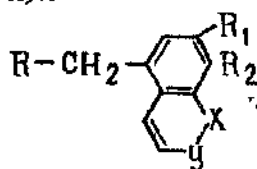
где R_1 - C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкокси;

R_2 - C_1 - C_4 -алкокси или ди- $(C_1$ - C_4 -алкил)аминогруппа;

30

$(X-Y) - [-O-CH_2-]$ или $[-N=CH-]$, или их солей, отличающийся тем, что гуанидин или его соль вводят во взаимодействие с соединением формулы

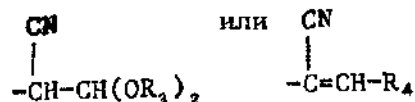
35



40

где R_1 , R_2 и $(X-Y)$ имеют указанные значения

45



50

где R_3 - C_1 - C_4 -алкил;

R_4 - C_1 - C_4 -алкокси анилино или морфолино,

и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли.