



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 30.03.77 (P. 206251)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 13.02.78

Opis patentowy opublikowano: 19.12.1980

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 239/22  
C07D 405/04

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Takeda Chemicals Industries, Ltd., Osaka  
(Japonia)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych uracylu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych uracylu o wzorze 1 i wzorze 4, w których Y oznacza grupę karboksylową zestryfikowaną grupą alkilową o 1—18 atomach węgla albo zaminowaną grupą aminową lub niższą jedno- lub dwu-alkiloaminową albo grupę CN, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają odpowiednio atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze 2, R<sub>4</sub> oznacza grupę alkoksylową o 1—18 atomach węgla, grupę alkilolio o 1—18 atomach węgla, grupę cykloheksyloksylową, grupę 2,2,2-trójfluoroetoksylową, benzyloksylową, aliloksylową, propargiloksylową, fenoksylową, tiofenoksylową lub naftylolio, a R<sub>6</sub> oznacza grupę aminową ewentualnie jedno lub dwupodstawioną grupą alkilową o 1—7 atomach węgla, grupą benzylową lub fenyloową lub piperydynową.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przedłużania życia zwierząt ciepłokrwistych, cierpiących na raka i/lub wykazują działanie przeciwwirusowe.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 3, w którym R<sub>5</sub> oznacza grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową lub niższą alifatyczną grupę acyloksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie eteryfikuje się lub tioeteryfikuje się związkiem o wzorze R<sub>4</sub>-H, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie.

2

Związki o wzorze 4 w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, sposobem według wynalazku wytwarza się przez poddanie związku o wzorze 5, w którym R<sub>7</sub> oznacza niższą, alifatyczną grupę acyloksylową a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, aminowaniu związkiem o wzorze R<sub>6</sub>-H, w którym R<sub>6</sub> ma wyżej podane znaczenie.

Zestryfikowaną grupę karboksylową oznaczoną symbolem Y można przedstawić wzorem COOY', w którym Y' oznacza na przykład niecykliczną lub cykliczną grupę alkilową o 1—18 atomach węgla, taką jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, izobutylova, II.rz.butylowa, cyklobutylova, pentylowa, cyklopentylowa, heksylowa, cykloheksylowa, heptylova, oktylova, oktadecylowa, cyklopropylometylova, 2-cyklopropyloetylova, 2-metylocykloheksylowa, itd. Wymienione grupy alkilowe mogą być podstawione, na przykład atomem chlorowca, grupą alkoksylową, taką jak 2-chloroetylova, 2,2,2-trójfluoroetylova, 2-etoksyetylova itd.

Zaminowaną grupę karboksylową oznaczoną symbolem Y może być, na przykład niepodstawiona grupa amidowa albo jedno- lub dwu-podstawiona grupa amidowa. Jako przykład można wymienić grupę karboksylową zamidowaną aminą, która może zawierać jeden lub dwa podstawniki, np. alkil (e) o 1—8 atomach węgla, taki jak metyl, etyl i propyl, pentyl, heksyl i oktyl oraz ich izomery i wyżej wymieniony alkil (e) podstawiony grupą hydroksylową, atomem chlorowca lub grupą cykloalkilową, takie

3

jak 2-hydroksyetyl, 2-chloroetyl, cyklopropylometyloetyl itd. Jako przykład można wymienić również grupę karboksylową zamidowaną aminą, która jest jedno lub dwupodstawiona grupą cykloalkilową, np. cyklobutylową, cyklopentylową, cykloheksylową itd., aralkilową np. benzylową, fenetylową itd. aromatyczną o 6—8 atomach węgla, np. fenetylową, o-, m-, p-tolilową, o-, m-, p-metoksyfenylową, o-, m-, p-fluorofenylową, o-, m-, p-trójfluorometylofenylową, 2,3-, 3,4-, 3,5-ksylilową itd. Y może ponadto oznaczać grupę karboksylową zamidowaną zawierającymi azot, heterocyklicznymi aminami o 2—5 atomach węgla, np. azyrydyną, azetydyną, piperolidyną, piperydyną, morfoliną, N'-metylopiperazyną itd.

Podstawione grupy aminowe oznaczone  $R_6$  oznaczają jedno lub dwupodstawione grupy aminowe, których podstawnikami są grupy alkilowe o 1—7 atomach węgla, np. metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa i butylowa, pentylowa i heksylowa jak również ich izomery, cyklopropylometylowa, alkilowa, etoksykarbonylometylowa, grupy aralkilowe, np. benzylowa, fenetylowa, grupy cykloalkilowe, np. cyklopropylowa, cyklobutylova, cyklopentylowa, cykloheksylowa, grupy fenylove ewentualnie podstawione niższymi grupami alkilowymi, np. metylową, etylową, lub niższe grupy alkoksylowe.

W zakres podstawionych grup aminowych oznaczonych  $R_4$  wchodzi również 4—6 członowe grupy heterocykliczne zawierające azot, np. azetydynowa, piperolidynowa, piperydynowa, morfolinowa, piperazynowa. Przykładem podstawionych grup aminowych  $R_4$  są takie grupy, jak metyloaminowa, etyloaminowa, propyloaminowa, butyloaminowa, pentyloaminowa, heksyloaminowa, aliloaminowa, etoksykarbonyloaminowa, cyklopropylometyloaminowa, cyklobutyloaminowa, cyklopentyloaminowa, cykloheksyloaminowa, dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa, dwu-n-propyloaminowa, dwu-izopropyloaminowa, benzyloaminowa, fenetyloaminowa, anilinowa, toluidynowa i anizydynowa.

Niższymi grupami alkilowymi  $R_2$  i  $R_3$  może być każda z grup na przykład metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa lub izobutylova.

Ponieważ związki o wzorach 1 i 4 zawierają asymetryczne atomy węgla w położeniu 5- i 6- dlatego mogą występować w dwóch postaciach izomerycznych, które mają atom wodoru w konfiguracji cis- lub trans- w stosunku do atomu fluoru w położeniu 5 i z tego względu każdy izomer może występować w postaci optycznie czynnych izomerów d i l. W zakres wynalazku wchodzi więc również poszczególne izomery oraz mieszanina co najmniej dwóch rodzajów izomerów.

Związki o wzorze 1 i 4 można otrzymać odpowiednio na drodze reakcji związku o wzorze 3 lub 5 z alkoholem, tiolem albo pierwszo lub drugorzędową aminą, które można określić wzorem  $R_4$ -H lub  $R_6$ -H. Reakcja ta jest ogólnie znana jako reakcja nukleofilowego podstawiania, a nukleofilowy reagent o wzorze  $R_4$ -H lub  $R_6$ -H może być wybrany z szeregu związków wprowadzających aktywny atom wodoru.

Przykładem alkoholi stosowanych w tej reakcji są alkohole o 1—18 atomach węgla, np. metanol, etanol, 2,2,2-trójfluoroetanol i propanol, butanol, alkohol

4

amylowy, heksanol, cykloheksanol, oktanol, alkohol decylowy, alkohol oktadecylowy, jak również ich izomery, alkohole aralkilowe o 7—8 atomach węgla, np. alkohol benzylowy, fenetylowy, o-, m-, p-azytowy, o-, m-, p-chloro lub fluorobenzylowy, alkohole aromatyczne o 6—10 atomach węgla, np. fenol, o-, m-, p-krezol, o-, m-, p-chlorofenol,  $\alpha$ - i  $\beta$ -naftol, alkohole alkenylowe, np. alkohol allilowy, alkohole alkinylova, np. alkohol propargilowy itd.

Przykładem tioli stosowanych dla tioeteryfikowania są tiole odpowiadające wyżej wymienionym alkoholom. W niektórych przypadkach eteryfikacji lub tiotryfikacji korzystnie stosuje się katalizator kwasowy, np. kwasy nieorganiczne i mocne kwasy organiczne, np. chlorowodór, bezwodny fluorowodór, stężony kwas siarkowy, kwas metanosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas trójfluorooctowy, itp., kwasy Lewisa, np. boronitrofluorek, chlorek cynku, chlorek tytanu itp.

Eteryfikację i tioeteryfikację można przeprowadzić w obecności rozpuszczalnika. Jako odpowiedni rozpuszczalnik stosuje się alkohol lub tiol stosowany jako reagent w eteryfikacji lub tioeteryfikacji. Chociaż można stosować inne rozpuszczalniki, takie jak węglowodory chlorowcowane, np. dwuchlorometan, chloroform, czterochlorek węgla, czterochloroetan, trójchlorofluorometan, etery, np. eter etylowy, dioksan, czterowodorofuran, 1,2-dwumetoksyetan, węglowodory aromatyczne, np. benzen, toluen, ksylen, chlorobenzen itp.

W niektórych przypadkach eteryfikację lub tioeteryfikację można przeprowadzić korzystnie przy wydzieleniu wody, alkoholu lub podobnego produktu ubocznego konwencjonalnym sposobem lub przyrządem, takimi jak destylacja azeotropowa, żel krzemionkowy, sita molekularne,  $Na_2SO_4$  lub  $MgSO_4$ . Jeżeli Y oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową zrozumiałym jest, że w przypadku eteryfikacji, transeteryfikacja może mieć miejsce przy grupie Y, a jeżeli Y oznacza grupę cyjanową, to można ją przekształcić w zesteryfikowaną grupę karboksylową.

Przykładem amin stosowanych w tej reakcji są aminy odpowiadające wzorowi  $R_6$ -H. Reakcję aminowania można prowadzić w ten sam sposób jak omówioną powyżej eteryfikację i tioeteryfikację, przy czym  $R_7$  w wyjściowym związku o wzorze 5 oznacza korzystnie niższą grupę acyloksylową.

Eteryfikację i tioeteryfikację oraz aminowanie można przeprowadzać zadawalająco w temperaturze pokojowej, chociaż reakcje te można również prowadzić podczas ogrzewania lecz w temperaturze nie przekraczającej  $120^\circ C$ .

Po zakończeniu reakcji, wytworzone związki wydziela się z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza znanymi metodami per se. Na przykład rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany związek oczyszcza dalej przez rekrystalizację lub chromatograficznie.

Związek wyjściowy o wzorze 3 lub 5 wytwarza się na przykład przez fluorowanie związku o wzorze 6 w obecności wody, alkoholu lub kwasu karboksylowego. We wzorze 6  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie.

Przykładami alkoholi odpowiednich do przeprowadzenia tej reakcji są alkanole albo cykloalkanole o 1—8 atomach węgla, np. metanol, etanol i propanol, butanol, pentanol, heksanol i oktanol jak również ich izomery, cyklopentanol i cykloheksanol oraz podstawione alkanole, np. trójfluoroetanol, trójchloroetanol, glikol etylenowy, glikol trójmetylenowy, epichlorohydryna, eter metylowy glikolu etylenowego, eter etylowy glikolu etylenowego, eter metylowy glikolu dwuetylenowego, eter etylowy glikolu dwuetylenowego itd.

Jako odpowiednie kwasy karboksylowe w reakcji tej stosuje się kwasy karboksylowe zawierające do 4 atomów węgla, np. octowy, propionowy, masłowy, izomasłowy, cyklopropanokarboksylowy, cyklobutanokarboksylowy oraz odpowiadające im kwasy karboksylowe podstawione chlorowcem, np. trójfluoroctowy, pięciofluoropropionowy, woda, alkohol, oraz kwas karboksylowy stosowany w tej reakcji mogą również spełniać funkcję rozpuszczalnika.

W reakcji tej pozostałą część cząsteczki, utworzoną przez odjęcie atomu H z grupy OH w cząsteczce stosowanej wody, alkoholu lub kwasu karboksylowego, wprowadza się do związku o wzorze 3 lub 5 jako podstawnik  $R_5$  lub  $R_7$ .

Jeżeli reakcję tę przeprowadza się w obecności mieszaniny wody, alkoholu i/lub kwasu karboksylowego, wówczas wytwarza się mieszaninę związków o wzorze 3 albo związków o wzorze 5 o różnych resztach oznaczonych symbolem  $R_5$  albo  $R_7$  lub jednego związku jako produktu dominującego.

Reakcję fluorowania prowadzi się za pomocą środka fluorującego. Jako przykład środka fluorującego można wymienić fluorosiarkopodfluoryn, takie jak pięciofluorosiarkopodfluoryn, np. niższe fluoroalkilopodfluoryny o 1—6 atomach węgla, takie jak trójfluorometylopodfluoryn, fluoropropylpodfluoryn, nadfluoroizopropylpodfluoryn, nadfluoro-IIIrz.-butylpodfluoryn, jednochlorosześciofluoropropylpodfluoryn i nadfluoro-IIIrz.-pentylopodfluoryn itd., pochodne dwufluoroksy, takie jak 1,2-dwufluoroksydwufluoroetan i dwufluoroksydwufluorometan. Z powodzeniem można również w tym przypadku stosować fluor cząsteczkowy. Jeżeli stosuje się gazowy środek fluorujący, taki jak fluor cząsteczkowy, wówczas korzystnie przed wprowadzeniem do układu reakcyjnego rozcieńcza się go gazem obojętnym, takim jak azot lub argon. Korzystnymi środkami fluorującymi są gazowy fluor i trójfluorometylopodfluoryn.

Środek fluorujący stosuje się w stosunku 1 do około 10 równoważników molowych, korzystnie około 1,1—4 równoważników molowych zwłaszcza około 1,2—2,5 równoważników molowych do związku o wzorze 6.

Temperatura reakcji mieści się w zakresie około  $-78^{\circ}\text{C}$  do  $+40^{\circ}\text{C}$ , korzystnie około  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $+30^{\circ}\text{C}$ , zwłaszcza  $+14^{\circ}\text{C}$  do  $+30^{\circ}\text{C}$ .

Otrzymany powyższym sposobem związek o wzorze 3 albo 5 można łatwo wydzielić z mieszaniny reakcyjnej konwencjonalnym sposobem per se, na przykład przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Alternatywna metoda, stosowana w pewnych przypadkach obejmuje dodawanie środka redukującego (np.  $\text{NaHSO}_3$ ) do miesza-

niny reakcyjnej w celu wydzielenia utleniającego produktu ubocznego, zobojętnianie mieszaniny reakcyjnej związkami, takimi jak  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$  lub  $\text{MgCO}_3$ , odsączanie go dla wydzielenia nierozpuszczalnych substancji i wydzielenie rozpuszczalnika z przesączu przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany w ten sposób produkt można dalej oczyszczać innymi metodami, np. przez rekrytalizację, chromatografię na żelu krzemionkowym lub na tlenku glinu itp.

Stosowany w sposobie według wynalazku związek wyjściowy o wzorze 3 lub 5 można łatwo otrzymać znanymi metodami, na przykład opisanymi w niżej podanej literaturze lub metodami analogicznymi.

- 1) C.W. Whitehead, J. Am. Chem. Soc., **74** 4267 (1952)
- 2) H.L. Wheeler, T.B. Johnson, C. O. Johns. Am. Chem. J., **37**, 392 (1907)
- 3) V. G. Nemets, B. A. Ivin., Zhurnal Obshchei Khimii, **35**, 1299 (1965)
- 4) J. Klosa, J. Pr. Chem., **26**, 43 (1964)
- 5) T. B. Johnson, Am. Chem., J. **42**, 514 (1909)
- 6) M. Prystas, F. Sorm. Collect., Czech. Chem. Comm. **31** 3990 (1966)
- 7) T. L. V. Ulbricht, T. Okuda, C. C. Price, Org. synth. Coll. Vol. 4, 566 (1963)

Związki o wzorze 1 i 4 są cenne jako nie tylko pozabawiające aktywności inhibitory wzrostu i rozmnażania komórek nowotworowych, na przykład szeregu komórek K B (kulturowanych komórek pochodzących z ludzkiego raka nosogardzieli, szeregu komórek C-34 (komórek fibroblastu nerki myszy) oraz szeregu komórek AC (komórek astrocytomy szczurów) lecz również wpływają na przedłużenie życia myszy cierpiących na białaczkę (P-388, L-1210). Nowe związki inhibują wzrost i rozmnażanie różnych komórek nowotworowych u ssaków, takich jak szczury, myszy i ludzie, a także wpływają na przedłużenie życia ssaków cierpiących na białaczkę. Związki te mogą być podawane doustnie lub inną drogą same lub w postaci otrzymanych znanymi sposobami kompozycji z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem, zaróbką lub rozcieńczalnikiem. Dawki te tworzą proszki, granulki, bezwodne syropy, tabletki, kapsułki, czopki oraz roztwory do wstrzykiwania. W zależności od gatunku zwierzęcia, choroby i symptomów stosuje się te związki w różny sposób w dawkach wynoszących około 25—800 mg/kg ciężaru ciała dziennie. Górny limit wynosi zwykle około 400 mg/kg ciężaru ciała. W wielu przypadkach bardziej korzystny zakres wynosi około 200 mg/kg. Chociaż w poszczególnych przypadkach można stosować niższe i wyższe dawki.

Związki o wzorze 1 lub 4 wprowadzone do krwi w odpowiednio wysokim stężeniu mogą się utrzymywać przez dłuższy okres.

Generalnie, pod względem właściwości farmakologicznych z uwzględnieniem toksyczności, korzystne są związki o wzorze 1 lub 4, w których Y oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową.  $R_2$  oznacza atom H lub grupę o wzorze 2, a  $R_3$  oznacza atom wodoru, zwłaszcza te związki, w których Y oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową o 2—9 atomach

węgla,  $R_2$  oznacza atom H lub grupę o wzorze 2, a  $R_3$  oznacza atom H, a najkorzystniej Y oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową o 2–5 atomach węgla, a obydwa symbole  $R_2$  i  $R_3$  oznaczają H.

1) Test na sposób oznaczania przedłużającego życie działania u myszy cierpiących na białaczkę P 388.

Myszom ważącym 18–25 g wlewano w BDF<sub>1</sub> 10 ml rozcieńczonego płynu puchlinowego z jamy otrzewnej. Zawiesinę badanego związku wstrzykiwano do otrzewnowo w stałej dawce o objętości 0,1/10 g ciężaru ciała. Szczegóły badania przystosowano z metody Protocols for Screening Chemical Agents (Geran. R. I., Greenberg, N.H. Macdonald, M.M. Schumacher, A.M., and Abbott, B.J.: Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products against Animal Tumors and Other Biological Systems. Cancer Chemotherapy Rept., 3 (Part 3/7, 1972).

Wyniki rejestrowano zgodnie z zawartością % T/C obliczoną na podstawie średniego czasu życia zwierząt poddanych badaniu w stosunku do zwierząt kontrolnych.

Wyniki badań podano w tablicy 1

Tablica 1

| Związek  | Dawka mg/kg/dzień | T/C/% |
|--|-------------------|-------|
| Ester metylowy kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 | 200               | 243   |
|  | 100               | 217   |
|  | 50                | 208   |
| Ester etylowy kwasu 6-etoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5   | 200               | 160   |
|  | 100               | 143   |
|  | 50                | 130   |

2) Działanie inhibitora po rozwinięciu komórek rakowych.

Postępowanie:

(1) Inhibitowanie rozwoju komórek KB

Z  $2 \times 10^4$  komórek wytwarza się zawiesinę w 1 ml minimalnego środowiska podstawowego Eagle'sa (MEM) + 10% płodowego serum cielęcica (MEM · 10 F sc) i wysiewa na szklane dyski o średnicy 1,8 cm (d = 1,8) posiadające okrągłe przykrycia o średnicy 1,5 cm (d = 1,5 cm).

Jeden dzień po wysianiu trzy przykrycia (na grupę badaną) pobierano i przenoszono do pojedynczych dysków szklanych o średnicy 4,5 cm (d = 4,5 cm) zawierających 5 ml MEM TOFes o różnym stężeniu badanego związku. Cztery dni po wysianiu określono liczbę komórek na przykryciu 3 przykrycia na każde stężenie za pomocą liczby Coultera. Wyniki wyrażano w stężeniu leku dającego liczbę komórek 50% (ED<sub>50</sub>) ze średniej liczby komórek w grupie kontrolnej (nie poddanej działaniu leku) po 4 dniach stanowiącej 100%.

(2) Inhibitowanie indukowania rozwoju komórek C 34 zakażonych BAV-3.

Z  $1 \times 10^5$  komórek wytwarzano zawiesinę w 1 ml MEM Eagle'sa + 10% serum płodowego cielęcica (MEM · 10 F cs) i wysiewano na dysk szklany o średnicy 1,8 cm (d = 1,8 cm) posiadający okrągłe przykrycie o średnicy 1,5 cm (d = 1,5 cm).

Dwa dni po wysianiu przeprowadzono zakażenie w temperaturze 37°C w ciągu 120 minut (infekcja — ślepa lub infekcja wirusem; następnie rozwój zakażenia na komórkę 100–200 PFU (komórkę). Po tej operacji jedną grupę badaną (3 przykrycia) pobierano i przenoszono do dysku szklanego (d = 4,5 cm) zawierającego 5 ml MEM · 2 F cs każdego stężenia badanego związku.

Sześć dni po wysianiu, określano liczbę komórek na przykryciu za pomocą liczby Coultera. Dla każdej badanej grupy obliczano różnicę w całej ilości pomiędzy komórkami zakażonymi wirusem (V), a komórkami zakażonymi pozornie (M). Wyniki wyrażano w stężeniu leku dającym wartość (V-M) z 50% (ED<sub>50</sub>) dla grupy kontrolnej (nie poddanej działaniu leku) jako 100%.

(3) Inhibitowanie rozwoju komórek AC.

Na płytkach Falcon'a o średnicy 3,5 cm wysiewano  $1 \times 10^5$  komórek AC (2 ml MEM Eagle'sa z 10% serum płodowego cielęcica). Po 24 godzinach do wymienionego środowiska hodowanego dodawano lek w różnym stężeniu. Po trzech dniach od stosowania leku obliczano liczbę komórek. Efekt działania farmakologicznego wyrażano jako ED<sub>50</sub> stężenie leku dające liczbę komórek z 50% liczby komórek grupy poddanej działaniu leku dla grupy kontrolnej, którą traktowano jako 100%.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy 2.

Tablica 2

| Związek  | Inhibitowanie wzrostu komórek | ED <sub>50</sub> (ml) |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Ester metylowy kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-4 | KB                            | 3                     |
|  | AC                            | 0,12                  |
|  | C34 zakażone BA V 3           | 0,023                 |
| Ester etylowy kwasu 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5   | KB                            | 2,8                   |
|  | C34 zakażone BA               | 0,023                 |
|  | V 3                           |                       |

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. Sporządza się zawiesinę 15,04 g (80 milimoli) jednowodzianu estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 400 ml wody i energicznie miesza ją w temperaturze pokojowej. Następnie przez zawiesinę przepuszcza się gazowy fluor rozcieńczony

azotem w stosunku 1:3 (objętościowo), z szybkością 45 ml na minutę, w ciągu 6,6 godziny. Mieszaninę reakcyjną od czasu do czasu chłodzi się wodą tak, by jej temperatura nie przekroczyła 28°C (zużycie fluoru 1,95 równoważnika molowego). Przy oziębianiu dodaje się następnie do mieszaniny reakcyjnej 15,6 g węgla wapnia, w celu zobojętnienia fluorowodoru. Po dodaniu 5,2 g siarczku sodu odsąca się części nierozpuszczone, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 23,7 g proszku, który dodaje się do 500 ml acetonu.

Po odsączeniu części nierozpuszczonych, pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się aceton. Pozostałość oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: aceton-chloroform 1:3 (objętościowo), otrzymując 13,0 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 o temperaturze topnienia 171—172°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,80 (3H, s), 4,90 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF} = 4\text{Hz}$ ), 7,13 (1H, d  $J = 5\text{Hz}$ ), 8,53 (1H, szeroki), 10,85 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_6H_7FN_2O_6$ : C 34,96%, H 3,42%, N 13,59%, wartości obliczone: C 35,07%, H 3,41%, N 13,58%.

Przykład II. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 100 ml sporządza się zawiesinę 510 mg (3,0 milimola) estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 w 20 ml wody i mrozi ją w kąpielu suchy lód-etanol. Utrzymując zawiesinę w łaźni chłodzącej, dodaje się do niej około 400 mg podfluorynu trójfluorometylu w 20 ml fluorotrójchlorometanu. Po szczelnym zamknięciu reaktora wyjmuje się go z łaźni i doprowadza do temperatury pokojowej. Materiał szybko reaguje i rozpuszcza się w wodzie. Podczas mieszania w ciągu nocy ciała stałe zanikają.

Nadmiar podfluorynu trójfluorometylu odpędza się strumieniem azotu, dodaje 400 mg bezwodnego octanu sodu i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje roztwór do sucha. Otrzymane ciało stałe przemawia się acetonem. Acetonowy roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 700 mg estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 w postaci szklistego ciała stałego barwy żółtej. Tożsamość związku ustala się widmem magnetycznego rezonansu jądrowego. W chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym produkt daje jedną plamę (chloroformmetanol 6:1 (objętościowo)).

Przykład III. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 50 ml sporządza się zawiesinę 510 ml (3,0 milimola) estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 w 20 ml wody i mrozi ją w kąpielu suchy lód-etanol. Dodaje się 20 ml kwasu trójfluorooctowego i około 290 mg podfluorynu trójfluorometylu. Po szczelnym zamknięciu reaktora, doprowadza się mieszaninę do temperatury pokojowej. Ze wzrostem temperatury reakcja przebiega szybko i powstaje jednorodny roztwór. Mieszaninę reakcyj-

ną miesza się w ciągu nocy. W celu usunięcia nadmiaru podfluorynu trójfluorometylu, przepuszcza się przez mieszaninę strumień azotu, a następnie dodaje do niej 540 mg wodorowęglanu sodu.

Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując syropowaty produkt. Dodaje się 30 ml acetonu, odsąca nierozpuszczoną pozostałość i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje roztwór, otrzymując 1,15 g syropu barwy jasnożółtej. Chromatografię cienkowarstwową na żelu krzemionkowym i spektroskopię NMR produkt identyfikuje się jako ester metylowy kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5.

Przykład IV. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 300 ml miesza się 25 ml metanolu z 50 ml fluorotrójchlorometanu i oziębia mieszaninę w łaźni suchy lód-etanol. W mieszaninie rozpuszcza się około 1,1 g podfluorynu trójfluorometylu i zawieszają w niej 1,36 g (8,0 milimola) estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-4, po czym dodaje 80 ml metanolu oziębionego w łaźni suchy lód-etanol.

Po szczelnym zamknięciu reaktora, przy stałym mieszaninie doprowadza się mieszaninę do temperatury pokojowej. Ze wzrostem temperatury materiał wyjściowy szybko reaguje i powstaje jednorodny roztwór. Roztwór miesza się w ciągu nocy, a następnie przepuszcza przez niego strumień azotu, w celu usunięcia nadmiaru podfluorynu trójfluorometylu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się ciało stałe białej barwy, które oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform zawierający 1—10% objętościowych metanolu).

Otrzymuje się 1,52 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 i 0,31 g nieprereagowanego materiału wyjściowego. Po przekształcowaniu produktu z acetonu i heksanu otrzymuje się 1,26 g bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 165—166°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,38 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,77 (1H, dd,  $J_{HF} = 2\text{Hz}$ ,  $J = 5\text{Hz}$ , po dodaniu tlenu deuteru d:  $J_{HF} = 2\text{Hz}$ ), 8,77 (1H, szeroki), 10,92 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_7H_9FN_2O_6$ : C 38,19%, H 4,12%, N 12,76%, F 8,63%, wartości znalezione: C 38,49%, H 4,06%, F 7,92%, N 13,50%.

Przykład V. Sporządza się zawiesinę 920 mg estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyowego-5 w 200 ml wody i energicznie mieszając w temperaturze pokojowej przepuszcza przez nią mieszaninę fluoru z azotem, o 25% zawartości fluoru (objętościowo). W trakcie przepuszczania gazu materiał wyjściowy rozpuszcza się i powstaje jednorodny roztwór. Po wprowadzeniu 2,6 równoważnika molowego fluoru, bada się widmo absorpcji w nadfiolecie mieszaniny reakcyjnej. Gdy widmo wykazuje nieobecność związków wyjściowych, przerywa się prowadzenie reakcji. Dodaje się 1,10 g węglanu wapnia, miesza przez chwilę i odsąca część-

ci nierozpuszczone. Przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, otrzymując ciało stałe barwy białej.

Powyższy produkt zawieszają w 50 ml acetonu i odsączają części nierozpuszczone. Część rozpuszczoną w acetonie poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform zawierający 1,5% metanolu objętościowo). Po odparowaniu frakcji zawierającej pożądaną związek, pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się produkt w postaci ciała stałego barwy białej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol-chloroform-heksan otrzymuje się 561 mg bezbarwnych kryształów estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 163–165°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,93 (1H, dd,  $J_{HF}$ =3Hz, J=5Hz, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =3Hz), 6,3 (1H, szeroki), 8,48 (1H, szeroki), 10,80 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{13}FN_2O_5$ : C 38,19%, H 4,12%, N 12,73%, wartości znalezione: C 37,90%, H 3,94%, N 12,87%.

Przykład VI. Sporządza się zawiesinę 1,54 g estru izopropylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 200 ml wody. Przez zawiesinę przepuszcza się mieszaninę fluoru z azotem o zawartości fluoru 25% (objętościowo), w celu przeprowadzenia fluorowania. Mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób podobny do opisanego w przykładzie I, a produkt oczyszcza przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym. Frakcję odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,44 g ciała stałego barwy białej.

Po przekrystalizowaniu z acetonu i heksanu otrzymuje się 1,06 g estru izopropylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 179–181°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,2 (6H, d, J=6Hz), 4,92 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =3Hz), 5,02 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=5Hz), 8,52 (1H, szeroki), 10,82 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{11}FN_2O_5$ : C 41,03, H 4,74, N 11,96, wartości znalezione: C 41,08, H 4,52, N 11,60%.

Przykład VII. Sporządza się zawiesinę 3,18 g estru n-butyłowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i przy energicznym mieszanym przepuszcza przez nią mieszaninę fluoru z azotem o zawartości fluoru 25% (objętościowo). W trakcie przepuszczania materiał wyjściowy rozpuszcza się i powstaje jednorodny roztwór.

Po wprowadzeniu 4 równoważników molowych mieszaniny gazowej, mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób podobny do opisanego w przykładzie I, otrzymując ciało stałe barwy białej. Powyższy produkt łączy się z uzyskanym w wyniku fluorowania 2,12 g tego samego materiału wyjściowego i oczyszcza przez chromatografię na żelu krzemionkowym.

Pożądaną frakcję odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,63 g ciała stałego bar-

wy białej. Po przekrystalizowaniu z acetonu i chloroformu otrzymuje się 3,08 g estru n-butyłowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 162–163°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90 (3H, m), 1,1–1,9 (4H, m), 4,22 (2H, t, J=6Hz), 4,90 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =3Hz), 7,07 (1H, d, J=5Hz), 8,53 (1H, szeroki), 10,87 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{13}FN_2O_5$ : C 43,55%, H 5,28%, N 11,29%, wartości znalezione: C 43,26%, H 5,16%, N 11,46%.

Przykład VIII. Sporządza się zawiesinę 4,24 g estru II-rz.-butylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 300 ml wody. Przy energicznym mieszanym przepuszcza się przez nią gazowy fluor, 3,3 krotnie rozcieńczony azotem, utrzymując temperaturę 24–28°C. Doprowadza się 1,8 równoważnika molowego fluoru, w stosunku do substratu, otrzymując bezbarwny, klarowny roztwór. Dodaje się 2,5 g kwaśnego siarczku sodu, następnie 7,5 g węglanu wapnia, przesącza mieszaninę reakcyjną, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha.

Po dodaniu 300 ml acetonu i dokładnym wymieszaniu, mieszaninę przesącza się, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując 4,59 g proszku barwy białej. 1,59 g tego proszku rozpuszcza się i poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 2:1 (objętościowo)), otrzymując białej barwy, krystaliczny ester II-rz.-butylowy kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 183–184°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,86 (3H t, J=7Hz), 1,21 (3H, d, J=7Hz), 1,59 (2H, m, J=7Hz), 4,7–5,1 (2H, m), 7,16 (1H, szeroki), 8,60 (1H, szeroki), 10,89 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{13}FN_2O_5$ : C 43,55%, H 5,28%, N 11,29%, wartości znalezione: C 43,40%, H 5,26%, N 11,19%.

Przykład IX. Sporządza się zawiesinę 1,77 g estru 2-chloroetyłowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i energicznie mieszając, przepuszcza się przez nią gazową mieszaninę fluoru z azotem, o 25% zawartości fluoru (objętościowo). Po wprowadzeniu 4,2 równoważników molowych mieszaniny, widmem absorpcji w nadfiolecie potwierdza się zanik materiału wyjściowego i sposobem podobnym do opisanego w przykładzie I wyodrębnia produkt reakcji.

Produkt oczyszcza się przez chromatografię na kolumnie z żelom krzemionkowym i przekrystalizowuje aceton-chloroform-heksan, otrzymując 370 mg estru 2-chloroetyłowego kwasu 5-fluoru-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 180–182°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,83 (2H, m), 4,52 (2H, m), 4,97 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =3Hz), 7,17 (1H, d, J=5Hz), 8,53 (1H, szeroki), 10,90 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_7H_8ClFN_2O_5$ : C 33,02%, H 3,17, N 11,01%, wartości znalezione: C 33,44%, H 3,05%, N 11,11%.

Przykład X. Sporządza się zawiesinę 1,84 g estru metylowego kwasu 3-metylo-1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 200 ml wody i przy energicznym mieszaniu wprowadza się do niej 3 równoważniki molowe gazowej mieszaniny fluoru z azotem, o 25% zawartości fluoru (objętościowo). Po fluorowaniu mieszaninę reakcyjną przerabia się sposobem podobnym do opisanego w przykładzie I, a otrzymane ciało stałe barwy żółtej oczyszcza przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym. Otrzymane frakcje dają 1,27 g ciała stałego barwy białej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton-chloroform-heksan otrzymuje się ester metylowy kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-3-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 160–161°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,95 (1H, m, po dodaniu tlenku deuteru d,  $J_{HF}=3$ Hz), 7,17 (1H, d,  $J=5$ Hz), 8,85 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_7H_8FN_2O_5$ : C 38,19%, H 4,12%, N 12,73%, wartości znalezione: C 38,33%, H 4,04%, N 12,84%.

Przykład XI. W 500 ml szklanym reaktorze wyposażonym w mieszadło i doprowadzenie gazu z tworzywa Teflon, termometr i wylot gazu połączony z płuczką wychwytną fluor, sporządza się zawiesinę 980 mg estru metylowego kwasu 1-(2-czterowodorofurylo)-1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 200 ml wody. W temperaturze pokojowej przepuszcza się przez zawiesinę mieszaniny fluoru z azotem o 25% zawartości fluoru (objętościowo). Powoduje to rozpuszczenie materiału wyjściowego z wytworzeniem jednorodnego roztworu.

Po wprowadzeniu 4 równoważników molowych mieszaniny gazowej oznacza się widmo absorpcji mieszaniny reakcyjnej w nadfiolecie, w celu potwierdzenia nieobecności związku wyjściowego. Reakcję kończy się i dodaje do mieszaniny reakcyjnej 2,0 g węgla wapnia, dla zobojętnienia fluorowania. Dodaje się 20 ml 1 M wodnego roztworu kwaśnego siarczku sodu, odsąca wytrącony osad, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując stałą masę barwy białej. Produkt zawieszają w 50 ml acetonu i odsąca części rozpuszczalne.

Składniki rozpuszczone w acetonie poddaje się chromatografii na kolumnie z żelom krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform zawierający 1% metanolu (objętościowo)), a frakcje zawierające pożądaną związek odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując stałe ciało barwy białej.

Po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton-chloroform-heksan otrzymuje się 485 mg estru metylowego kwasu 5-fluoro-1-(2-czterowodorofurylo)-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 165–170°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,7–2,2 (4H, m), 3,75 i 3,82 (5H), 5,0–5,2 (1H, m, po dodaniu tlenku deu-

teru d,  $J_{HF}=3,5$  Hz), 5,73 (1H, m), 7,28 i 7,33 (1H, znika po dodaniu tlenku deuteru), 11,08 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{18}FN_2O_6$ : C 43,48%, H 4,74%, N 10,14%, wartości znalezione: C 43,45%, H 4,63%, N 10,02%.

Przykład XII. Sporządza się zawiesinę 850 g estru metylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 200 ml lodowatego kwasu octowego i przy energicznym mieszaniu przepuszcza przez nią mieszaninę fluoru z azotem o 10% (objętościowo) zawartości fluoru, utrzymując temperaturę 18–19°C. W trakcie reakcji materiał wyjściowy rozpuszcza się i powstaje jednorodny roztwór. Mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, otrzymując szkliste ciało stałe barwy jasnożółtej.

Powyższy produkt poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 4:1 (objętościowo)), a frakcje bogate w pożądaną produkt odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,00 g estru metylowego kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych igieł.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,08 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,23 (1H, dd,  $J_{HF}=2$ Hz,  $J=6$ Hz, po dodaniu tlenku deuteru d,  $J_{HF}=2$ Hz), 9,10 (1H, szeroki), 11,33 (1H, szeroki).

Przykład XIII. Gazową mieszaninę fluoru z azotem o 10% zawartości fluoru (objętościowo) przepuszcza się w ciągu 4 godzin przez utrzymywaną w 20–25°C zawiesinę 1,07 g estru n-oktylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 200 ml kwasu octowego, wprowadzając 2,1 molarne równoważniki fluoru.

Otrzymaną bezbarwną, klarowną mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, otrzymując 1,44 g surowego estru n-oktylowego kwasu 5-fluoro-6-acetoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-pirymidynokarboksylowego-5 w postaci ciała stałego barwy białej.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,67–1,83 (15H, m), 2,08 (3H, s), 4,28 (2H, m), 6,19 (1H, dd,  $J=5,5$ Hz, po dodaniu tlenku deuteru d,  $J=2$ Hz), 9,1, 11,3 (po 1H, szerokie).

Przykład XIV. Gazową mieszaninę fluoru z azotem o 15% (objętościowo) zawartości fluoru przepuszcza się w ciągu 8,5 godzin przez utrzymywaną w 24°C zawiesinę estru alkoholu stearynowego z kwasem 1,2,3,4-czterowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w kwasie octowym (2,04 g w 200 ml). Części nierozpuszczone odsąca się, uzyskując 89% nie przereagowanego materiału wyjściowego, a przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml etanolu i w ciągu nocy ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform-octan etylu 1:1 (objętościowo)), uzyskując 54 mg estru alkoholu stearynowego z kwasem 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodor-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowym o

temperaturze topnienia 104—106°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,6—1,8 (38H, m), 3,3—3,93 (2H, m), 2,93—4,42 (2H, m) 4,82 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 8,70, 10,83 (po 1H, szerokie).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{25}H_{45}FN_2O_5 \cdot 1/2H_2O$ : C 62,34%, H 9,62%, N 5,82%, wartości znalezione: C 62,52%, H 9,45%, N 5,85%.

Przykład XV. Sporządza się zawiesinę 1,55 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karboksyamidu w 200 ml wody i przepuszcza przez nią gazowy fluorowódor trzykrotnie rozcieńczony azotem. Utrzymując temperaturę 27—30°C wprowadza się około 5 równoważników molowych fluoru, w stosunku do substratu (w ciągu około 4 godzin), a po odsączeniu nieprzereagowanego materiału wyjściowego dodaje 2,5 g kwaśnego siarczku sodu i 9,0 g węglanu wapnia.

Po dokładnym wymieszaniu mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje, po czym rozpuszcza w 200 ml acetonu. Otrzymane ciało stałe przekształca się z mieszaniny aceton-chloroform, otrzymując 0,74 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karboksyamidu w postaci krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 188—189°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,86 (1H, m), 6,82 (1H, d,  $J=5$ Hz), 7,75 (1H, szeroki), 7,93 (1H, szeroki), 8,48 (1H, szeroki) 10,63 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_8FN_2O_4$ : C 31,42%, H 3,16%, N 21,99%, wartości znalezione: C 31,25%, H 3,21%, N 22,09%.

Przykład XVI. Przy energicznym mieszananiu, przez zawiesinę 1,69 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N-metylo)karboksyamidu w 200 ml wody przepuszcza się gazowy fluor trzykrotnie rozcieńczony azotem, utrzymując temperaturę 25—27°C. Po wprowadzeniu około 3,5 molowych równoważników fluoru na mol substratu (w ciągu około 3,5 godzin) mieszanina reakcyjna staje się bezbarwna i klarowna. W celu zobojętnienia dodaje się do niej 4,3 g węglanu wapnia i przesącza ją. Przesącz odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w metanolu.

Roztwór odparowuje się do sucha i poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 1,1—1:5), otrzymując 0,73 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N-metylo)karboksyamidu w postaci proszku barwy białej, o temperaturze topnienia 193—194°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,63 (3H, d,  $J=5$ Hz, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 6,84 (1H, szeroki), 8,40 (2H, szeroki), 10,61 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_8FN_2O_4$ : C 35,13%, H 3,93%, N 20,48%, wartości znalezione: C 34,92%, H 3,98%, N 20,51%.

Przykład XVII. W 50 ml wody rozpuszcza się 1,06 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N-dwuetylo)karboksyamidu. Przy energicznym

mieszananiu przez roztwór przepuszcza się gazowy fluor, trzykrotnie rozcieńczony azotem (temperatura reakcji 27—29°C).

Po wprowadzeniu 5 równoważników molowych fluoru na mol substratu (w ciągu około 2,5 godzin), mieszaninę reakcyjną bezpośrednio odparowuje się do sucha, a pozostałość poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 2:1), otrzymując 0,17 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N,N-dwuetylo)karboksyamidu.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,85—1,33 (6H, m), 3,05—3,70 (4H, m), 4,99 (1H, szeroki), d,  $J=5$ Hz, po dodaniu tlenu deuteru s, (szeroki), 6,6—7,4 (1H, szeroki), 8,37 (1H, szeroki), 10,7 (1H, szeroki).

Przykład XVIII. Przy stałym mieszananiu, przez mieszaninę 1,57 g N-(1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karbonylo)morfoliny i 150 ml wody przepuszcza się gazowy fluor, trzykrotnie rozcieńczony azotem, utrzymując temperaturę 15—23°C. Po wprowadzeniu około 3 równoważników molowych fluoru na mol substratu (w ciągu około 2,5 godzin), dodaje się 1,0 g kwaśnego siarczku sodu i 5,0 g węglanu wapnia. Mieszaninę przesącza się, a przesącz odparowuje.

Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 1:1), otrzymując 0,33 g N-(5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karbonylo)morfoliny w postaci proszku barwy białej, o temperaturze topnienia 183—184°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,60 (8H, s), 5,03 (1H, t,  $J=5$ Hz), 6,92 (1H, d,  $J=5$ Hz), 8,40 (1H, szeroki), 10,77 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{12}FN_2O_5$ : C 41,38, H 4,63%, N 16,09, wartości znalezione: C 41,20%, H 4,54%, N 16,23%.

Przykład XIX. W 200 ml kwasu octowego rozpuszcza się 1,06 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N-IIIrz. butylo)karboksyamidu i przy energicznym mieszananiu przepuszcza gazowy fluor, dziewięćkrotnie rozcieńczony azotem.

Po wprowadzeniu 2 równoważników molowych fluoru na mol substratu (w ciągu około 2 godzin), mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w małej objętości acetonu, a do roztworu dodaje benzenu. Wytrącony osad odsącza się, otrzymując 0,94 g 5-fluoro-6-acetoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N-IIIrz.butylo)karboksyamidu w postaci proszku barwy białej, o temperaturze topnienia 191—193°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,29 (9H, s-: 2,10) 3H, (s, 6,14) 1H, (szeroki,  $J=6$ Hz) 8,19 (1H, szeroki s), 9,09 (1H, szeroki), 11,01 (Lh, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{11}H_{16}FN_2O_4$ : C 45,68%, H 5,58%, N 14,53%, wartości znalezione: C 44,92%, H 5,36%, N 14,89%.

Przykład XX. W ciśnieniowym, cylindrycznym reaktorze szklanym o pojemności 100 ml, sporządza się zawiesinę 1,10 g (8,0 mmoli) 1,2,3,4-cztero-

wodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny w 35 ml wody i zamraża ją w kąpeli suchy lód-etanol. Utrzymując zawiesinę w łaźni chłodzącej dodaje się 35 ml trójchlorofluorometanu i około 1,2 g podfluorynu trójfluorometylu.

Po hermetycznym zamknięciu reaktora, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 40 godzin w temperaturze pokojowej, co powoduje całkowite prze-reagowanie i rozpuszczenie związku wyjściowego. Nadmiar podfluorynu trójfluorometylu odpędza się strumieniem azotu. Dodaje się 690 mg wodorowę-glanu sodu i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik. Powyższym sposobem otrzymuje się 1,74 g szklistego ciała stałego barwy brązowej, da-jącego w chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym dwie wyraźne plamy.

Widmem magnetycznego rezonansu jądrowego identyfikuje się produkt jako mieszaninę (około 1:1) 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny i N3,5-dwufluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,33 (1H, m, po doda-niu tlenu deuteru, d,  $J_{HF}$ =3Hz), 7,7—8,2 (1H, sze-roki), 9,00 (1H, szeroki), 10,3—11,0 (1/2H, szeroki, N<sup>3</sup>-H).

Przykład XXI. Sporządza się zawiesinę 2,05 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopiry-midyny w 150 ml wody i przy energicznym miesza-niu przepuszcza przez nią gazowy fluor, trzykrotnie rozcieńczony azotem (temperatura mieszaniny reak-cyjnej 26—29°C). Po wprowadzeniu około 4,5 równo-ważników molowych fluoru (w ciągu około 5 go-dzin), mieszaninę reakcyjną odparowuje się do su-cha, a pozostałość poddaje chromatografii kolum-nowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chlo-roform:metanol 13:1), otrzymując 1,86 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny w postaci krystalicznego proszku barwy białej, o temperaturze topnienia 158—160°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,35 (1H, m), 7,75 (1H, szeroki), 9,00 (1H, szeroki), 11,40 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_8H_4FN_3O_3$ : C 34,69, H 2,33, N 24,27, wartości znale-zione: C 34,39, H 2,27, N 24,16.

Przykład XXII. Sporządza się zawiesinę 1,05 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-(N,N-dwuetylo)karboksamidu i w temperaturze pokojowej przepuszcza przez nią gazowy fluor, dzie-więciokrotnie rozcieńczony azotem. Po wprowadze-niu 2,8 równoważników molowych, w stosunku do substratu (w ciągu 6,5 godziny) pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę reakcyjną, otrzymując syropową pozostałość barwy jasnożół-tej. Powyższy produkt rozpuszcza się w 50 ml wody, a roztwór miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha.

Uzyskany lepki produkt poddaje się chromatogra-fii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpusz-czalnik: benzen-aceton 2:1), otrzymując 0,39 g proszku barwy białej. Powyższy proszek przekrystalizo-

wuje się z octanu etylu, otrzymując 0,12 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopi-rymidyno-5-(N,N-dwuetylo)karboksamidu w postaci mikrokryształów o temperaturze topnienia 190—192°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9—1,4 (6H, m), 3,1—3,8 (4H, m), 5,04 (1H, t,  $J$ =5Hz), 6,97 (1H, d,  $J$ =5Hz), 8,5 (1H, szeroki), 10,76 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{14}FN_3O_4$ : C 43,72%, H 5,71%, N 17,00%, warto-ści znalezione: C 43,61%, H 5,57%, N 16,98%.

Przykład XXIII. Wytwarza się zawiesinę 2,05 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopiry-midyny i przy energicznym mieszanu przepuszcza przez nią mieszaninę fluoru z azotem o stosunku objętościowym składników 15:85. Po wprowadzeniu do substratu około 1,5 równoważnika molowego fluoru, mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do pozostałości dodaje się 70 ml etanolu, ogrzewa mieszaninę w cią-gu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie ponownie odparowuje do sucha.

Otrzymany syrop poddaje się chromatografii ko-lumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 4:1), otrzymując 1,54 g 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyja-nopirymidyny w postaci kryształów barwy białej o temperaturze topnienia 195—196°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (3H, t,  $J$ =7Hz), 3,64 (2H, qxd,  $J$ =7Hz i  $J$ =2Hz), 5,42 (1H, dd,  $J$ =4Hz i  $J$ =2Hz), 9,38 (1H, szeroki), 11,59 (1H, sze-roki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_7H_8FN_3O_3$ : C 41,80%, N 4,01%, N 20,89%, wartości znalezione: C 41,44%, H 3,95%, N 20,70%.

Przykład XXIV. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 100 ml spo-rządza się zawiesinę 510 mg (3,0 milimoli) estru me-tylowego kwasu 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopi-rymidynokarboksylowego-5 w 20 ml wody i zamra-ża ją w kąpeli suchy lód-etanol. Na zamrożone ciało stałe wylewa się 20 ml fluorotrójchlorometanu i przy chłodzeniu w tej samej kąpeli rozpusz-cza się w nim około 400 mg podfluorynu trójfluoro-metylu. Po szczelnym zamknięciu reaktora wyjmuje się go z kąpeli chłodzącej i doprowadza mieszaninę do temperatury pokojowej. Materiał wyjściowy szybko reaguje i rozpuszcza się w wodzie. Miesza-ninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy, co powo-duje całkowite rozpuszczanie ciał stałych.

Nadmiar podfluorynu trójfluorometylu wydała się przepuszczając przez roztwór strumień azotu, po czym dodaje do roztworu bezwodnego octanu sodu (400 mg). Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się roztwór do sucha, a pozostałość przemywa ace-tonem. Acetonowy roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 700 mg estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-wego-5 w postaci szklistego ciała stałego barwy żół-tej. Produkt identyfikuje się na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego. Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym (chloro-form-metanol 6:1) wykazuje jego jednorodność.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ : 3,80 (3H, s), 4,90 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8,53 (1H, szeroki), 10,85 (1H, szeroki).

Przykład XXV. W szklanym cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 50 ml sporządza się zawiesinę 510 mg (3,0 milimoli) estru metyloвого kwasu 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5 w 20 ml wody i zamraża ją w kąpeli suchy lód-etanol. Na zamrożone ciało stałe wylewa się 20 ml kwasu trójfluorooctowego i rozpuszcza w nim około 200 mg podfluorynu trójfluorometylu. Reaktor zamyka się szczelnie i doprowadza do temperatury pokojowej. Ze wzrostem temperatury zachodzi reakcja i powstaje jednorodny roztwór, który miesza się w ciągu nocy.

Nadmiar podfluorynu trójfluorometylu odpędza się strumieniem azotu, a następnie dodaje do roztworu 540 mg wodorowęglanu sodu i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik, otrzymując bezbarwny syrop. Do powyższego syropu dodaje się 30 ml acetonu i odparowuje roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 1,15 g syropu barwy jasnożółtej. Na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i widma magnetycznego rezonansu jądrowego produkt identyfikuje się jako ester metyloвого kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5.

Przykład XXVI. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 100 ml sporządza się zawiesinę 1,10 g (8,0 milimoli) 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny w 35 ml wody i zamraża ją w mieszaninie suchy lód-etanol. Na zamrożone ciało stałe wylewa się 35 ml fluorotrójchlorometanu i chłodząc w tej samej mieszaninie rozpuszcza w nim około 1,2 g podfluorynu trójfluorometylu. Reaktor zamyka się szczelnie i w ciągu 40 godzin miesza jego zawartość w temperaturze pokojowej, co powoduje całkowite rozpuszczenie materiału wyjściowego.

Nadmiar podfluorynu trójfluorometylu odpędza się strumieniem azotu, po czym dodaje 690 mg wodorowęglanu sodu i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik. Do powstałego syropu barwy brązowej dodaje się acetonu i odsącza części nierozpuszczone.

Roztwór acetonowy odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,74 g brązowej barwy szklatego ciała. Na chromatogramie cienkowarstwowym na żelu krzemionkowym (chloroform-metanol 6:1) wykrywa się dwie wyraźne plamy, a widmo magnetycznego rezonansu jądrowego produktu wykazuje, że jest to mieszanina w przybliżeniu 1:1 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny i 3,5-dwufluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,33 (1H, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{\text{HF}}=3\text{Hz}$ ), 7,7–8,2 (1H, szeroki), 9,00 (1H, szeroki), 10,3–11,0 (1/2H, szeroki,  $\text{N}^3\text{-H}$ ).

Przykład XXVII. Do cylindrycznego reaktora ze szkła Pyrex o średnicy 40 mm i wysokości 300 mm, wyposażonego w termometr, rurkę doprowadzającą gaz z tworzywa Teflon i przewód odlo-

towy gazu, połączony z płuczką zawierającą roztwór jodku potasu wprowadza się 3,25 g (25 milimoli) estru metyloвого kwasu 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5 i 250 ml wody i chłodząc zimną wodą miesza zawartość magnetycznie.

Przez reaktor przepuszcza się gazowy fluor rozcieńczony azotem w stosunku 1:9 (objętościowo), z szybkością około 100 ml/min, w ciągu 1,5 godziny, do całkowitego rozpuszczenia materiału wyjściowego. Pochłonięciu ulega około 1,5 równoważnika molowego fluoru. W ciągu krótkiego czasu przez układ reakcyjny przepuszcza się strumień azotu, a następnie odparowuje mieszaninę reakcyjną kolejno pod zmniejszonym ciśnieniem i w wysokiej próżni. Otrzymuje się 4,32 g surowego estru metyloвого kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5 w postaci szklatego ciała stałego barwy białej.

Przykład XXVIII. W szklanym, cylindrycznym reaktorze ciśnieniowym o pojemności 300 ml miesza się 25 ml metanolu z 50 ml fluorotrójchlorometanu a mieszaninę głęboko oziębia w suchym lodzie z etanolem. W powyższej mieszaninie rozpuszcza się około 1,1 g podfluorynu trójfluorometylu i zawieszają w niej 1,36 g (8,0 moli) estru metyloвого kwasu 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5, po czym dodaje 80 ml metanolu wstępnie oziębionego w kąpeli suchy lód-etanol. Po szczelnym zamknięciu reaktora, przy mieszananiu zawartości doprowadza się go do temperatury pokojowej.

Ze wzrostem temperatury materiał wyjściowy szybko ulega rozpuszczeniu i powstaje jednorodny roztwór, który miesza się w ciągu nocy. Z kolei przez roztwór przepuszcza się strumień azotu, dla usunięcia nadmiaru podfluorynu trójfluorometylu, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje mieszaninę reakcyjną, otrzymując stałą pozostałość barwy białej. Produkt poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform o 1–10% zawartości metanolu), izolując 1,52 g estru metyloвого kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5 i 0,31 g nie przereagowanego materiału wyjściowego. Pożądany produkt przekształtówuje się z acetonu i heksanu, otrzymując 1,26 g czystego związku w postaci bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 165–166°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,38 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,77 (1H, dd,  $J_{\text{HF}}=2\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ ) (po dodaniu dwutlenku deuteru d,  $J_{\text{HF}}=2\text{Hz}$ ), 0,77 (1H, szeroki), 10,92 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $\text{C}_7\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_6$ : C 38,19%, H 4,12%, N 12,76%, F 8,63%, wartości znalezione: C 38,49%, H 4,06%, N 12,50%, F 7,92%.

Przykład XXIX. W 200 ml absolutnego metanolu rozpuszcza się 8,0 g (38,8 milimola) estru metyloвого kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyloвого-5 i przy chłodzeniu lodem przepuszcza suchy chlorowodór do pochłonięcia około 14 g. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu nocy w około

5°C, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Otrzymane ciało stałe poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: aceton-chloroform 1:4 (objętościowo)), otrzymując 7,64 g bezbarwnych kryształów.

Z porównania ruchliwości w chromatografii cienkoinwarstwowej i widm IR i NMR wynika, że powyższy produkt jest identyczny z eterem metylowym kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 otrzymanym w przykładzie IV.

Przykład XXX. W 30 ml suchego dioksanu rozpuszcza się 1,03 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, a do roztworu dodaje 1,0 g cykloheksanolu. Z kolei wprowadza się odpowiednią ilość chlorowodoru i w ciągu 2 godzin ogrzewa mieszaninę reakcyjną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Z kolei odparowuje się ją do sucha, a do pozostałości dodaje mieszaniny benzen-heksan. Wytrącony osad odsącza się i poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 3:1), otrzymując 0,71 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-cykloheksoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 196—197°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9—2,0 (10H, szeroki m), 3,60 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,97 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ), 8,8 (1H szeroki), 11,00 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{12}H_{17}FN_2O_5$ : C 50,00%, H 5,94%, N 9,72%, wartości znalezione: C 50,00%, H 5,94, N 9,72% wartości znalezione: C 49,94%, H 5,83, N 9,78.

Przykład XXXI. W 10 ml suchego dioksanu rozpuszcza się 0,52 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, a do roztworu dodaje 0,65 g alkoholu n-oktylowego, 15 mg kwasu p-toluenu-sulfonowego i 0,5 g bezwodnego siarczanu magnezu. Mieszając ogrzewa się całość w ciągu 4 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje.

Do pozostałości dodaje się benzenu, a następnie heksanu. Wytrącony osad odsącza się, przesącza poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 3:1), otrzymując 0,65 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-n-oktyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci proszku barwy białej, o temperaturze topnienia 147—149°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9 (3H, szeroki), 1,3 (12H, szeroki s), 3,6 (2H, szeroki), 3,82 (3H, szeroki), 4,82 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ), 8,9 (1H, szeroki), 11,0 (1H, szeroki).

Analiza elementarna wartości obliczone dla  $C_{14}H_{22}FN_2O_5$ : C 52,82%, H 7,28%, N 8,80%, wartości znalezione: C 52,84%, H 7,27%, N 8,81%.

Przykład XXXII. W 100 ml suchego metanolu rozpuszcza się 2,20 g (10 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i przy

chłodzeniu w lodzie wprowadza do roztworu około 10 g suchego chlorowodoru. Roztwór pozostawia się w ciągu 2 dni w około 5°C, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha.

Do pozostałości dodaje się 100 ml suchego metanolu i sposobem jak wyżej wprowadza się nadmiar suchego chlorowodoru. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie z żelem krzemionkowym, otrzymując 2,0 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 identycznego z produktem otrzymanym według przykładu IV.

Przykład XXXIII. Sporządza się zawiesinę 1,03 g (5 milimoli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w 50 ml suchego n-butanolu i w temperaturze pokojowej przepuszcza przez nią suchy chlorowódor, do doprowadzenia mieszaniny reakcyjnej do około 70°C. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha.

Do pozostałości dodaje się 50 ml suchego n-butanolu i po przepuszczeniu suchego chlorowodoru sposobem jak wyżej, pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje roztwór do sucha. Do pozostałości dodaje się 30 ml n-heksanu i odsącza wytrącone osady, otrzymując 1,40 g bezbarwnego ciała stałego. Produkt poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: aceton-chloroform 1:5), otrzymując 1,25 g estru n-butyloвого kwasu 5-fluoro-6-n-butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 138—139°C (po krystalizacji z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,66—1,10 (6H, szeroki), 1,00—1,85 (8H, szeroki), 3,30—3,80 (2H, m), 4,24 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4,74 (1H, m), 8,77 (1H, szeroki), 10,90 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{18}H_{21}FN_2O_5$ : C 51,31%, H 6,96%, N 9,21%, wartości znalezione: C 51,39%, H 6,94%, N 9,36%.

Przykład XXXIV. W 200 ml suchego etanolu rozpuszcza się 5,0 g (22,75 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i przy chłodzeniu lodem wprowadza do roztworu około 10 g suchego chlorowodoru. Roztwór pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha.

Pozostałość poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: aceton-chloroform 1:4), uzyskując 5,30 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 179—181°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96—1,50 (6H, m), 3,20—3,97 (2H, m), 4,30 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,80 (1H, dd), 8,77 (1H, szeroki), 10,90 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_9H_{13}FN_2O_5$ : C 43,55%, H 5,28%, N 11,29%, wartości znalezione: C 43,37%, H 5,21%, N 11,13%.

Przykład XXXV. W 100 ml suchego etanolu rozpuszcza się 4,12 g (20 milimoli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 i po doprowadzeniu około 12 g suchego chlorowodoru roztwór ogrzewa się w ciągu 30 minut w 70°C. Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha i po dodaniu do pozostałości 100 ml suchego etanolu, ponownie wprowadza się około 10 g suchego chlorowodoru.

Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, a pozostałość oczyszcza chromatograficznie kolumnową na żelu krzemionkowym jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 3,61 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-eto-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, identycznego z produktem otrzymanym według przykładu XXXIV.

Przykład XXXVI. W 20 ml dwumetoksyetanu rozpuszcza się 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, łącznie z 1,74 g (30 milimoli) alkoholu allilowego i katalityczną ilością kwasu metanosulfonowego. W ciągu godziny utrzymuje się roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość oczyszcza się sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, uzyskując 2,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-alliloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 153–154°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,94–4,57 (4H, m), 4,82 (1H, dd), 4,90–6,25 (3H, m), 8,92 (1H, szeroki), 11,03 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{13}FN_2O_5$ : C 46,16%, H 5,04%, N 10,76%, wartości znalezione: C 45,91%, H 4,99%, N 10,61%.

Przykład XXXVII. Roztwór 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 1,01 g (18 milimoli) alkoholu propargilowego i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 20 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,935 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-propargiloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 151–152°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, t, J=7Hz), 3,34 (1H, szeroki s), 4,0–4,6 (4H, m), 5,00 (1H, dd), 8,91 (1H, szeroki), 11,07 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{11}FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$ : C 45,96%, H 4,43%, N 10,84%, wartości znalezione: C 45,97%, H 4,24%, N 10,80%.

Przykład XXXVIII. Roztwór 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 4,44 g (60 milimoli) III rz. butanolu i 300 mg kwasu metanosulfonowego w 30 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę reakcyjną, a pozostałość oczyszcza sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,50 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-III rz. butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 231–232°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,14 (9H, s-, 1,16) 3H, t, (J=7Hz), 4,33 (3H, t, J=7Hz), 4,97 (1H, dd), 8,57 (1H, szeroki), 10,82 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{11}H_{17}FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$ : C 47,06%, H 6,10%, N 9,98%, wartości znalezione: C 47,17%, H 5,79%, N 10,30%.

Przykład XXXIX. Roztwór 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 4,06 (15 milimoli) alkoholu stearylowego i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 30 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, otrzymując 4,55 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-n-oktadecyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 114–115°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,5–1,9 (38H, szeroki), 3,54 (2H, szeroki), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,74 (1H, dd), 8,82 (1H, szeroki), 10,93 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{25}H_{45}FN_2O_5$ : C 63,53%, H 9,60%, N 5,93%, wartości znalezione: C 63,48%, H 9,69%, N 5,99%.

Przykład XL. Roztwór 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoropirymidynokarboksyłowego-5, 3,42 g (40 milimoli) alkoholu neopentylowego, 200 mg kwasu metanosulfonowego i 25 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Produkt reakcji oczyszcza się sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, otrzymując 3,51 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-neopentyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 199–200°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,80 (9H, s-: 1,20) 3H, t, (J=7Hz), 3,25 (2H, typ AB, q), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 4,80 (1H, dd), 8,78 (1H, szeroki), 10,96 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{12}H_{16}FN_2O_5$ : C 49,65%, H 6,60%, N 9,65%, wartości znalezione: C 49,66%, H 6,54%, N 9,64%.

Przykład XLI. Mieszaninę 4,5 g estru izopropylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, 70 ml alkoholu izopropylowego, 0,5 g kwasu p-toluenosulfonowego i 5,0 g bezwodnego siarczanu magnezu ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy mieszaniu. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Otrzymany proszek białej barwy oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 4:1), otrzymując 2,8 g estru izopropylowego kwasu 5-fluoro-6-izopropoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci krystalicznego proszku barwy białej o temperaturze topnienia 231–232°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,10 (6H, d, J=7Hz), 1,23 (6H, d, J=7Hz), 3,94 (1H, m, J=7Hz), 4,80–5,35 (2H, m), 9,85 (1H, szeroki), 10,95 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 47,82%, H 6,20%, N 10,14%, wartości znalezione: C 47,75%, H 6,19%, N 9,95%.

Przykład XLII. W 50 ml dioksanu rozpuszcza się 3,0 g estru IIrz. butylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, a do roztworu dodaje 4,0 g alkoholu IIrz. butylowego, 0,3 g kwasu p-toluenosulfonowego i 4,0 g bezwodnego siarczanu magnezu. Przy mieszaniu utrzymuje się całość w ciągu 10 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną przesącza się i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość oczyszcza się chromatografią kolumnową na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 4:1), otrzymując 2,56 g estru IIrz. butylowego kwasu 5-fluoro-6-IIrz. butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci proszku barwy białej o temperaturze topnienia 185–186°C.

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,7–1,9 (16H, m), 3,78 (1H, m, J=6,5Hz), 4,8–5,3 (2H, m), 8,96 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 51,31%, H 6,96%, N 9,21%, wartości znalezione: C 51,08%, H 6,87%, N 9,03%.

Przykład XLIII. Sporządza się zawiesinę 1,03 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w alkoholu n-oktylowym i dodaje do niej 130 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Przy mieszaniu prowadzi się reakcję w ciągu 3 godzin w 150°C, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje mieszaninę reakcyjną do sucha.

Pozostałość poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzen-aceton 19:1). Tak otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny benzen-n-heksan, otrzymując 0,49 g estru n-oktylowego kwasu 5-fluoro-6-n-oktyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci woskowatego produktu barwy białej, o temperaturze topnienia 86,5–87,5°C.

Widmo NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (6H, szeroki t, J=5Hz), 1,37 (24Hz szeroki s), 3,72 (2H, szeroki), 4,32 (2H, t, J=6Hz), 5,00 (1H, m), 7,55 (1H, szeroki), 9,20 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 60,56%, H 8,95%, N 6,73%, wartości znalezione: C 60,81%, H 9,01%, N 6,61%.

Przykład XLIV. Do ciśnieniowego reaktora ze stali nierdzewnej o pojemności 50 ml wprowadza się 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, 1,50 g (25 milimole) etylmerkaptanu, katalityczną ilość kwasu metanosulfonowego i 20 ml dwumetoksyetanu, po czym miesza zawartość magnetycznie w łaźni olejowej o temperaturze 80–90°C. Z kolei pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę do sucha, a pozostałość oczyszcza jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,52 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-etylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 178–180°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (3H, t, J=7Hz), 1,20 (3H, t, J=7Hz), 2,70 (2H, q, J=7Hz), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 5,12 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d, J=6Hz), 8,75 (1H, szeroki), 11,16 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 40,90%, H 4,96%, N 10,60%, wartości znalezione: C 40,75%, N 10,57%.

Przykład XLV. Roztwór 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, 3,60 g (40 milimoli) IIIrz. butylmerkaptanu, katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego i 40 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 2,86 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-IIIrz. butylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 211–212°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,22 (3H, t, J=7Hz), 1,30 (9H, s), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 5,04 (1H, q, J<sub>HF</sub>=12Hz, J<sub>HF</sub>=4Hz), 8,50 (1H, szeroki), 11,06 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 45,20%, 5,86%, N 9,58%, wartości znalezione: C 45,04%, H 5,77%, N 9,60%.

Przykład XLVI. W 20 ml dwumetoksyetanu rozpuszcza się 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, łącznie z 2,09 g (18 milimoli) cykloheksylmerkaptanu i katalityczną ilością kwasu metanosulfonowego, a roztwór w ciągu godziny ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji oczyszcza się sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, otrzymując 2,355 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-cykloheksylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o tempe-

raturze topnienia 168—170°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9—2,3 (13H, szeroki), 2,92 (1H, szeroki), 4,25 (2H, q,  $J=7$ Hz), 5,12 (1H, q, po dodaniu tlenu deuteru  $d$ ,  $J=8$ Hz), 8,67 (1H, szeroki), 11,05 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{13}H_{19}FN_2O_4S$ : C 49,04%, H 6,02%, N 8,80%, wartości znalezione: C 48,68%, H 6,00%, N 8,43%.

Przykład XLVII. W 20 ml dwumetoksyetanu rozpuszcza się 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, łącznie z 2,88 g (16,5 milimoli) n-decylomerkaptanu i katalityczną ilością kwasu metanosulfonowego, a roztwór w ciągu godziny ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Produkt reakcji oczyszcza się jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 3,47 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-n-decylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 107—108°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,80—1,95 (22H, szeroki), 2,80 (2H, szeroki), 4,42 (2H, q,  $J=7$ Hz), 5,30 (1H, q), 5,30 (1H, q), 8,90 (1H, szeroki), 11,25 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{17}H_{25}FN_2O_4S$ : C 54,23%, H 7,76%, N 7,44%, wartości znalezione: C 54,50%, H 7,87%, N 7,49%.

Przykład XLVIII. Roztwór 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 4,30 g (15 milimoli) n-oktadecylomerkaptanu i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 30 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji oczyszcza się jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 3,30 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-n-oktadecylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 114—115°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,6—2,0 (38H, szeroki), 2,65 (2H, szeroki), 4,22 (2H, q,  $J=7$ Hz), 5,04 (1H, q), 8,65 (1H, szeroki), 10,97 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{25}H_{45}FN_2O_4S$ : C 61,44%, H 9,28%, N 5,73%, wartości znalezione: C 61,45%, H 9,41%, N 5,66%.

Przykład XLIX. Roztwór 2,06 g (10 milimoli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 2,20 g (20 milimoli) tiofenolu i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 20 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Produkt reakcji oczyszcza się jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 2,57 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-fenylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 173—176°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,75 (s, 5,38) 1H, t,  $J=3$ Hz, 7,40 (5H, szeroki s), 8,83 (1H, szeroki), 11,11 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{12}H_{11}FN_2O_4S$ : C 48,32%, H 3,72%, N 9,39%, wartości znalezione: C 48,16%, H 3,60%, N 9,53%.

Przykład L. W 30 ml metanolu rozpuszcza się 1,00 g estru metylowego kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, a roztwór w ciągu godziny ogrzewa się na łaźni olejowej do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną odziebia się i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do około 10 ml, a następnie rozcieńcza 15 ml chloroformu i 30 ml n-heksanu, otrzymując 679 mg estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 w postaci bezbarwnych płatków. Ponadto 150 mg bezbarwnych płatków otrzymuje się z ługu macierzystego. Łączna wydajność 829 mg. Otrzymany produkt jest identyczny z produktem wytworzonym według przykładu IV.

Przykład LI. W 50 ml etanolu rozpuszcza się 2,40 g estru n-oktyłowego kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, a roztwór w ciągu 5 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Rozpuszczalnik oddestylowuje się, otrzymując 2,48 g pozostałości, którą przekształca się z mieszaniny chloroform-n-heksan, otrzymując 1,95 g igieł barwy białej, ług macierzysty poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform-octan etylu 1:1) otrzymując drugi rzut 0,26 g proszku barwy białej. Łącznie otrzymuje się 2,19 g estru n-oktyłowego kwasu 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 127—128°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,63—1,93 (18H, m), 3,33—3,98 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,81 (1H, dd,  $J=5$  i 2 Hz, po dodaniu tlenu deuteru  $d$ ,  $J=2$ Hz), 8,82, 10,95 (po 1H, szerokie).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{12}H_{25}FN_2O_4S$ : C 54,21%, H 7,58%, N 8,43%, wartości znalezione: C 54,10%, H 7,59%, N 8,38%.

Przykład LII. W mieszaninie 10 ml acetonu i 2,0 ml wody rozpuszcza się 1,30 g estru n-oktyłowego kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoru-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 i 0,3 ml pirydyny. Całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując 1,05 g ciała stałego barwy białej.

Do powyższego produktu dodaje się 5 ml chloroformu i po mieszanii odsącza części nierozpuszczone i rozpuszcza je w acetonie. Odsącza się nierozpuszczoną pozostałość, a przesąc pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, otrzymując 0,85 g pozostałości, którą poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: benzeń-aceton 2:1), otrzymując 675 mg estru n-oktyłowego kwa-

su 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 157—8°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,67—1,83 (15H, m), 4,22 (około 2H, triplet, J=6Hz), 4,88 (1H, m, po dodaniu tlenku deuteru, d, J=3Hz), 7,14 (1H, d, J=5Hz), 8,56, 10,56 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C 50,56%, H 7,02%, N 9,07%, wartości znalezione: C 50,29%, H 6,77%, N 8,82%.

Przykład LIII. W 10 ml acetonu rozpuszcza się 300 mg estru metylowego kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, a do roztworu wkrapla 200 mg piperydyny. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik, otrzymując szklistą pozostałość barwy żółtej.

Powyższy materiał poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroformoctan etylu 2:1), a frakcje bogate w pożądanym związek odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując szklistą, bezbarwną pozostałość, którą przekryształizowuje się z mieszaniny aceton-n-heksan.

Otrzymuje się 162 mg estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-(1-piperydino)-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych igieł:

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45 (6H, m), 2,60 (4H, m), 4,53 (1H, dd, J<sub>HF</sub>=4Hz, J=5Hz), po dodaniu tlenku deuteru d, J<sub>HF</sub>=4Hz, 8,23 (1H, szeroki), 10,90 (1H, szeroki). Temperatura topnienia 142—144°C (krystalizacja z chloroformu).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 48,35%, H 5,90%, N 15,59%, F 6,95%, wartości znalezione: C 48,29%, H 5,67%, N 15,64%, F 7,01%.

Przykład LIV. W 5 ml acetonu rozpuszcza się 0,618 g (5 milimole) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i przy mieszananiu z chłodzeniem w lodzie dodaje 1 ml bezwodnika octowego i 1 ml pirydyny. Mieszaninę pozostawia się w tej samej temperaturze w ciągu nocy, do przereagowania. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się dwie nisko wrzące frakcje, a pozostałość przepuszcza przez kolumnę z tlenkiem glinu o odczynie obojętnym (rozpuszczalnik: aceton-benzen 1:4), uzyskując 0,63 g bezbarwnego ciała stałego.

Na podstawie widma NMR, powyższy produkt identyfikuje się jako ester metylowy kwasu 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, którego dane fizykochemiczne odpowiadają produktowi wytworzonemu według przykładu XII.

Przykład LV. W mieszaninie 5 ml acetonu i 1 ml pirydyny rozpuszcza się 1,03 g (5 milimole) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,

5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 i mieszając, przy chłodzeniu lodem wkrapla 0,773 g (5,5 milimole) chlorku benzoilu. Reakcję prowadzi się dalej w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się części lotne, a pozostałość przepuszcza przez krótką kolumnę z tlenkiem glinu o odczynie obojętnym (rozpuszczalnik: aceton-benzen 1:4), otrzymując 1,21 g estru metylowego kwasu 6-benzoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5.

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,94 (3H, s), 6,48 (1H, m), 7,2—8,1 (5H, m), 9,20 (1H, szeroki), 11,37 (1H, szeroki).

Przykład LVI. Sporządza się zawiesinę 2,1 g 1,2,3,4-czterowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karboksyamidu w 400 ml kwasu octowego i przy intensywnym mieszananiu w ciągu 6 godzin wprowadza się do niej 1,5 równoważnika molowego gazowego fluoru, dziewięciokrotnie rozcieńczonego azotem. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się, otrzymuje surowy 6-acetoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-karboksyamid.

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 6,12 (1H, szeroki d, J=5Hz), 8,0 (1H, szeroki), 8,2 (1H, szeroki), 9,1 (1H, szeroki), 11,1 (1H, szeroki).

Surowy związek 6-acetoksy rozpuszcza się w 100 ml etanolu, i roztwór w ciągu 2 godzin ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia. Wydzielone kryształy odsąca się, a przesącz zateża, otrzymując dalszy rzut kryształów, który również odsąca się. Oba krystaliczne produkty łączą się i przekryształizowuje z etanolu, otrzymując 1,7 g 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-5-karboksyamidu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 224—226°C (z rozkładem).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90—1,32 (4,5H, m), 3,30—3,88 (3H, m), 4,78 (1H, szeroki d, J=4Hz), 7,84 (1H, szeroki), 8,06 (1H, szeroki), 8,76 (1H, szeroki), 10,55 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1/2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: C 39,67%, H 5,41%, N 17,35%, wartości znalezione: C 39,44%, H 5,37%, N 17,37%.

Przykład LVII. W 15 ml dwumetoksyetanu rozpuszcza się 1,03 g (5 milimole) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5. Do roztworu dodaje się 1,03 g (10 milimole) alkoholu benzylowego i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza sposobem podobnym do opisanego w przykładzie XXXIV, otrzymując 0,80 g estru metylowego kwasu 6-benzoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 173—174°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,68 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,98 (1H, dd), 7,34 (5H, szeroki s), 9,00 (1H, szeroki), 11,08 (1H szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{18}H_{13}FN_2O_5$ : C 52,71%, H 4,42%, N 9,46%, wartości znalezione: C 52,50%, H 4,28%, N 9,35%.

Przykład LVIII. W 10 ml etanolu o 20% zawartości chlorowodoru rozpuszcza się 0,30 g 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketo-5-cyjanopirymidyny i do roztworu dodaje 1,0 g żelu krzemionkowego do chromatografii.

Całość miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej, następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha, a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform-etanol 12:1), otrzymując 0,27 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5 identycznego z produktem wytworzonym według przykładu XXXIV.

Przykład LIX. Roztwór 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5, 2,05 g (16,5 milimoli) benzylmerkaptanu i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 20 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 2,23 g estru etylowego kwasu 6-benzylotio-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5 o temperaturze topnienia 149–150°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (3H, t, J=7Hz), 3,96 (2H, s), 4,25 (2H, w, J=7Hz), 5,02 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =7Hz), 7,30 (5H, s), 8,85 (1H, szeroki), 11,18 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{14}H_{15}FN_2O_4S$ : C 51,53%, H 4,63%, N 8,58%, F 5,82%, wartości znalezione: C 51,51%, H 4,47%, N 8,73%, F 5,84%.

Przykład LX. Do reaktora ciśnieniowego z nierdzewnej stali o pojemności 50 ml wprowadza się 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5, 1,33 g (18 milimoli) allilmerkaptanu, katalityczną ilość kwasu metanosulfonowego i 20 ml dwumetoksyetanu. Reaktor grzeje się w łaźni olejowej w 80–90°C, przy magnetycznym mieszanii.

Zwartość odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,28 g estru etylowego kwasu 6-allilotio-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5 o temperaturze topnienia 122–123°C (krystalizacja z mieszaniny chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,36 (2H, 2 piki), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 4,75–6,20 (4H, m), 8,77 (1H, szeroki), 11,15 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{13}FN_2O_5S$ : C 43,47%, H 4,74%, N 10,14%, F 6,88%, wartości znalezione: C 43,52%, H 4,44%, N 10,12%, F 6,90%.

Przykład LXI. Roztwór 3,30 g (15 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,

5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5, 2,40 g (15 milimoli) naftalenotiolu-2 i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 25 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a produkt reakcji oczyszcza jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,71 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6 $\beta$ -naftylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5 o temperaturze topnienia 198–201°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-n-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (3H, t, J=7Hz), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 5,55 (1H, t, J=4Hz), po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =4Hz, 7,1–8,2 (7H, m), 8,90 (1H, szeroki), 11,18 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{17}H_{15}FN_2O_4S$ : C 56,35%, H 4,41%, N 7,73%, F 5,24%, wartości znalezione: C 56,38%, H 4,06%, N 8,01%, F 5,07%.

Przykład LXII. W 20 ml acetonu rozpuszcza się 4,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5, a do roztworu dodaje 2,5 ml bezwodnika octowego. Z kolei wkrapla się 2 ml pirydyny i pozostawia mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Do tak otrzymanej bezbarwnej mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 5,9 ml piperydyny, co powoduje reakcję z wywiązaniem ciepła. Po 5,5 godzinach utrzymywania w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się składniki lotne, a oleistą pozostałość barwy żółtej rozpuszcza się w chloroformie. Roztwór poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (80 g, rozpuszczalnik: chloroform).

Fracje bogate w pożądany związek odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5,20 g ciała stałego barwy białej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroform-heksan otrzymuje się 3,0 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-piperydino-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwumetopirymidynokarboksylo-5 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 149–150°C.

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{12}H_{15}FN_3O_4$ : C 50,17%, H 6,31%, N 14,63%, wartości znalezione: C 50,11%, H 6,38%, N 14,60%.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, t, J=7Hz), 1,43 (6H, m), 2,57 (4H, m), 4,28, (q, J=7Hz), 4,52 (1H, dd,  $J_{HF}$ =4Hz, J=6Hz, po dodaniu tlenu deuteru, d,  $J_{HF}$ =4Hz), 8,30 (1H, szeroki), 10,93 (1H, szeroki).

Przykład LXIII. W 20 ml acetonu rozpuszcza się 4,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-5, a do roztworu dodaje 2,5 ml bezwodnika octowego. Z kolei wkrapla się 2 ml pirydyny i pozostawia mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Do otrzymanej bezbarwnej mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 5,1 ml dwuetyloaminy, co powoduje reakcję z wywiązaniem ciepła. Po 7,5 godzinach utrzymywania w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się części lotne, a oleistą pozostałość barwy żółtej rozpuszcza w chloroformie.

Roztwór poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (70 g, rozpuszczalnik: chloroform-metanol 60:1). Frakcje bogate w pożądany związek odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ester etylowy kwasu 5-fluoro-6-dwuetyloamino-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci ciała stałego barwy jasnożółtej.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93 (6H, tx2, J=6Hz), 1,25 (3H, t, J=7Hz), 2,87 (4H, qx2, J=7Hz), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 4,77 (1H, dd, J=2Hz,  $J_{HF}$ =16Hz, po dodaniu tlenu deuteru, d,  $J_{HF}$ =16Hz), 8,25 (1H, szeroki), 10,7 (1H, szeroki).

Przykład LXIV. W 20 ml acetonu rozpuszcza się 4,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, po czym dodaje się 2,5 ml bezwodnika octowego. Z kolei wkrapla się 2 ml pirydyny i pozostawia mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Do powstałej bezbarwnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 5,0 ml n-butyloaminy, co powoduje wydzielanie ciepła i powstanie roztworu barwy brązowej.

Powyższy roztwór pozostawia się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje części lotne. Brązowo zabarwioną oleistą pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a roztwór poddaje chromatografii kolumnowej (70 g, rozpuszczalnik: chloroform).

Frakcje bogate w pożądany związek odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ciało stałe barwy żółtawobrazowej, które przekształca się z mieszaniny chloroform-heksan, otrzymując 3,0 g estru etylowego kwasu 6-n-butyloamino-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 112–113°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, m), 1,23 (3H, t, J=7Hz), 1,23 (4H, m), 2,25 (1H, m), 2,53 (2H, m), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,50 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =9Hz), 9,0 (2H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{11}H_{18}FN_2O_4$ : C 47,99%, H 6,59%, N 15,27%, wartości znalezione: C 47,59%, H 6,63%, N 15,18%.

Przykład LXV. W 20 ml acetonu rozpuszcza się 4,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, po czym dodaje 2,5 ml bezwodnika octowego. Do powyższego wkrapla się 2 ml pirydyny i pozostawia mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Do powstałej bezbarwnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 5,5 ml benzyloaminy, w wyniku czego zachodzi reakcja z wywiązaniem ciepła. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, w którym to czasie następuje wydzielanie kryształów.

Kryształy odsąca się, przemywa chloroformem i przekształca z octanu etylu, otrzymując 4,1 g estru etylowego kwasu 6-benzyloamino-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci bezbarwnych płatków o temperaturze topnienia 157–158°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,03 (1H, m), 3,87 (2H, m), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 4,52 (1H, m, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}$ =10Hz), 7,28 (5H, m), 8,43 (H, szeroki), 10,92 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{14}H_{16}FN_2O_4$ : C 54,36%, H 5,22%, N 13,59%, wartości znalezione: C 54,22%, H 5,17%, N 13,65%.

Przykład LXVI. 4,40 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 acetyluje się w sposób podobny do opisanego w przykładzie LXII, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje 20 ml aniliny i 20 ml pirydyny. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 6 dni w temperaturze pokojowej. Żółto zabarwioną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w chloroformie i poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (30 g, rozpuszczalnik: chloroform).

Frakcje bogate w pożądany związek odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej barwy żółtej, który rozpuszcza się w acetonie. Do roztworu dodaje się benzenu i n-heksanu, otrzymując 4,83 g bezbarwnych igieł estru etylowego kwasu 6-anilino-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, dx3, J=4Hz, 10Hz), 6,5–7,4 (6H, m), 8,48 (1H, szeroki), 11,02 (1H, szeroki).

Przykład LXVII. W 50 ml dwumetoksyetanu rozpuszcza się 8,80 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, a do roztworu dodaje 6,0 g 2,2,2-trójfluoroetanolu i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje obróbce jak w przykładzie XXXIV, otrzymując 1,54 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-(2,2,2-trójfluoroetoksy)-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 w postaci proszku barwy białej o temperaturze topnienia 166–173°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,27 (2H, q, J=9Hz), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 5,15 (1H, d, po dodaniu tlenu deuteru d, J=2Hz), 8,35 (1H, szeroki), 10,53 (1H, szeroki).

Przykład LXVIII. Roztwór 10,30 g (50 milioli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5, 4,6 g etanolu i 0,3 g kwasu metanosulfonowego w 50 ml dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 3 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha, a pozostałość poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: aceton-chloroform 1:4), uzyskując 8,0 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-etoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 185–187°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (3H, t,  $J=7$ Hz), 3,3—4,0 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,82 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz) 8,93 (1H, szeroki), 11,07 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_8H_{11}FN_2O_5$ : C 41,03%, H 4,73%, N 11,96%, wartości znalezione: C 40,75%, H 4,55%, N 11,68%.

Przykład LXIX. Roztwór 17,6 g (80 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5, 4,8 g metanolu i kwasu metanosulfonowego w 100 ml 1,2-dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 3 godzin, do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 15,6 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-metoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5 o temperaturze topnienia 135—137°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,18 (3H t,  $J=7$ Hz), 3,30 (3H, s), 4,25 (2H, q,  $J=7$ Hz), 4,70 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 8,93 (1H, szeroki), 11,02 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_8H_{11}FN_2O_5$ : C 41,03%, H 4,73%, N 11,96%, wartości znalezione: C 41,06%, H 4,58%, N 11,95%.

Przykład LXX. Do 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5 dodaje się 2,35 g bezwodnika octowego, 2,05 g pirydyny i 10 ml acetonu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje 10 ml izopropanolu i 10 ml pirydyny i ogrzewa w ciągu godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Po oddestylowaniu części lotnych pozostałość oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 3,7 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-izopropoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5 o temperaturze topnienia 216—218°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (6H, d,  $J=6$ Hz), 1,16 (3H, t,  $J=7$ Hz), 3,82 (1H, q,  $J=6$ Hz), 4,25 (2H, q,  $J=7$ Hz), 4,83 (dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 8,83 (1H, szeroki), 11,00 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{15}FN_2O_5$ : C 45,80%, H 5,77%, N 10,68%, wartości znalezione: C 45,79%, H 5,74%, N 10,72%.

Przykład LXXI. Roztwór 6,18 g (30 milimoli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5, 2,96 g alkoholu butylowego i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 40 ml 1,2-dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 1,5 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 4,86 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5 o temperaturze topnienia 140—141°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,6—1,8 (7H, m), 3,56 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,82 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 8,80 (1H, szeroki), 10,97 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{10}H_{15}FN_2O_5$ : C 45,80%, H 5,77%, N 10,68%, wartości znalezione: C 45,83%, H 5,59%, N 10,57%.

Przykład LXXII. W 50 ml acetonu rozpuszcza się 9,90 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5, a do roztworu dodaje, przy mieszanii 5,2 ml bezwodnika octowego i 9,0 ml pirydyny. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w spoczynku, dodaje 10 ml butanolu i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje aceton. Otrzymuje się produkt barwy jasnożółtej, który rozpuszcza się w benzenie i poddaje chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (150 g, rozpuszczalnik: chloroform-benzen 6 : 1), uzyskując z frakcji bogatych w pożądaną związek ciało stałe barwy białej. Powyższy produkt przekształca się z mieszaniny aceton-chloroform-heksan, otrzymując 4,88 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynoksylo-  
wego-5 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 141—142°C.

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, m), 1,22 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1,45 (4H, m), 3,60 (2H, m), 4,30 (2H, q,  $J=7$ Hz), 4,78 (1H, dd,  $J_{HF}=2$ Hz),  $J=5$ Hz, (po dodaniu tlenu deuteru d,  $J_{HF}=2$ Hz), 8,87 (1H, szeroki), 10,98 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{11}H_{17}FN_2O_5$ : C 47,82%, H 6,20%, N 10,14%, wartości znalezione: C 47,52%, H 6,22%, N 10,11%.

Przykład LXXIII. Roztwór 8,80 g (40 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5, 4,44 g alkoholu izobutylowego i 0,3 g kwasu metanosulfonowego w 20 ml 1,2-dwumetoksyetanu ogrzewa w ciągu 1,5 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 6,44 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-izobutoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5 o temperaturze topnienia 187—188°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,78 (6H, d,  $J=7$ Hz), 1,15 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1,4—2,0 (1H, m), 3,30 (2H, d,  $J=7$ Hz), 4,25 (2H, q,  $J=7$ Hz), 4,77 (1H, dd, po dodaniu tlenu deuteru d,  $J=2$ Hz), 8,88 (1H, szeroki), 11,00 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla  $C_{11}H_{17}FN_2O_5$ : C 47,82%, H 6,20%, N 10,14%, wartości znalezione: C 47,53%, H 6,20%, N 10,04%.

Przykład LXXIV. Roztwór 8,80 g (40 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-  
wego-5, 4,44 g alkoholu IIr. butylowego i 0,3 g kwasu metanosulfonowego ogrzewa się w ciągu 2,5 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 5,58 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-IIr. butoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-

doro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 192—194°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,5—1,6 (11H, m), 3,35—3,90 (1H, m), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,82 (1H, dd, po dodaniu tlenku deuteru d, J=2Hz), 8,83 (1H, szeroki), 11,00 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 47,82, H 6,35%, N 10,14%, wartości znalezione: C 47,88%, H 6,30%, N 10,19%.

Przykład LXXV. Przez roztwór 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 2,70 g alkoholu benzyłowego i 30 ml 1,2-dwumetoksyetanu przepuszcza się suchy chlorowódor do zaabsorbowania 3,4 g HCl. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje części lotne. Pozostałość oczyszcza się jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 3,20 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-benzoksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 132—133°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (3H, t, J=7Hz), 4,26 (2H, q, J=7Hz), 4,65 (2H, szeroki s), 4,97 (1H, dd, po dodaniu tlenku deuteru d, J=2Hz), 7,33 (5H, szeroki s), 9,05 (1H, szeroki), 11,10 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 54,19%, H 4,87%, N 9,03%, wartości znalezione: C 54,19%, H 4,84%, N 9,08%.

Przykład LXXVI. Do 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 dodaje się 2,35 g bezwodnika octowego, 3 g pirydyny i 10 ml acetonu, a mieszaninę pozostawia w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Oddestylowuje się części lotne a do pozostałości dodaje 2,82 g fenolu, 20 ml pirydyny i 10 ml 1,2-dwumetoksyetanu.

Mieszaninę ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 90°C, pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje z niej części lotne, a pozostałość oczyszcza jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 2,0 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-fenoksy-1,2,3,4,5,7-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 164—167°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (3H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 5,74 (1H, dd, po dodaniu tlenku deuteru d, J=2Hz), 6,8—7,5 (5H, m), 9,30 (1H, szeroki), 11,33 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 52,71%, H 4,42%, N 9,46%, wartości znalezione: C 52,14%, H 4,30%, N 9,87%.

Przykład LXXVII. Roztwór 8,24 g (40 milimoli) estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 4,5 g butylmerkaptanu i katalitycznej ilości kwasu metanosulfonowego w 25 ml 1,2-dwumetoksyetanu ogrzewa się w ciągu 3 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną oczyszcza się jak w przykładzie LXXVIII,

otrzymując 8,3 g estru metylowego kwasu 5-fluoro-6-butylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 123—125°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,80 (3H, t, J=7Hz), 1,0—1,8 (4H, m), 2,66 (2H, t, J=7Hz), 3,76 (3H, s), 5,08 (1H, dd, po dodaniu tlenku deuteru d, J=7,5Hz), 8,75 (1H, szeroki), 11,13 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 43,16%, H 5,43%, N 10,07%, wartości znalezione: C 43,21%, H 5,24%, N 10,02%.

Przykład LXXVIII. Do 4,40 g (20 milimoli) estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 dodaje się 2,35 g bezwodnika octowego, 2,05 g pirydyny i 10 ml acetonu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 3,3 g tioenolu i 5 g pirydyny i w ciągu 1,5 godzin ogrzewa całość w 60°C.

Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się części lotne, a pozostałość oczyszcza jak w przykładzie LXVIII, otrzymując 4,82 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-fenylotio-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 o temperaturze topnienia 164—166,5°C (krystalizacja z mieszaniny aceton-chloroform-heksan).

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (3H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 5,37 (1H, t, po dodaniu tlenku deuteru d, J<sub>HF</sub>=3Hz), 7,40 (5H, szeroki), 8,87 (1H, szeroki), 11,13 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 49,99%, H 4,20%, N 8,97%, wartości znalezione: C 49,55%, H 3,98%, N 9,09%.

Przykład LXXIX. W 200 ml suchego dioksanu rozpuszcza się 10,0 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-2,4-dwuketo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoropirymidynokarboksyłowego-5. Do roztworu dodaje się 11,8 g alkoholu oktyłowego (0,3 g kwasu p-toluenosulfonowego i 3,0 g bezwodnego siarczynu magnezu. Mieszając ogrzewa się całość do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do pozostałości dodaje się heksanu, a wytrącony osad odsąca.

Przesącz poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (rozpuszczalnik: chloroform-aceton 95:5), otrzymując 8,4 g krystalicznego proszku barwy białej, który dwukrotnie przekryształizowuje się z mieszaniny octan etylu-heksan, otrzymując 6,37 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-oktyłoksy-2,4-dwuketo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoropirymidynokarboksyłowego-5 w postaci proszku barwy białej o temperaturze topnienia 123—124°C.

Widmo NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88—1,17 (3H, m), 1,20—1,98 (15H, m), 3,60—3,93 (2H, m), 4,48 (2H, q, J=7Hz), 5,11 (1H, dd, J=5Hz, J=2Hz, po dodaniu tlenku deuteru d, J=2Hz), 7,82 (1H, szeroki), 9,38 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 54,21%, H 7,58%, N 8,43%, wartości znalezione: C 54,32%, H 7,73%, N 8,39.

Przykład LXXX. Mieszaninę 72,8 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksylo-

wego-5, 52,0 g alkoholu oktylowego, 700 ml toluenu I 7,0 g kwasu metanosulfonowego ogrzewa się na łaźni olejowej, utrzymywanej w 140°C, azeotropowo oddestylowując powstającą w reakcji wodę. Po godzinie przerywa się ogrzewanie, oziębia mieszaninę reakcyjną i odsąca się niewielką ilość osadu.

Przesącz poddaje się chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (400 g, rozpuszczalnik: chloroform-metanol 100:1). Z reakcji bogatych w pochodny produkt otrzymuje się, po odparowaniu rozpuszczalnika, 96,8 g surowego estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-oktyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 (mieszanka izomerów cis i trans) w postaci ciała stałego barwy białej. Po dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny etanol-heksan otrzymuje się 40,2 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-oktyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidyno-r-karboksyłowego-5 w postaci bezbarwnych igieł. Na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i danych NMR, powyższy produkt identyfikuje się z próbką zsyntetyzowaną innym sposobem. Temperatura topnienia 126–127°C.

Widmo NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (3H, m), 1,28 (15H, szeroki), 3,72 (2H, m), 4,38 (2H, q, J=7Hz), 5,12 (1H, szeroki, po dodaniu tlenku deuteru, d, J<sub>HF</sub>=2Hz), 8,22 (1H, szeroki), 9,80 (1H szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 54,20%, H 7,58%, N 8,43%, wartości znalezione: C 54,40%, H 7,79%, N 8,32%.

Ług macierzysty z krystalizacji poddaje się chromatografii na kolumnie z żelom krzemionkowym 300 g, rozpuszczalnik: chloroform-benzen 4:1, następnie 7:1 (kolejny rozpuszczalnik: chloroform-metanol 20:1), otrzymując frakcje związku r-5-t-6 (10,7 g), mieszaninę związków r-5-t-6 i r-5-c-6 (4,3 g) i związek r-5-c-6 (3,0 g). Produkt z ostatniej frakcji przekrystalizowuje się, otrzymując 0,5 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-oktyloksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-r-5 w postaci bezbarwnych pryzm o temperaturze topnienia 148–149°C.

Widmo NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (3H, m), 1,28 (15H, szeroki), 3,73 (2H, m), 4,42 (2H, q, J=7Hz), 5,13 (1H, szeroki dl, J=11Hz, po dodaniu tlenku deuteru d, J<sub>HF</sub>=11Hz), 7,63 (1H, szeroki), 9,75 (1H, szeroki).

Analiza elementarna: wartości obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 54,20%, H 7,58%, N 8,43%, wartości znalezione: C 54,43%, H 8,19%, N 8,45%.

Przykład LXXXI. 11,2 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5, 4,2 g butanolu, 2,7 g kwasu metanosulfonowego, 100 ml dioksanu i 5,0 g sit molekularnych (3A) miesza się i przy mieszaniu w ciągu 5,5 godzin ogrzewa na łaźni olejowej utrzymywanej w 60–70°C. Po oziębieniu odsąca się materiał nie rozpuszczony. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość barwy żółtej rozpuszcza w 400 ml chloroformu.

Roztwór przemywa się wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, dla usunięcia kwasu, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 10,1 g ciała stałego barwy białej. Na podstawie widma NMR i chromatografii cienkowarstwowej na

żelu krzemionkowym produkt identyfikuje się jako ester etylowy kwasu 6-butoksy-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 identycznego z produktem otrzymanym według przykładu LXXII.

Przykład LXXXII. W 40 ml acetonu rozpuszcza się 4,4 g estru etylowego kwasu 5-fluoro-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5. Do roztworu dodaje się 2,4 ml bezwodnika octowego i 2,0 ml pirydyny i pozostawia roztwór w ciągu 21,5 godzin w temperaturze pokojowej. Z kolei dodaje się 3,5 ml alliloaminy, co powoduje reakcję z wywiązaniem ciepła i powstanie brązowo zabarwionego roztworu.

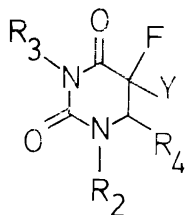
Po godzinie utrzymywania w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha, otrzymując brązowo zabarwione ciało stałe, które zawiesza się w chloroformie i odsąca, otrzymując ciało stałe barwy białej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton-heksan otrzymuje się 2,2 g estru etylowego kwasu 6-alliloamino-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2,4-dwuketopirymidynokarboksyłowego-5 w postaci bezbarwnych igieł.

Widmo NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,23 (3H, t, J=7Hz), 2,63 (1H, m), 3,30 (2H, m), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 4,47 (1H, m, po dodaniu tlenku deuteru d, J<sub>HF</sub>=8Hz), 4,9–5,4 (2H, m), 5,6–6,2 (1H, m) 8,35 (1H, szeroki), 10,88 (1H, m).

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych uracylu o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę karboksylową zestryfikowaną grupą alkilową o 1–18 atomach węgla albo zaminowaną grupą aminową lub niższą jedno- lub dwu-alkiloaminową albo grupę CN, R<sub>4</sub> oznacza grupę alkoksylową o 1–18 atomach węgla, grupę alkilolio o 1–18 atomach węgla, grupę cykloheksyloksylową grupę 2,2,2, — trójfluoroetoksylową, benzyloksylową, alliloksylową, propargiloksylową, fenoksylową, tiofenylową lub naftylolio, a R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają odpowiednio atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R<sub>5</sub> oznacza grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, lub niższą, alifatyczną grupę acyloksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, eteryfikuje się lub tioeteryfikuje związkiem o wzorze R<sub>4</sub>—H, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie.

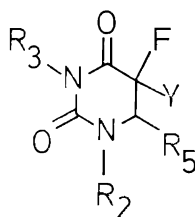
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych uracylu o wzorze 4, w którym Y oznacza grupę karboksylową zestryfikowaną grupą alkilową o 1–18 atomach węgla albo zaminowaną grupą aminową lub niższą jedno- lub dwu-alkiloaminową albo grupę CN, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają odpowiednio atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze 2, a R<sub>6</sub> oznacza grupę aminową ewentualnie jedno lub dwu-podstawioną grupę alkilową o 1–7 atomach węgla, grupę benzylową lub fenylową lub piperydynową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym R<sub>7</sub> oznacza niższą, alifatyczną grupę acyloksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się aminowaniu związkiem o wzorze R<sub>6</sub>—H, w którym R<sub>6</sub> ma wyżej podane znaczenie.



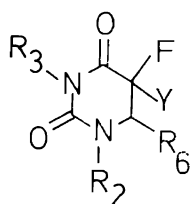
WZOR 1



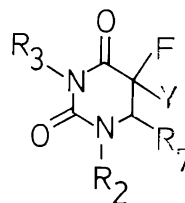
WZOR 2



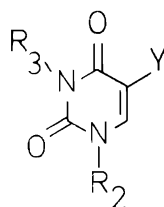
WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6