

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(31)	48-8186	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 29 03 850.4	1 de Febrero de 1979	República Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 471/04 // A61K 31/05	

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ACIDOS 2-AMINO-8-CICLOPROPIL-5-OXO-5,8-DIHI-DRO-PIRIDO-2,3-d/PIRIMIDIN-6-CARBOXÍLICOS.

(71) SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Klaus Grohe., Hans-Joachim Zeiler., Karl Georg Metzger.

(73) TITULAR (ES)

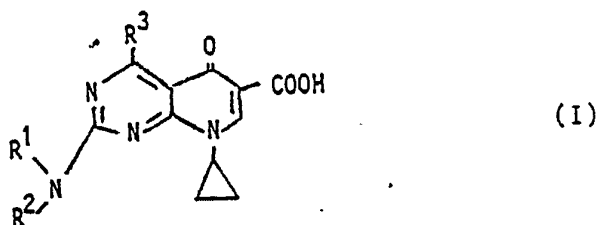
(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GÓMEZ ACEBO Y POMBO

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a nuevos ácidos 2-amino-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos, a procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como medio antibacterial, así como aditivo a los piensos.

Ya es conocido que los ácidos 2-amino-8-etil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos, tienen propiedades antibacteriales [Eur. J. Med. Chem. 9, 591-596 (1974)]7.

Se ha descubierto ahora que los nuevos ácidos 2-amino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula I



donde R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un resto C_1-C_{12} -alquilo, ramificado o sin ramificar, o un resto C_2-C_{12} -alquenilo, o un resto alquinilo, que está en caso dado sustituido por uno ó más grupos hidróxilo, ó grupos alcoxi, alquilmecapto ó dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi-carbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, o por un resto arilo, en caso dado sustituido, o resto hetarilo, o significa un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno del cual son sustituyentes y, en caso dado, con un ulterior hetero-átomo por ejemplo, óxigeno, azufre o NR^4 , forman un anillo de 3 a 7 miembros, que, en caso dado, esta mono- ó polisustituido por

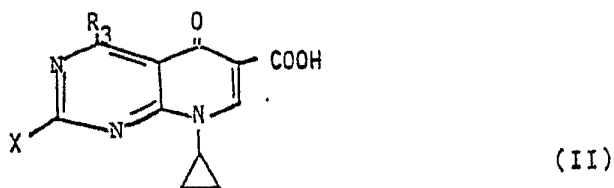
grupos C_1-C_6 -alquilo o C_2-C_6 -alquenilo, grupos hidróxilo, grupos alcoxi y alquilmercapto con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, un grupo ciano o un resto arilo, en caso dado sustituido, y que, en caso dado también posee un doble enlace, R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono y un resto arilo, en caso dado sustituido, y R^4 significa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6 -alquilo, ramificado o sin ramificar, o un grupo C_2-C_6 -alquenilo o alquinilo, en caso dado sustituido por un grupo hidróxilo, un grupo alcoxi, alquilmercapto o dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo, o un grupo alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, o significa un grupo cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono en la parte alifática y está, en caso dado, sustituido en el resto alquilo, significa un grupo fenilo o naftilo, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, tal como, por ejemplo, un núcleo piridina, pirimidina, tiazol ó benzotiazol, o significa un grupo alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y está, en caso dado, sustituido por un resto arilo, en caso dado sustituido, o un resto alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono un resto aroilo, un resto alquil- ó aril-(tio)-carbamoilo, en caso dado sustituido, un resto alquilo- o arilo-sulfonilo, en caso dado sustituido, y sus sales farmacéuticamente aceptables, muestran un efecto antibacterial superior a los ácidos pirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxílicos conocidos.

Los restos arilo arriba mencionados, preferentemente el resto fenilo ó naftilo, pueden estar sustituidos especialmente por halógeno, preferentemente fluor, cloro y/o bromo,

grupos alquilo, alcoxi ó alquilmercapto con 1-3 átomos de carbono, el grupo ariloxi, arilmercapto, así como un grupo trifluormetilo, nitro, nitrilo o éster carboxílico con 1-4 átomos de carbono en la parte alcohol.

5

Además se ha descubierto que los ácidos 2-amino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula I se obtienen si ácidos pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula II (R=H)



10

donde R³ tiene el significado arriba indicado y X significa un átomo de halógeno o un grupo alquilmercapto o alcoxi con 1-4 átomos de carbono, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III



15

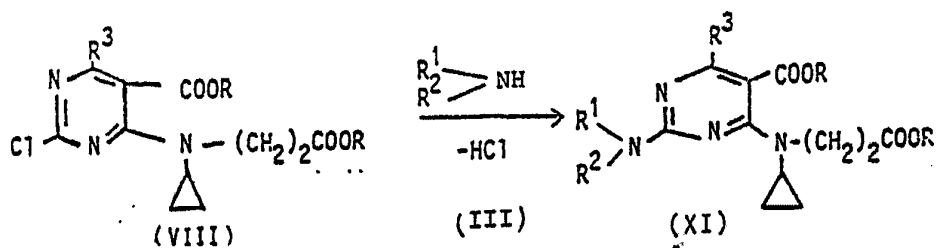
donde R¹ y R² tienen el significado arriba indicado.

20

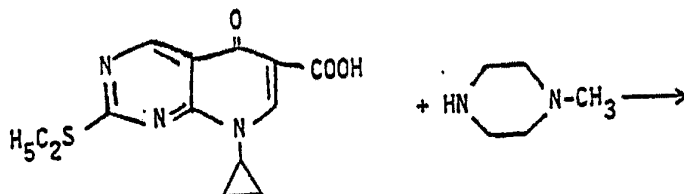
Además, se pueden hacer reaccionar ésteres de ácido 2-halógeno-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos II. (R=alquilo) con III, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina y, a continuación, saponificar los ésteres de ácido 2-amino-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos obtenidos alcalinamente a I.

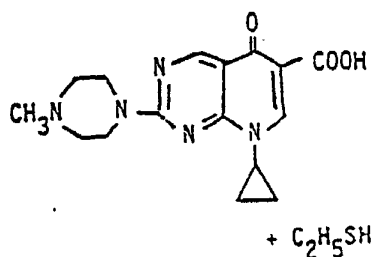
El resto amino correspondiente a III se puede intro-

ducir también en un momento anterior en la posición 2 del núcleo pirimidínico. Así se obtienen en la reacción de VIII (X=halogeno) con III bajo condiciones de reacción más fuertes [con respecto a las condiciones de reacción en un intercambio por etapas de los dos átomos de cloro de los ésteres de ácido 2,4-dicloro-6-metil-pirimidin-5-carboxílico por restos amina vease Liebigs Ann. Chem. 1973, 1025-1035] el éster del ácido 2,4-diamino-pirimidincarboxílico de fórmula XI. La ciclización según Dieckmann a continuación, la deshidrogenación, por ejemplo, con bromo/trietilamina, y saponificación conduce entonces a los ácidos 2-amino-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula I.



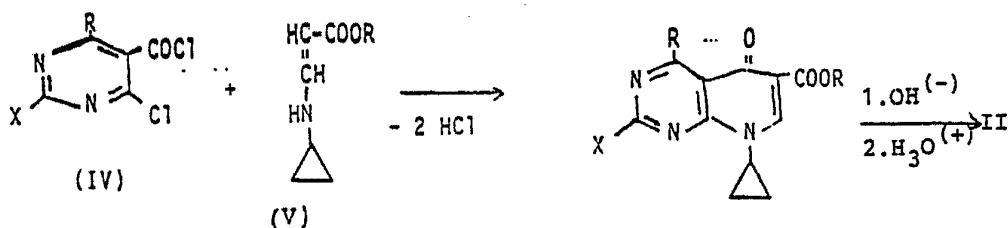
Empleando en la reacción de II con III, por ejemplo, ácido 2-etilmercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y n-metilpiperazina como reactivos se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas





Los compuestos de partida II se pueden obtener según distintos procedimientos:

- 5 1) Según una propia proposición anterior (solicitud de patente alemana P 28 080 70.8 del 24.2. 1978) se cicloaracilan los cloruros de ácido 4-cloro-pirimidin-5-carboxílico, sustituidos en la posición 2, de fórmula IV, con ésteres de ácido β -ciclopropilamino-acrílico de fórmula V a los ésteres correspondientes a los ácidos carboxílicos de fórmula II. Su saponificación alcalina suministra los ácidos carboxílicos deseados de fórmula II.
- 10

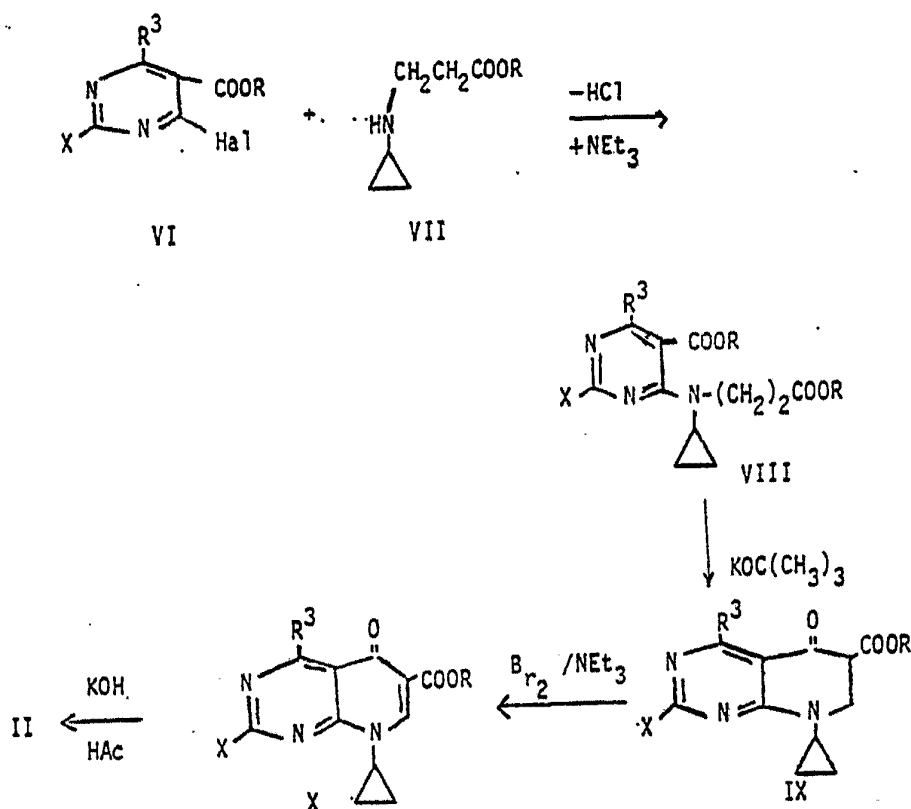


Según este método se pueden obtener preferentemente los ácidos 2-alkilmercapto-8-ciclopropil-3-oxo-pirido[2,3-d]7 pirimidin-6-carboxílicos.

15

- 2) El segundo procedimiento parte de ésteres de ácido 4-halogeno-pirimidin-5-carboxílico de fórmula VI, que estan sustituidos en la posición 2 por el resto X como productos de partida y estos reaccionan sustancialmente en forma selec-

tiva con los ésteres de ácido β -ciclopropilamino-propiónico de fórmula VII, preferentemente los ésteres de metilo o de etilo, que se obtienen fácilmente por reacción de los correspondientes ésteres de ácido acrílico con ciclopropilamina, bajo sustitución del átomo de halógeno en la posición 4 por el resto amina, dando el producto monosustitución de fórmula VIII. Estos últimos se transforman en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, t-butanolato potásico o hidruro sódico, por ciclización según Dieckman, en los ésteres de ácido dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de fórmula IX.



Con bromo o cloruro sulfurílico y trietilamina ó piridina como agente de deshidrohalogenización se obtiene IX los ésteres carboxílicos de fórmula X, que se pueden saponificar con alcali a los ácidos carboxílicos de fórmula II

(R=H).

Si el sustituyente X en el compuesto X representa, por el contrario, un átomo de halógeno, entonces X se transforma preferentemente con la amina III en el éster de ácido carboxílico correspondiente a I que, a continuación, se saponifica alcalinamente a I.

Los ésteres de ácido dihidroxicarboxílico de fórmula IX con $R^3=CH_3$ se pueden deshidrogenar a X solo con clorano o azufre bajo las condiciones de reacción usuales. En este caso el bromo o el cloruro sulfurílico atacan preferentemente el grupo metilo en la posición 4.

Como diluyentes entran en consideración los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente el tolueno, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido dimetilico y sulfolano. Empleando en lugar del éster del ácido 2-alkilmercapto-pirido/[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico el correspondiente éster del ácido 2-halogeno-pirido/[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, se agregará preferentemente un aceptor de ácido. Como tales sirven preferentemente los carbonatos alcalinos, los hidróxidos alcalinos, las bases orgánicas terciarias, tales como, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20°C y unos 180°C, preferentemente entre 60°C y 140°C.

La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada, especialmente al emplear aminas de fórmula III gaseosas o de bajo punto de ebullición. Por lo general se trabaja a presiones entre 1 y 100 bar, preferentemente entre 1 y 10 bar.

En la realización del procedimiento se emplean por

1 mol. de ácido carboxílico 1-4 moles de amina, preferentemente 1,5-2,5 moles de amina.

Como nuevas sustancias activas antibacteriales sean mencionadas en detalle:

5 Ácidos 2-metilamino-, 2-dimetilamino-, 2-n-hexilamino-,
2-benzilamino-, 2-(4-metoxibencil-amino)-, 2-pirrolidino-,
2-morfolino-, 2-piperidino-, 2-hexametilenimino-, 2-piperazi-
no-, 2-(4-metilpiperazino)-, 2-(4-bencilpiperazino)-, 2-(4-
hidroxi-etilpiperazino)-, 2-(4-p-metoxi-bencilpiperazino)-,
10 2-pirrolidino-4-metil-, 2-morfolino-4-metil-8-ciclopropil-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos y sus
sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles o las
sales alcalinas de estos compuestos.

Ejemplo 1

15 Ácido 2-(4-metil-piperazino)-8-ciclopropil-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (I, R¹ R²
N= 4-metilpiperazino, R³ =H).


Una solución de 2,91 g de ácido 2-etilmercapto-8-
ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbo-
20 xílico y 2,2 g de n-metilpiperazina en 30 cc de n-dimetilfor-
mamida se calienta durante 2,5 horas a 110°. El disolvente se
separa por destilación en vacío y el residuo se recristaliza
en etanol. Se obtienen 2,4 g (73 % del rendimiento teorico)
de ácido 2-(4-metil-piperazino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dih-
25 dro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión
209 - 210°C.

Ejemplos 2 hasta 55

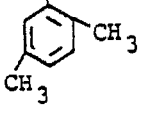
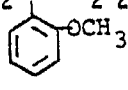

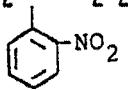
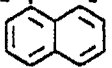
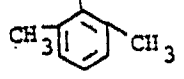
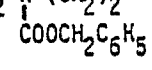
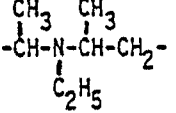


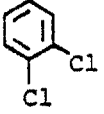
Análogo al modo de trabajo en el ejemplo 1 se obtiene los ácidos carboxílicos de los ejemplos 2 hasta 55. Estos están resumidos en la tabla 1. La posición de los restos R^1 , R^2 y R^3 se refieren a la de la fórmula I de la descripción.


5

Tabla 1

Ejemplo	R^1	R^2	R^3	Punto de descomposición ($^{\circ}C$)
No.:				
2	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$		CH_3	253
3	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		CH_3	270
4	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$		H	306
5	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		H	354
6	$-CH_2(CH_2)_3CH_2-$		H	252
7	$-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ H		H	246
8	$-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ $(CH_2)_2OH$		H	178 +)
9	$-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$  OCH ₃		H	232
10	$-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ COOC ₂ H ₅		H	250
11	CH_3	CH_3	H	228 ++)
12	$-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ SO ₂ N(CH ₃) ₂		H	302
13	$-(CH_2)_2-CH-(CH_2)_2-$ C ₂ H ₅		H	207
14	$-CH_2CH_2(CH_2)_2CH_2CH_2-$		H	227

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	Punto de descomposición (°C)
15	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_3 \end{array} $		H	277
16	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $		H	267
17	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_3- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $		H	170
18	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} $		H	212
19	$ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} $		H	229
20	$ -(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2- $		H	245
21	$ -(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2- $		H	197
22	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $		H	276
23	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{n-C}_8\text{H}_{17} \end{array} $		H	138
24	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} $		H	226
25	$ \begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} $		H	228
26	$ \begin{array}{c} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array} $		H	173
27	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} $		H	252

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Punto de descomposición (°C)
No.				
28	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	217
29	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	265
30	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	285
31	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	232
32	H	CH ₃	H	282 ++)
33	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	262
34	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	218
35	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	235
36	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	142
37	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	287
38	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$		H	215
39	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$		H	232

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Punto de descomposición (°C)
No.				
54	-(CH ₂) ₂ -N-	(CH ₂) ₂ -	H	342
				
55	-(CH ₂) ₂ -S-	(CH ₂) ₂ -	H	309

+) Se aisló como sal de n-hidroxietyl-piperazina.

++) La amina gaseosa se introdujo durante 3 horas a 110°C en la solución del ácido 2-alkilmercapto-pirido[2,3-d]pirimidin-carboxílico.

5

Los ácidos 2-alkilmercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos, empleados como productos de partida, se pueden sintetizar en dos formas diferentes:

10

A) Según el procedimiento de la solicitud de patente alemana P 28 080 70.8, arriba mencionada.

B) En una secuencia de reacción de varias etapas, por ejemplo, partiendo de éster de etilo del ácido 4-cloro-2-etilmercapto-pirimidin-5-carboxílico.

15

1) Éster de etilo del ácido 2-etilmercapto-4-(n-2-etoxycarbonyletil-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-5-carboxílico (VIII, R=etilo, X=etilmercapto, R³=H).

20

Una solución de 123 g de éster de etilo del ácido 4-cloro-2-etilmercapto-pirimidin-5-carboxílico en 400 cc de ciclohexano se mezcla bajo enfriamiento con hielo y agitación, en rápido goteado, con una mezcla de 78,5 g de éster de etilo

del ácido β -ciclopropil-amino-propionico y 50,5 g de trietil-
amina a unos 10°C . Se retira el baño de hielo con lo que la
temperatura sube a unos 35°C . Se deja reposar durante la no-
che a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca con
5 Na_2SO_4 y el disolvente se separa por destilación en vacío. Se
obtienen 168,1 g del compuesto del enunciado como aceite ama-
rillo claro. El éster de etilo del ácido β -ciclopropilamino-
propiónico, empleado como reactante, se obtuvo de la manera si-
guiente:

10 A una solución enfriada a -60 hasta -70°C de 57 g
de ciclopropilamina en 150 cc de etanol se gotean en el trans-
curso de unas 3 horas 100 g de éster de etilo del ácido acrí-
lico, recién destilado, enfriado a -60°C . Después se deja su-
bir lentamente durante la noche a temperatura ambiente, el di-
solvente se retira por destilación en vacío y a continuación
15 se fracciona. A $104-110^{\circ}\text{C}/22$ Torr se obtienen 122 g de éster
de etilo del ácido β -ciclopropilamino-propionico.

2) Éster de etilo del ácido 2-etilmercapto-8-ciclopropil-5-
oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico
20 (IX, R=etilo, X=etilmercapto, $\text{R}^3=\text{H}$).

168,1 g de éster de etilo del ácido 2-etilmercapto-
4-(n-2-etoxicarboniletíl-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-5-
carboxílico en bruto se disuelven en 600 cc de tolueno anhidro
y bajo agitación se mezcla rápidamente con 61,5 g de terc-bu-
tanolato potásico. Se deja reposar durante la noche, se agre-
gan 35 g de ácido acético glacial y 200 cc de agua, se sepa-
ran las fases, la solución toluénica se lava nuevamente con
25 agua, se seca con Na_2SO_4 y el tolueno se retira en vacío. Se

obtienen 168,1 g de éster carboxílico. Una muestra recristalizada en ciclohexano funde a 86 - 89°C.

- 5 3) Éster de etilo del ácido 2-etilmercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (X; R=etilo, X=etilmercapto, R³=H).

10 168,1 g del éster de etilo del ácido tetrahidro-pirido-pirimidin-6-carboxílico, obtenido según 2) se disuelve en 400 cc de cloroformo y bajo enfriamiento con hielo a unos 10-15°C se mezcla rápidamente, gota a gota, con una solución de 80 g de bromo en 40 cc de cloroformo. Después se sigue
15 agitando aún durante unos 10 minutos, se mezcla con 120 g de trietilamina en el transcurso de unos 10 minutos y se retira el baño de hielo con lo que la temperatura sube a unos 60 - 65°C. Se sigue agitando aún durante 1,5 horas, se lava 2 veces con agua fría, se seca con sulfato sódico, el disolvente se retira por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en alcohol isopropílico. Se obtienen 156 g de éster de etilo del ácido 2-etilmercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión
20 138°C.

- 4) Ácido 2-etilmercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (II, R=H X=etilmercapto, R³=H).

25 110 g del éster obtenido según 3) se mezclan con una solución de 20 g de potasa caústica en 500 cc de agua. Bajo agitación se calienta durante 30 minutos a 85 - 95°C, la

solución obtenida se filtra a temperatura ambiente y se acidifica con 25 g de ácido acético glacial. El precipitado se separa por succión, se lava con agua y seca en el armario secador en vacío sobre cloruro de calcio. Se obtienen 85,3 g de ácido pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión 228 - 230°C que está lo suficientemente puro para posteriores reacciones. Una muestra recristalizada en etanol tiene un punto de fusión de 235 - 236°C.

Según el mismo procedimiento se obtuvo en rendimiento comparable también el correspondiente ácido 2-mercapto-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión 251°C.

Ejemplo 56

Ácido 2-piperidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (I, R¹R²N=piperidino, R³=H).

Una solución de 29,3 g de éster de etilo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico en 150 cc de tolueno anhídrido se mezcla bajo enfriamiento con hielo y agitación, gota a gota, con 18 g de piperidina (ó 8,6 g de piperidina y 11 g de trietilamina). Se calienta durante 1 hora bajo reflujo hasta hervir, el disolvente se separa por destilación en vacío, el residuo se recoge en agua, el precipitado se separa por succión, se suspende en 50 cc de etanol y se mezcla con una solución de 6,2 g de potasa cáustica en 80 cc de agua. Después se calienta durante 2,5 horas bajo reflujo hasta hervir, el alcohol se separa por destilación en vacío, se mezcla con unos 100 cc de H₂O, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial.

El precipitado se separa por succión, se lava con H_2O y se seca en el armario secador de vacío sobre $CaCl_2$ a $80 - 100^\circ C$.

Después de recristalizar en etanol se obtienen 26,7 g de ácido 2-piperidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión $250 - 252^\circ C$.

Según este procedimiento se pueden obtener todos los compuestos de la tabla 1 con excepción de los derivados de 2-piperazino nº 7, ya que la piperazina reacciona con el éster de metilo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico a una mezcla del producto mono- y disustitución.

El éster de etilo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico empleado como producto de partida se puede obtener en 3 etapas partiendo del éster de etilo del ácido 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico.

1) Éster de etilo del ácido 2-cloro-4-(n-2-etoxicarboniletil-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-5-carboxílico (VIII, $X=cloro$, $R=etilo$, $R^3=H$).

Una solución de 22,1 g de éster de etilo 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico en 150 cc de ciclohexano anhidro se mezcla bajo enfriamiento con hielo y agitación a unos $10 - 15^\circ C$, gota a gota, con una mezcla de 15,7 g de éster de etilo del ácido β -ciclopropilamino-propiónico y 10,1 g de trietilamina. Se agita durante 1 hora a $10 - 15^\circ C$, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y el disolvente se retira por destilación en vacío. Se obtienen 34,1 g del éster de arriba como aceite ama-

rillo claro no cristalizante.

En forma correspondiente se obtiene el compuesto de 6-metilo (VIII, X=cloro, R=etilo, $R^3=CH_3$) partiendo del éster de etilo del ácido 2,4-dicloro-6-metilo-pirimidin-5-carboxílico.

2) Éster de etilo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (IX, R=etilo, X=cloro, $R^3=H$).

Una solución de 34,1 g de éster de etilo del ácido 2-cloro-4-(n-2-etoxicarboniletíl-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-5-carboxílico en 250 cc de tolueno anhídrido se mezcla bajo enfriamiento con hielo y agitación, en porciones, con 11,2 g de terc.-butanolato potásico. Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se agregan 150 cc de agua de hielo, se acidifica con HCl 4-n, las fases se separan, se secan con Na_2SO_4 y el disolvente se retira en vacío. Se obtienen 25 g de producto en bruto que se emplea directamente en la siguiente etapa de reacción.

El éster de etilo del ácido 4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-carboxílico correspondiente (IX, R=etilo, X=cloro, $R^3=CH_3$) funde después de recrystalizar en tolueno/bencina ligera a 110 - 112°C.

3) Éster de etilo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (X, R=etilo, X=cloro, $R^3=H$).

25 g del compuesto anteriormente descrito se disuel-

ven en 100 cc de cloroformo y, bajo enfriamiento con hielo y a
 0 - 10°C se mezcla bajo agitación, gota a gota, con una solu-
 ción de 11,7 g de bromo en 40 cc de cloroformo. Se agita du-
 rante 30 minutos a unos 10°C, a 10- 15°C se gotean lentamente
 5 1,5 g de trietilamina, se sigue agitando durante 1 hora bajo
 enfriamiento con hielo y después durante 6 horas a temperatura
 ambiente. Se lava con agua, se seca con sulfato sódico y el
 disolvente se extrae en vacío. Después de recrystalizar el re-
 siduo en tolueno/ciclohexano se obtienen 16 g de éster de eti-
 10 lo del ácido 2-cloro-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-piri-
 do[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión 169°C.

Ejemplo 57

15 Ácido 2-pirrolidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (I, R¹R²N= pirrolidino,
 R³=H).

Una solución de 17,1 g de éster de etilo del ácido
 2-cloro-4-(n-etoxicarboniletíl-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-
 5-carboxílico en 100 cc de tolueno anhidro se mezcla, gota a
 gota, con 7,8 g de pirrolidina, con lo que la temperatura de
 20 la solución sube a unos 40 - 50°C. Se agita durante 30 minutos,
 se hierve durante 30 minutos bajo reflujo, la solución enfría-
 da se lava con H₂O, se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se re-
 tira por destilación en vacío y se obtienen 18,5 g de éster
 de etilo del ácido 2-pirrolidino-4-(n-2-etoxicarboniletíl-n-
 25 ciclopropil)-amino-pirimidin-5-carboxílico en bruto, que se
 disuelve en 120 cc de tolueno y se mezcla rápidamente, en por-
 ciones, con 6,5 g de terc.-butanolato de potasio. Se deja re-
 posar durante la noche a temperatura ambiente, se agregan
 100 cc de agua y 3,5 g de ácido acético glacial, la fase tolué-

5 nica se separa, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retira en vacío. Después de recristalizar en ciclohexano se obtienen 12,5 g de éster de etilo del ácido 2-pirrolidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico del punto de fusión $72 - 74^{\circ}C$, que se disuelven en 150 cc de cloroformo y bajo enfriamiento con hielo y agitación se mezcla, gota a gota, con una solución de 6,2 g de bromo en 20 cc de $CHCl_3$. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se mezcla, enfriando con hielo y bajo agitación, gota a gota, con 8,5 g de trietilamina, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente así como durante 1 hora a $50^{\circ}C$, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retira por destilación en vacío. Se obtienen 11,5 g de éster de etilo del ácido 2-pirrolidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico que para saponificar se mezclan con 50 cc de etanol y una solución de 5 g de potasa cáustica en 100 cc de agua. Se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir, el alcohol se retira por destilación en vacío lo más posible, la sal ácido:carboxílica se disuelve en H_2O , se filtra y se acidifica con ácido acético glacial a un pH de 5. El precipitado se separa por succión, se lava con H_2O y se seca en el armario secador de vacío sobre $CaCl_2$ a $80 - 100^{\circ}C$. Después de recristalizar en dimetilformamida/etanol se obtienen 9,2 g de ácido 2-pirrolidino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico del punto de descomposición $306^{\circ}C$ (nº 4 de la tabla 1).

30 Según el mismo procedimiento se obtiene también el ácido 2-piperidino- así como el ácido 2-morfolino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (nros. 6 y 5 de la tabla 1).

Ejemplo 58

Ácido 2-pirrolidino-4-metil-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico (I, R^1R^2N =pirrolidino, $R^3=CH_3$).

5 3,4 g de éster de etilo del ácido 2-pirrolidino-4-metil-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico se mezclan con 100 cc de tolueno y 2,5 g de cloranilo. Se calienta durante 30 minutos a 80 - 90°C, el disolvente se retira en vacío y el residuo se recrystaliza en acetoneitrilo. Los 2,2 g del éster obtenido, del punto de fusión 170 - 175°, se calientan con 20 cc de etanol y una solución de 1,2 g de potasa cáustica en 60 cc de H₂O durante 2,5 horas bajo reflujo hasta hervir. El alcohol se retira por destilación, la solución filtrada se acidifica con ácido acético
10 glacial y el precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 1,6 g de ácido 2-pirrolidino-4-metil-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico del punto de fusión 253°C (nº 2 de la tabla 1).

15 Según el mismo procedimiento se obtiene también el compuesto mencionado en la tabla 1 como nº 3.

20 El éster de etilo del ácido 2-pirrolidino-4-metil-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, empleado como producto de partida, se obtiene como sigue:

25 31 g de éster de etilo del ácido 2-cloro-4-metil-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico se disuelven en 300 cc de tolueno y rápidamente se mezcla, gota a gota, con 20 g de pirrolidina con lo que la temperatura sube a unos 40°C. Se calienta durante 30 minutos
30 bajo reflujo hasta hervir, se lava con agua, seca con Na₂SO₄

y el disolvente se retira en vacío. El residuo se recristaliza en bencina de lavado (P.eb. 110 - 140°C). Se obtienen 30 g de cristales incoloros del punto de fusión 121 - 123°C.

5- Asimismo se ha descubierto que los nuevos compuestos de la presente invención tienen excelentes propiedades antimicrobiales y, además tienen eficacia como reguladores del crecimiento. En especial tienen amplia eficacia bacterioestática y bacterizida contra bacterias grampositivas, tales como estafilococos y estreptococos, y contra bacterias gramnegativas tales como Escherichia, Proteus, Providencia, Enterobacter, Klebsiella y Pseudomonas. Esta numeración de agentes patógenos se da como ejemplo y no es limitativa. El efecto antibacterial mejorado de los nuevos compuestos de la presente invención se demuestra con especial claridad en los ejemplos 15 1 y 7 que, en comparación con el ácido 2-piperazino-8-etil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico ("ácido pipemidínico") ó el conocido ácido 1-etil-7-metil-4-naftiridon-(1,8)-3-carboxílico ("ácido nalidixínico"; Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, tómo 2; Chemotherapeutika, Verlag Chemie 20 1968, Pág. 1568), demuestra in vitro o bién in vivo una amplia superioridad contra Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, etc.

25 La eficacia antibacterial mejorada de los compuestos de la presente invención permite su empleo como sustancias activas tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria, pudiendose emplear tanto para evitar, como también para el tratamiento, de infecciones bacteriales sistémicas o locales, especialmente las enfermedades del sistema urogenital. Los compuestos de la presente invención se pueden 30 emplear además también como aditivos a los piensos para fomen-

tar el crecimiento y para mejorar el aprovechamiento de los piensos en la cría de animales, especialmente en el ganado cebado. La aplicación de las sustancias activas se efectúa entonces preferentemente a través del pienso y/o el agua de beber.

La presente invención se refiere además a los medios que contienen los nuevos compuestos de la presente invención. Entre estos se encuentran, por ejemplo, los concretados de piensos para la cría de animales que en la forma usual, además de las sustancias activas, pueden contener también vitaminas y/o sales minerales, o preparados farmacéuticos.

La invención se refiere preferentemente a medios de eficacia antibacterial que contienen los compuestos de fórmula I. La invención se refiere con especial preferencia a aquellos medios de eficacia bacterial que contienen los compuestos de la fórmula o sus sales alcalinas o alcalino-térreas.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención contienen, además de los nuevos compuestos de la presente invención, en la forma usual excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados. Tales excipientes farmacéuticamente adecuados son, por ejemplo, los materiales de carga y de relleno, aglutinantes, medios para mantener la humedad, facilitadores de la disolución, aceleradores de la resorción, humectantes, medios de adsorción o lubricantes, que pueden tener consistencia sólida, semisólida o líquida. Tales excipientes farmacéuticamente adecuados son conocidos por el especialista.

Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, pildoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas,

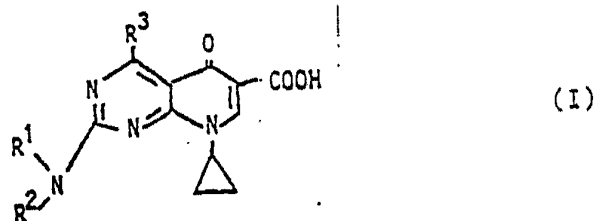
ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays. La obtención de estos preparados se realiza según métodos conocidos, en la forma usual, por ejemplo, por mezcla de la nueva sustancia activa según la presente invención con los excipientes y aditivos usuales. La sustancia activa deberá encontrarse en los preparados farmacéuticos mencionados en una concentración de aproximadamente de un 0,1 hasta 99,5, preferentemente desde un 0,5 hasta 95 % en peso de la mezcla total.

La puesta a disposición de los nuevos bactericidas para combatir las bacterias, que son resistentes a los bactericidas conocidos, representa un enriquecimiento del actual estado de la técnica.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de ácidos 2-amino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula general I



donde R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un resto C_1-C_{12} -alquilo, ramificado o sin ramificar, o un resto C_2-C_{12} -alquenilo, o un resto alquinilo, que esta en caso dado sustituido por uno ó más grupos hidróxilo, ó grupos alcoxi, alquilmecapto ó dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi-carbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, o por un resto arilo, en caso dado sustituido, o resto hetarilo, o significa un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno del cual son sustituyentes y, en caso dado, con un ulterior hetero-átomo por ejemplo, óxigeno, azufre o NR^4 , forman un anillo de 3 a 7 miembros, que, en caso dado, esta mono- ó polisustituido por grupos C_1-C_6 -alquilo ó C_2-C_6 -alquenilo, grupos hidróxilo, grupos alcoxi y alquilmecapto con 1 a 3 átomos de carbono un grupo alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, un grupo ciano o un resto arilo, en caso dado sustituido, y que, en caso dado también posee un doble enlace, R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono y un resto arilo, en caso dado sustituido,

10

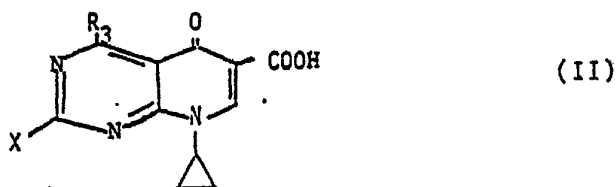
15

20

25

y R^4 significa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6 -alquilo, ramificado o sin ramificar, o un grupo C_2-C_6 -alquenoilo o alquinoilo, en caso dado sustituido por un grupo hidróxilo, un grupo alcoxi, alquilmecapto o dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo, o un grupo alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi, o significa un grupo cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono en la parte alifática y está, en caso dado, sustituido en el resto alquilo, significa un grupo fenilo o naftilo, en caso dado sustituido, o un resto heterocíclico, tal como, por ejemplo, un núcleo piridina, pirimidina, tiazol ó benzotiazol, o significa un grupo alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi y está, en caso dado, sustituido por un resto arilo, en caso dado sustituido, o un resto alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto aroilo, un resto alquil- ó aril-(tio)-carbamoilo, en caso dado sustituido, un resto alquilo- o arilo-sulfonilo, en caso dado sustituido, y sus sales farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque

a) Ácidos pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos de fórmula general II

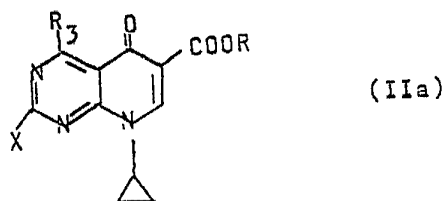


donde R^3 tiene el significado arriba indicado y X significa un grupo alquilmecapto o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III



donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, ó

b) Ésteres de ácido pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de fórmula general IIa



donde R^3 tiene el significado arriba indicado, R significa un grupo alquilo y X significa un átomo de halogeno, se hacen reaccionar en presencia de un aceptor de ácido con las aminas de fórmula III, y, a continuación, el éster se saponifica alcalinamente, ó

c) Ésteres de ácido 2-halogeno-4-(n-2-alcoxicarbonilalquilo-n-ciclopropil)-amino-pirimidin-5-carboxílico se hacen reaccionar con las aminas de fórmula III y los compuestos así formados se someten a una ciclicación y los productos obtenidos se deshidrogenan y saponifican, ó

d) Ésteres de ácido 2-halogeno-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico se hacen reaccionar con las aminas de fórmula III, los ésteres del ácido 2-amino-8-ciclopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico que se forman se deshidro-

genan y saponifican.

2.- Procedimiento para la obtención de ácidos 2-amino-8-ciclopropil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5 1 ENL 190

Madrid,

BAYER AKTIEGESELLSCHAFT

Dr. ...
p. ...