

2
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48395

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p 7/01

Zgłoszono: 31.VII.1961 (P 97 069)

MKP C 07 d 51/44

Pierwszeństwo: 09.VIII.1960
dla zastrz. 2, 3, 4
17.III.1961 dla zastrz. 5, 6, 7
Szwajcaria

UKD

Opublikowano: 7.VIII.1964

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Hermann Bretschneider, Wilhelm Richter

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft,
Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów szeregu pirymidyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych sulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe grupy alkilowe lub alkenylo-
we zawierające zwłaszcza do 6 atomów węgla, tak-
kie jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izo-
propylowa, butylowa, heksylowa, alilowa.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się
tym, że pirymidynę o ogólnym wzorze 2, w którym
 R_1 posiada wyżej podane znaczenie a R_3 i R_4 ozna-
czają atom chlorowca na przykład chlor, brom lub
jod lub grupę R_2O- kondensuje się z solą litowcową
amidu kwasu benzenosulfonowego, posiadającego
w położeniu para wolną lub chronioną grupę ami-
nową na przykład acyloaminową lub karboalko-
ksyaminową, a w produkcie kondensacji zastępuje
się ewentualnie obecny atom chlorowca grupą R_2O-
i odszczepia ewentualnie obecną grupę chroniącą,
lub też pirymidynę o ogólnym wzorze 3, w którym
 R_1 i R_3 posiadają wyżej podane znaczenie konden-
suje się z benzenosulfohaloidkiem, posiadającym
w położeniu para podstawnik dający się przepro-
wadzić w grupę aminową, a po kondensacji ewen-
tualnie obecny atom chlorowca zastępuje się grupą
 R_2O- oraz przeprowadza podstawnik w położeniu
para w grupę aminową.

W szczególnie korzystnej odmianie sposobu
według wynalazku stosuje się jako substancję wyj-
ściową pirymidynę o wzorze 2, w którym R_1 ozna-
cza niższą grupę alkilową, a zwłaszcza grupę mety-

2

lową, etylową, n-propylową lub izopropylową,
a R_3 i R_4 — atom chlorowca, a zwłaszcza atom chlo-
ru. Takimi szczególnie korzystnymi substancjami
wyjściowymi są 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pirymi-
dyna, 4,6-dwuchloro-5-etoksy-pirymidyna, 4,6-dwu-
chloro-5-n-propoksy-pirymidyna. Takie 4,6-dwu-
chlorowco-5-alkoksy-pirymidyny kondensuje się
korzystnie z solą litowcową sulfaniloamidu lub
 N_4 -acetylosulfoaniloamidem, na przykład z sulfo-
aniloamidem sodowym, N_4 -acetylosulfoaniloamidem
sodowym lub N_4 -karboetoksylsulfaniloamidem sodo-
wym. Jako produkt kondensacji otrzymuje się od-
powiednie 4-sulfaniloamido-5-alkoksy-6-chlorow-
co-pirymidyny lub ich pochodne N_4 -acylowe. Reak-
cję kondensacji prowadzi się celowo w obecności
rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika takiego jak
dwumetyloformamid, w temperaturach 80—120°C,
a zwłaszcza przy temperaturze 90—100°C.

W drugim stadium reakcji w wytworzonym pro-
dukcie kondensacji zastępuje się atom chlorowca
w położeniu 6 resztą R_2O- , a zwłaszcza resztą me-
toksyłową, etoksyłową, n-propoksyłową, izopropo-
ksyłową lub aliloksyłową. W tym celu ogrzewa
się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną otrzymany
produkt kondensacji z akloholanem litowców odpo-
wiedniego alkoholu, na przykład metanolem roz-
tworem metylanu sodowego. Reakcję z alkohola-
nem litowców można również prowadzić pod ciś-
nieniem w podwyższonej temperaturze, na przykład

przy temperaturze 120°—130°C. Ewentualnie obecna w produkcji kondensacji grupę N_4 -acylową można odszczepić przed lub po alkoholizacji. Odszczepienie to przebiega łatwo przy ogrzaniu związku N_4 -acylowego z rozcieńczonymi kwasami lub alkali, na przykład z rozcieńczonym ługiem sodowym. Jeżeli przeprowadza się reakcję alkoholizacji pod ciśnieniem i przy podwyższonych temperaturach, wówczas ewentualnie obecna grupa N_4 -acylowa z zasady odszczepia się.

Szczególnie korzystne substancje wyjściowe, a mianowicie 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidyny wytworzyć można na przykład w następujący sposób: Ester metylowy kwasu alkoksyoctowego przeprowadza się w odpowiedni ester dwumetylowy kwasu alkoksymalonowego, a ten z kolei za pomocą amoniaku przeprowadza się w dwuamid kwasu alkoksymalonowego. Otrzymany dwuamid cyklizuje się za pomocą formamidu w obecności etylanu sodowego, uzyskując 4,6-dwuhydroksy-5-alkoksy-pyrimidynę, z którego to związku wytworzyć można 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidynę przez chlorowcowanie za pomocą tlenohaloidku fosforu na przykład tlenochloroku fosforu.

Odpowiednie jako substancje wyjściowe 4-chlorowco-5,6-dwualkoksy-pyrimidyny i 4,5,6-trójkalkoksy-pyrimidyny można wytworzyć z 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidyn przez zastąpienie jednego lub dwóch atomów chlorowca przez grupy alkoksylowe. Zastąpienie atomów chlorowca przez grupy alkoksylowe przeprowadza się przez reakcję chlorowco-pyrimidyny z odpowiednim alkoholem litowców, na przykład metylem sodowym, etylem sodowym, n-propylem sodowym lub izopropylem sodowym, ewentualnie przy zastosowaniu ciśnienia.

Jeżeli stosuje się jako substancję wyjściową 4-chlorowco-5,6-dwualkoksy-pyrimidynę, to może się okazać korzystne przeprowadzenie przed sulfoamidolizą atomu chlorowca w położeniu 4 w czwartorzędową grupę haloidku trójkalkilamoniowego, w znany w zasadzie sposób, na przykład przez reakcję z trójmetyloaminą.

Według szczególnie korzystnej odmiany sposobu stosuje się jako substancje wyjściowe 4-amino-pyrimidyny o wzorze 3, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a zwłaszcza grupę metylową, etylową, n-propylową lub izopropylową, a R_3 niższą grupę alkoksylową lub alkenylooksyłową, taką jak grupę alilooksyłową. Takimi szczególnie korzystnymi jako substancje wyjściowe pyrimidynami są na przykład 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna, 4-amino-5-etoksy-6-metoksy-pyrimidyna. Takie 4-aminopyrimidyny kondensuje się w pierwszym stadium reakcji z benzenosulfohaloidkiem, który w położeniu para posiada podstawnik dający się przeprowadzić w grupę aminową i po zakończeniu kondensacji przeprowadza się ten podstawnik w grupę aminową. Takimi podstawnikami w położeniu para są grupy: acyloaminowa, zwłaszcza acetyloaminowa, karboalkoksyaminowa, taka jak karboetoksyaminowa, karbobenzyloksyaminowa i nitrowa. Takie podstawniki w położeniu para można po kondensacji przeprowadzić w wolną grupę aminową przez hydrolizę lub redukcję.

Jako środki kondensujące stosuje się powszechnie znane substancje, na przykład bezwodną pirydynę lub roztwór benzenowy trójmetyloaminy.

W zależności od ilości stosowanego benzenosulfohaloidku wytworzyć można produkty kondensacji zawierające jedną lub dwie reszty benzenosulfonyłowe. Jeżeli reakcję prowadzi się z równoważnikowymi ilościami pirymidyny i sulfohaloidku to wytwarza się głównie połączenia monobenzenosulfonyłowe. Jeżeli stosunek molowy wynosi 1:2, to przeważają w produkcie reakcji połączenia bis-benzenosulfonyłowe.

Kondensację związku aminopyrimidynowego z sulfohaloidkiem na przykład z p-acetaminobenzenosulfochlorkiem przeprowadzić można zarówno w niskich temperaturach, jak również przy temperaturach wyższych, aż do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W przypadku zastosowania p-acetaminobenzenosulfochloru jako składowej sulfohaloidkowej i pirydyny jako rozpuszczalnika okazało się, że szczególnie korzystną temperaturą dla przeprowadzania reakcji jest temperatura poniżej 5°C.

Szczególnie korzystnymi substancjami wyjściowymi w przypadku tej odmiany sposobu są 4-amino-5,6-dwualkoksy-pyrimidyny wytworzone na przykład z wyżej wymienionych 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidyn, przez reakcję z amoniakiem, a następnie z alkoholem litowców. Amoniak stosować można przy tym pod postacią roztworu w organicznym rozpuszczalniku lub jako nierozcieńczony płyn. Można więc na przykład do roztworu 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidyny w dwumetyloformamidzie wprowadzić suchy amoniak pod postacią gazu w temperaturze około 80°C. Stosując ciekły amoniak reakcję prowadzi się korzystnie przy temperaturze pokojowej. Reakcję prowadzi się wówczas w zamkniętym naczyniu, a zwłaszcza w autoklawie do wytrząsania. Wytworzoną przy tym 4-amino-5-alkoksy-6-chlorowco-pyrimidynę można przeprowadzić łatwo w odpowiednią 4-amino-5,6-dwualkoksy-pyrimidynę przez reakcję z alkoholem litowców. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Reakcję można jednak również prowadzić w zamkniętym naczyniu przy temperaturach ponad 100°C na przykład w temperaturze 110—140°C.

W celu wydzielania otrzymanych jako produkty końcowe pyrimidyn o wzorze 1 z alkalicznych wodnych roztworów okazało się szczególnie korzystne częściowe zakwaszenie tych roztworów stężonym kwasem nieorganicznym na przykład kwasem solnym aż do osiągnięcia odczynu alkalicznego wobec fenoloftaleiny, a następnie dalsze zakwaszanie za pomocą dwutlenku węgla aż do osiągnięcia wartości pH 6—7.

Wytworzone sposobem według wynalazku sulfoamidyny przeprowadzić można w odpowiednie sole zarówno z silnymi kwasami, takimi jak kwas solny lub siarkowy, jak również z zasadami, takimi jak wodorotlenki alkaliów, węglany alkaliów lub dwuwęglany alkaliów.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki działają silnie na rozmaite drobnoustroje cho-

robotwórcze takie jak Staphylokokki, Pneumokoki E. coli i Salmonella. Ponadto wyróżniają się one długotrwałością działania. Można je stosować jako leki w postaci preparatów farmaceutycznych. W preparatach tych zawarte są związki lub ich sole w mieszaninie z odpowiednimi nośnikami nadającymi się do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Nośniki te mogą być substancjami organicznymi lub nieorganicznymi takimi jak woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma, glikole poli-alkilenowe, wazelina itp. Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać na przykład w postaci tabletek, drażetek, czopków, kapsułek lub też w postaci ciekłej, na przykład jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Ewentualnie mogą one być sterylizowane lub też mogą zawierać związki pomocnicze, takie jak substancje konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące. Mogą zawierać ponadto sole w celu zmienienia ciśnienia osmotycznego lub też bufony, albo inne terapeutycznie czynne substancje.

Przykład I. a) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloropirymidyna. 42,7 grama sulfaniloamidu sodowego (0,22 mola) wprowadza się małymi porcjami do 140 ml absolutnego dwumetyloformamidu. Wytworzoną papkę ogrzewa się mieszając do temperatury 95°C. Następnie wprowadza się porcjami 19,7 grama (0,11 mola) 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pirymidyny. Przebiegająca szybko reakcja jest egzotermiczna. Należy zwracać uwagę na to, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej wynosiła 90—100°C. Po zakończeniu dodawania pochodnej pirymidynowej pozostawia się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 90°C stale mieszając. Reakcję doprowadza się do końca przez ogrzewanie w ciągu 3-ch godzin na wrzącej łaźni wodnej, przy czym mieszaninę reakcyjną należy odizolować od wilgoci. Po tym czasie odparowuje się jak najdokładniej rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość tą rozciera się z 60 ml wody, przy czym przechodzi ona w większości do roztworu. Główna ilość wprowadzonego w nadmiarze sulfaniloamidu wydzieliła się po krótkim czasie. Odsącza się ją, przemywa małą ilością wody i suszy.

Zabarwiony na kolor brunatny przesącz zakwasza się kwasem octowym lodowatym do wartości pH 6. Wytrąca się 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloropirymidyna pod postacią gęstej ciągnącej masy. Przez dekantację i roztarcie wytrąconej substancji z małą ilością uwodnionego alkoholu doprowadza się szybko do krystalizacji. Wydajność: 29,1 grama (84% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 189—198°C. W celu oczyszczenia rozpuszcza się 15 gramów tego produktu na gorąco w 250 ml mieszaniny kwasu octowego lodowatego i wody (1:1), dodaje 5 gramów węgla zwierzęcego i ogrzewa 10 minut na gorącej łaźni wodnej. Po szybkim przesączeniu krystalizuje 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloro-pirymidyna pod postacią całkowicie bezbarwnych płytek.

Krystalizująca pod postacią płytek substancja jest stabilna i przechodzi po częściowym stopieniu w temperaturze 190°C w kryształy o postaci gra-

niasotępów i igieł. Te ostatnie topnieją w temperaturze 198—202°C (rozkład). Ponownie przekrystalizowana z mieszaniny etanolu i wody (1:1) substancja topnieje w temperaturze 200—202°C, a po wysuszeniu w 110°C (0,5 mm) wykazuje czystość analityczną.

Czysta 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloro-pirymidyna jest trudno rozpuszczalna w wodzie i eterze, rozpuszcza się nieco w gorącej wodzie, dobrze w alkoholu i acetonie. W alkaliach, jak również w roztworach węglanu sodu i dwuwęglanu sodu rozpuszcza się tworząc sól. Podobnie zachowuje się przy rozpuszczaniu w silnych kwasach nieorganicznych.

Stosowaną jako substancję wyjściową 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pirymidynę wytworzyć można w następujący sposób: 16,1 grama chlorowodoru formamidyny (0,2 mola) wprowadza się do ochłodzonego lodem roztworu 13,8 grama sodu (0,6 gram-atomów) w 200 ml absolutnego metanolu. Po dodaniu 32,4 gramów estru dwumetylowego kwasu metoksymalonowego (0,2 mola) pozostawia się mieszaninę w ciągu pół godziny w lodzie i następnie 48 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym należy zabezpieczyć ją przed dostępem wilgoci. Wydziela się w dużych ilościach sól sodowa 4,6-dwuhydroksy-5-metoksy-pirymidyny pod postacią białej krystalicznej substancji. Substancję tę sączy się na sączku próżniowym, a przesącz odparowuje do suchości pod próżnią. Substancję krystaliczną i pozostałość po odparowaniu przemywa się i suszy w 110°C.

Drobnosproszkowaną substancję wprowadza się podczas chłodzenia lodem drobnymi porcjami do 170 ml tlenochloru fosforu, przy czym następuje gwałtowna reakcja i silne ogrzanie mieszaniny reakcyjnej. Po dodaniu 15 ml dwumetyloaniliny ogrzewa się mieszaninę reakcyjną 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, przy czym większość substancji stałej przechodzi do roztworu. Główną część nadmiaru tlenochloru fosforu oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość wylewa się podczas mieszania na 200 gramów lodu. 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pirymidyna wydzieliła się po krótkim czasie pod postacią drobnych, czerwono zabarwionych igieł. Oddziela się ją od silnie kwaśnej fazy wodnej (pH = 1) przez wytrząsanie z eterem. Połączone organiczne fazy przemywa się roztworem dwuwęglanu sodu aż do całkowitego usunięcia kwasu, a następnie suszy i zagęszcza na łaźni w temperaturze 40—50°C. Uzyskuje się 28,9 grama 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pirymidyny. Jest ona wystarczająco czysta do dalszego przerobu. Temperatura topnienia 53—58°C. Sublimuje od 40°C. Wydajność 81% wydajności teoretycznej. Przez sublimację przy temperaturze 60—80°C na łaźni powietrznej przy ciśnieniu 0,5 mm uzyskuje się analitycznie czysty produkt bezbarwny, wykazujący temperaturę topnienia 57—58°C. Związek ten jest mało rozpuszczalny w wodzie zarówno na zimno jak i na gorąco. Natomiast w niższych alkoholach, estrze etylowym kwasu octowego, eterze, benzenie i eterze naftowym rozpuszcza się. Przy temperaturze pokojowej jest lotny i wywiera po dłuższym czasie silnie działające drażniące na skórę i oczy.

b) 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. 15,75 grama czystej 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloropyrimidyny wprowadza się do roztworu 5,75 grama sodu (0,25 gramoatomów) w 100 ml absolutnego metanolu i ogrzewa w autoklawie 4 godziny do temperatury 125°C. Po ochłodzeniu odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią i rozpuszcza pozostałość po destylacji w 50 ml wody. Po traktowaniu tego roztworu węglem zwierzęcym uzyskuje się żółty, klarowny przesącz, z którego po zakwaszeniu lodowatym kwasem octowym wydziela się bezpostaciowa 4-sulfaniloamido-5,6-metoksy-pyrimidyna. Po przesączeniu i wysuszeniu pod próżnią otrzymuje się prawie bezbarwny produkt. Temperatura topnienia 182—190°C.

W celu oczyszczenia wprowadza się tę substancję do około 150 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i wody (1:1) i rozpuszcza na gorąco, traktuje węglem zwierzęcym, szybko sączy i pozostawia do krystalizacji. Uzyskuje się 10,6 gramów bezbarwnej 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny. Temperatura topnienia 190—194°C (Wydajność 78,2% wydajności teoretycznej).

Otrzymany produkt jest mało rozpuszczalny w zimnej wodzie i eterze. Rozpuszcza się w alkoholu, lepiej jeszcze w acetonie. W alkaliach jak również w roztworach sodu i dwuwęglanu sodu rozpuszcza się tworząc sól. Podobnie rozpuszcza się w silnych kwasach nieorganicznych.

Przykład II. a) 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna. 2,36 gramów N₄-acetylosulfaniloamidu sodowego (0,01 mola) miesza się z 7 ml absolutnego dwumetyloformamidu, uzyskując papkę. Po ogrzaniu do temperatury 95°C wprowadza się doń porcjami stale mieszając 0,895 grama 4,6-dwuchloro-5-metoksy-pyrimidyny (0,005 mola). Temperaturę reakcji utrzymuje się pomiędzy 90—100°C. W 5 minut po zakończeniu dodawania ogrzewa się w międzyczasie przeprowadzoną w ciecz substancję 1 godzinę na wrzącej łaźni wodnej, zabezpieczając ją przed wilgocią. Większość stałego materiału przechodzi do roztworu. Po tym czasie oddestylowuje się całkowicie rozpuszczalnik. Pozostaje brunatny syrop. Syrop ten rozciera się z małą ilością wody, przy czym wydziela on większą część wprowadzonego w nadmiarze do reakcji N₄-acetylosulfaniloamidu pod postacią bezbarwnej krystalicznej substancji. Substancję tę usuwa się za pomocą 50%-owego kwasu octowego do wartości pH 5, przy czym wydziela się 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna pod postacią gęstej żywcowatej substancji, która krystalizuje łatwo po roztarciu. Po przesączeniu na sączku próżniowym uzyskuje się żółtawy produkt. Wydajność po wysuszeniu w próżni 1,65 grama (92,5% wydajności teoretycznej). Po przekrystalizowaniu z metanolu przy dodaniu węgla uzyskuje się całkowicie bezbarwny produkt topniejący w temperaturze 210—212°C (przemiana w temperaturze 196°C).

Bezbarwna, bezwonna substancja jest mało rozpuszczalna w wodzie i alkoholu, dobrze rozpuszcza się natomiast w alkaliach i roztworze sodu.

b) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna. 150 mg 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5-me-

toksy-6-chloropyrimidyny rozpuszcza się w 10 ml 0,5 n ługu sodowego i ogrzewa 4½ godziny na wrzącej łaźni wodnej. Po zakwaszeniu traktowanego na gorąco węglem zwierzęcym roztworu 50%-owym kwasem octowym wytrąca się 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna, którą po 1-godzinnym odstaniu w lodówce odsącza się, przemywa wodą i suszy pod próżnią. Wydajność 100 mg surowej substancji (75,8% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 196—198°C (rozkład).

c) 4-sulfaniloamido-5-dwumetoksy-pyrimidyna. 0,35 grama sodu (około 0,015 gramoatomów) rozpuszcza się w 8 ml absolutnego metanolu i dodaje 1,07 grama surowej 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny (0,003 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w szklanym autoklawie 3 godziny do temperatury 115—125°C, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml wody. Po traktowaniu węglem zwierzęcym na wrzącej łaźni wodnej całość sączy się i zakwasza 50%-owym kwasem octowym. Wydziela się bezpostaciowa 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. Przez dekantację i zwilżenie małą ilością uwodnionego alkoholu doprowadza się prędko do krystalizacji. Po 1 godzinnym odstaniu w lodówce uzyskuje się po wysuszeniu pod próżnią 760 ml substancji surowej (82,5% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 172—187°C.

Rozpuszczalna w nieorganicznych kwasach substancja topnieje w temperaturze 192—194°C (korygowane) po dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody (4:1).

Przykład III. 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-alliloksy-pyrimidyna. 31,4 grama 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny wprowadza się do roztworu 5,75 grama sodu w 200 ml alkoholu allilowego. Po 3 godzinnym ogrzewaniu do wrzenia oddestylowuje się alkohol allilowy, a pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody i traktuje stężonym kwasem solnym przy równoczesnym dodawaniu lodu. Wykonuje się to tak długo, aż uzyska się praktycznie klarowny roztwór. Po traktowaniu roztworu węglem drzewnym i przesączeniu doprowadza się go za pomocą amoniaku do wartości pH 6 i odsącza wykrystalizowaną substancję, przemywa wodą i suszy. Wytworzona 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-alliloksy-pyrimidyna topnieje w temperaturze 145°C (z octanu butylu).

Przykład IV. a) 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyna. Do 1030 gramów dwumetyloformamidu wprowadza się podczas pół godziny 320 gramów suchego sulfaniloamidu sodowego. Mieszaninę miesza się intensywnie w temperaturze 100°C podczas 1 godziny. Po tym czasie wprowadza się 160 gramów 4,6-dwuchloro-5-etoksy-pyrimidyny w taki sposób, aby temperatura pozostała na poziomie 100°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze 100°C, a następnie odpędza jak najdokładniej dwumetyloformamid w temperaturze 65°C pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w temperaturze 40°C w 600 ml wody i roztwór ten nastawia na wartość

pH 7,1 za pomocą około 45 ml 1 n kwasu solnego. Po dwugodzinnym odstaniu w temperaturze 0—5°C krystalizuje nadmiar sulfanilomidu. Nadmiar ten odsąca się na sączku próżniowym, a jasno żółty przesącz traktuje 300 ml alkoholu etylowego, a następnie nastawia pH do wartości 5 za pomocą lodowatego kwasu octowego. Uzyskuje się 217 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 215—216°C (z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody).

b) 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-metoksypirimidyna. 40 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyny wprowadza się do roztworu 6,9 grama sodu w 300 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po tym czasie oddestylowuje się 250 ml metanolu. Pozostały roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu dalszych 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po zagęszczeniu rozpuszcza się pozostałość w 200 ml wody i 130 ml stężonego kwasu solnego, zadaje węglem zwierzęcym i sączy, po czym za pomocą amoniaku nastawia się pH do wartości 5—6. W ten sposób uzyskuje się 26 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-metoksypirimidyny, o temperaturze topnienia 224—227°C. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu uzyskuje się substancję o temperaturze topnienia 228—229°C.

Przykład V. 4-sulfaniloamido-5,6-dwueto-kso-pyrimidyna. 40 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloropirimidyny poddaje się reakcji w sposób analogiczny do wyżej opisanego z 6,9 grama sodu rozpuszczonego w 300 ml absolutnego etanolu. Uzyskuje się 4-sulfaniloamido-5,6-dwueto-kso-pyrimidynę, o temperaturze topnienia 173—174°C (z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody).

Przykład VI. 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-alliloksy-pyrimidyna. 40 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyny ogrzewa się do wrzenia 4 godziny z roztworem 6,9 grama sodu w 300 ml alkoholu allilowego. Po oddestylowaniu 200 ml alkoholu allilowego pozostałą mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu dalszych 5 godzin, po czym oddestylowuje się alkohol allilowy i pozostałość rozpuszcza w 190 ml wody i 130 ml stężonego kwasu solnego. Kwaśny roztwór traktuje się węglem zwierzęcym, sączy, przesącz doprowadza do wartości pH 5 za pomocą stężonego ługu sodowego, dodając równocześnie lód i ekstrahuje estrem etylowym kwasu octowego. Roztwór w tym estrze suszy się, odparowuje pod próżnią, a pozostałość zawiesza w 300 ml wody. Po dodaniu 60 ml 3 n ługu sodowego traktuje się roztwór węglem zwierzęcym, przesącza i zubożętnia gazowym dwutlenkiem węgla. Wytrąca się kryształiczna 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-alliloksy-pyrimidyna topniejąca w temperaturze 151—152°C. Po przekrystalizowaniu z octanu butylu temperatura topnienia wynosi 152°C. Wydajność 24 gramy.

Przykład VII 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-n-propoksypirimidyna. 40 gramów 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyny poddaje się reakcji z 6,9 gramami sodu rozpuszczonego w 300 ml

n-propanolu. Reakcję prowadzi się analogicznie do wyżej opisanego sposobu. Uzyskuje się 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-n-propoksypirimidynę w ilości 22 gramów. Temperatura topnienia 162°C (z octanu butylu).

Przykład VIII 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-izopropoksypirimidyna. Przez reakcję 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-chloro-pyrimidyny z roztworem sodu w izopropanolu uzyskuje się 33 gramy surowej 4-sulfaniloamido-5-etoksy-6-izopropoksypirimidyny, o temperaturze topnienia 178—182°C. Reakcję prowadzi się w sposób analogiczny do wyżej podanego. Po przekrystalizowaniu z octanu butylu otrzymana substancja topnieje w temperaturze 181—183°C.

Przykład IX. a) 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna. W autoklawie do wytrząsania o pojemności 5 litrów umieszcza się 480 gramów 4,6-dwuchloro-5-metoksypirimidyny i 1700 gramów ciekłego amoniaku. Mieszaninę reakcyjną wytrząsa się pod ciśnieniem 20 atmosfer azotu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Po tym zabiegu odpędza się amoniak, a stałą pozostałość zwiłża się wodą do konsystencji ciasta, sączy na sączku próżniowym i rozpuszcza w 2 n kwasie solnym. Roztwór ten traktuje się węglem zwierzęcym i sączy. Przesącz zubożętnia się sodą. Wydzieloną 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidynę odsąca się na sączku próżniowym, przemywa i suszy. Wydajność 351 gramów (82% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 176—178°C. Stosując ciekły amoniak przy ponownym nastawieniu reakcji wydajność wynosi 92% wydajności teoretycznej, przy czym uzyskuje się bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 179—181°C.

4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidynę można otrzymać w następujący sposób. Do roztworu 2,51 grama 4,6-dwuchloro-5-metoksypirimidyny w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu wprowadza się podczas 7 godzin suchy amoniak w postaci gazu, w temperaturze łaźni wynoszącej 80°C. Wykrystalizowany chlorek amonowy odsąca się na sączku próżniowym, a przesącz zagęszcza na łaźni o temperaturze 60°C. Uzyskuje się 1,51 grama (61% wydajności teoretycznej) czystej 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 175°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego temperatura topnienia wynosi 178—180°C. 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyna jest mało rozpuszczalna w zimnej wodzie; w gorącej wodzie rozpuszcza się. Ponadto rozpuszcza się w niższych alkoholach, eterze i eterze etylowym kwasu octowego. W eterze naftowym rozpuszcza się bardzo mało. W rozcieńczonych kwasach nieorganicznych rozpuszcza się tworząc sole.

b) 4-amino-5,6-dwumetoksypirimidyna. Do roztworu 29,4 grama sodu w 1070 ml absolutnego metanolu wprowadza się 170 gramów 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny. Roztwór ten ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Następnie oddestylowuje się około 800 ml metanolu, po czym pozostałość ogrzewa do wrze-

nia w ciągu dalszej pół godziny. Rozpuszczalnik usuwa się pod próżnią, a pozostałość traktuje wrzącym eterem. Nie rozpuszczony chlorek sodowy rozpuszcza się w wodzie, a roztwór sodny ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe suszy się, traktuje węglem zwierzęcym, sączy, a następnie zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w eterze izopropylowym. Z roztworu krystalizuje 155 gramów (94% wydajności teoretycznej) 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 88—89°C.

4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidynę można również wytworzyć przy zastosowaniu metanolizy w zamkniętym naczyniu w następujący sposób: do roztworu 0,1 grama sodu w 5 ml absolutnego metanolu wprowadza się 638 ml surowej 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny. Mieszaninę tę ogrzewa się w autoklawie do temperatury 120—130°C podczas 4 godzin, a następnie zagęszcza pod próżnią. Uzyskuje się w ten sposób 440 mg (62% wydajności teoretycznej) bezbarwnej 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 90—92° (sublimacja od 50°). Dwukrotnie przesublimowany produkt topnieje w temperaturze 92—93°C.

4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna rozpuszcza się łatwo w wodzie, alkoholach, eterze i estrze etylowym kwasu octowego. W rozcieńczonych roztworach kwasów nieorganicznych rozpuszcza się tworząc sole.

c) 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszkadło, termometr i rurkę z chlorkiem wapnia rozpuszcza się 62 gramów 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny w 160 ml absolutnej pyrimidyny. Do utworzonego roztworu wprowadza się podczas trzech godzin 130 gramów p-acetaminobenzosulfochlorku podczas chłodzenia go lodem, żeby temperatura reakcji nie przekroczyła 2—3°. Roztwór ten miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze 1—2°C, a następnie zadaje się 350 gramami lodu ochładzając lodem. Temperatura reakcji wzrasta przy tym do około 9°C. Następnie oddestylowuje się 250 ml mieszaniny wody i pyrimidyny pod próżnią przy temperaturze łaźni wynoszącej 40°C. Podczas tego zabiegu następuje krystalizacja. Papkę krystaliczną zadaje się ponownie 200 ml wody, z których oddestylowuje się 150 ml w celu jak najdokładniejszego usunięcia pyrimidyny. Pozostałość odsącza się na sączku próżniowym i przemycza lodowatą wodą. Wydajność surowej 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny o temperaturze topnienia 216—224°C wynosi 126 gramów (90% wydajności teoretycznej). Po przekrystalizowaniu z lodowatego kwasu octowego temperatura topnienia wzrasta do 230—231°C.

4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5,6-dwumetoksy-pyrimidynę można z tych samych substancji wyjściowych wytworzyć również w następujący sposób: 1 gram 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny (6,45 milimola) i 1,55 gramów p-acetaminobenzosulfochlorku (6,6 milimola), rozpuszczonych w 6 ml absolutnej pyrimidyny ogrzewa się półtorej godziny na łaźni wodnej zabezpieczając przed dostępem wilgoci. Po znanej już obróbce uzyskuje się 730 mg

czystej 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny kwasu octowego i wody (1:1), przy dodaniu węgla drzewnego, uzyskuje się prawie czysty bezbarwny produkt, o temperaturze topnienia 217—222°C. Związek rozpuszczalny jest w rozcieńczonych ługach.

d) 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszkadło i termometr miesza się 126 gramów surowej 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny rozpuszczonej w 1155 ml 2 n ługu sodowego w ciągu półtorej godziny w temperaturze 83—85°C. Klarowny roztwór ochładza się lodem i traktuje 130 ml lodowatego stężonego kwasu solnego w taki sposób, aby temperatura nie przekroczyła 25°C i aby roztwór pozostał jeszcze wyraźnie alkaliczny wobec fenoloftaleiny. Roztwór zadaje się węglem zwierzęcym, a następnie sączy. Klarowny, prawie bezbarwny przesącz zubożętnia się podczas chłodzenia lodem przez wprowadzanie dwutlenku węgla, przy czym następuje prędko krystalizacja 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny. Dwutlenek węgla wprowadza się w dalszym ciągu aż do momentu, gdy pH osiągnie wartość 6:7. Białe osady odsącza się na sączku próżniowym, przemycza wodą i suszy pod próżnią w temperaturze 40°C. Uzyskuje się w ten sposób 101 gramów (91% wartości teoretycznej) czystej 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny o temperaturze topnienia 201—202°C.

Przykład X a) Bis-(acetaminobenzosulfonylo)-4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. Zawiesinę 1,55 grama (10 milimoli) 4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny i 4,7 gramów p-acetaminobenzosulfochlorku (20,2 milimola) w 10 ml chlorku metylenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do tej zawiesiny dodaje się 7 ml 20%-owego roztworu trójmetyloaminy w absolutnym benzenie. Po 5-godzinym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną podczas mieszania odparowuje się mieszaninę pod próżnią. Uzyskuje się 2,94 grama (53% wydajności teoretycznej) surowej bis-(acetaminobenzosulfonylo)-4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny. Związek ten w temperaturze 195°C zaczyna się rozkładać tworząc żel i nie topnieje aż do temperatury 230°C. Związek nie rozpuszcza się na zimno w rozcieńczonych ługach.

b) 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyna. 2,94 gramy wytworzonej surowej bis-(acetaminobenzosulfonylo)-4-amino-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny zawiesza się w 20 ml 10%-owego ługu sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Po półtorej godziny dodaje się węgiel zwierzęcy. Roztwór sączy się na gorąco, a uzyskany przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości pH = 5. Uzyskuje się w ten sposób 1,01 grama (61% wydajności teoretycznej) 4-sulfaniloamido-5,6-dwumetoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 195—198°C.

Przykład XI. a) 4-amino-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyna. 50 gramów 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny ogrzewa się do wrzenia pod

chłodnicą zwrotną w roztworze 9,4 grama sodu w 450 ml absolutnego alkoholu etylowego podczas 18 godzin. Następnie oddestylowuje się alkohol etylowy, pozostałość rozpuszcza w eterze i otrzymany roztwór przemycia wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 43 gramy 4-amino-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 64—65°C (z eteru izopropylowego).

b) 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-metoksy-6-etoksy-pyrimidyna. Do 40 gramów 4-amino-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyny w 200 ml absolutnej pirydyny dodaje się przy temperaturze 3—4°C 77 gramów p-acetaminobenzosulfochloroku w ciągu dwóch godzin. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc przy tej samej temperaturze, a następnie dodaje się 200 gramów drobno zmielonego lodu, po czym odparowuje całość pod próżnią przy temperaturze łaźni wynoszącej 40°C. Po dodaniu 100 ml wody przemycia się wodą i przekrystalizowuje z kwasu octowego lodowatego. Uzyskuje się w ten sposób 69 gramów 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 201—202°C.

c) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyna. 60 gramów 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyny ogrzewa się w ciągu półtorej godziny przy temperaturze 85—90°C z 600 ml 2 n ługu sodowego. Ochłodzony do 25°C roztwór doprowadza się za pomocą kwasu solnego do odczynu alkalicznego wobec fenoloftaleiny, traktuje węglem zwierzęcym, sączy i doprowadza pH do wartości 6 za pomocą gazowego dwutlenku węgla. Wykrystalizowuje przy tym 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-etoksy-pyrimidyna. Wydajność wynosi 48 gramów (90% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 170—171°C (z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody).

Przykład XII. a) 4-amino-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyna. 50 gramów 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną w roztworze 9,4 grama sodu w 600 ml n-propanolu. Następnie oddestylowuje się n-propanol, rozpuszcza pozostałość w eterze i roztwór eterowy przemycia wodą, a następnie suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Uzyskuje się 44 gramy 4-amino-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 70—71°C (z eteru izopropylowego).

b) 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyna. Do 20 gramów 4-amino-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyny w 100 ml absolutnej pirydyny dodaje się 38,5 grama p-acetaminobenzosulfochloroku w temperaturze 3—4°C podczas dwóch godzin. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy przy tej samej temperaturze. Po dalszym przerobieniu uzyskuje się 38 gramów 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 186—187°C (z kwasu octowego lodowatego).

c) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyna. 35 gramów 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyny ogrzewa

się w ciągu półtorej godziny w temperaturze 85—90°C z 350 ml 2 n ługu sodowego. Po ochłodzeniu roztworu doprowadza się go za pomocą stężonego kwasu solnego do odczynu alkalicznego wobec fenoloftaleiny, traktuje węglem zwierzęcym, sączy i nastawia pH do wartości 6 za pomocą gazowego dwutlenku węgla. Uzyskuje się w ten sposób 28 gramów (88% wydajności teoretycznej) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-n-propoksy-pyrimidyny, o temperaturze topnienia 142—143°C (z acetonitrylu).

Przykład XIII a) 4-amino-5-metoksy-izopropoksy-pyrimidyna. 50 gramów 4-amino-5-metoksy-6-chloro-pyrimidyny poddaje się reakcji w analogiczny sposób jak wyżej podano z 9,4 grama sodu w 600 ml izopropanolu. Uzyskuje się 4-amino-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidynę. Wydajność 44 gramy; Temperatura topnienia 111—112°C (z eteru izopropylowego).

b) 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidyna. 20 gramów 4-amino-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidyny w 100 ml absolutnej pirydyny poddaje się reakcji, w sposób analogiczny do wyżej podanego, z 38,5 grama p-acetaminobenzosulfochloroku. Uzyskuje się 4-(N₄-acetylo-sulfaniloamido)-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidynę. Wydajność 37 gramów. Temperatura topnienia 195—197°C. (z kwasu octowego lodowatego).

c) 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidyna. 34 gramy 4-(N₄-acetylosulfaniloamido)-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidyny zmydla się w sposób analogiczny do wyżej podanej 4-sulfaniloamido-5-metoksy-6-izopropoksy-pyrimidyny. Wydajność 27 gramów. Temperatura topnienia 136—137°C (z acetonitrylu).

Zastrzeżenia patentowe

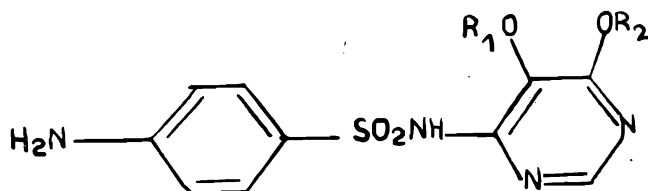
1. Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają niższe grupy alkilowe lub alkilenowe, znamienny tym, że pyrimidynę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R₃ i R₄ oznaczają atom chlorowca lub grupę R₂O, kondensuje się ze solą litowcową amidu kwasu benzenosulfonowego posiadającego w położeniu para wolną lub chronioną grupę aminową, po czym w produkcie kondensacji podstawia się ewentualnie obecny atom chlorowca przez grupę R₂O i odszczepia ewentualnie obecną grupę chroniącą, lub też pyrimidynę o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z benzenosulfohalidem posiadającym w położeniu para podstawnik zdolny do przeprowadzenia w grupę aminową, po czym ewentualnie obecny atom chlorowca zastępuje się grupą R₂O oraz przeprowadza podstawnik w położeniu para w grupę aminową.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 4,6-dwuchlorowco-5-alkoksy-pyrimidynę kondensuje się z solą litowcową sulfaniloamidu lub N₄-acylosulfaniloamidu, zastępuje atom chlo-

rowca w produkcji kondensacji, ewentualnie po odszczepieniu obecnej grupy N₄-acylowej, przez grupę alkoksylową i ewentualnie przeprowadza wytworzoną 4-sulfaniloamido-5,6-dwualkoksy-pirymidynę w sól.

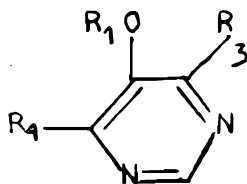
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że substancje wyjściowe kondensuje się w obecności dwumetyloformamidu w temperaturze 80 — 120°C, a zwłaszcza 90 — 100°C.
4. Sposób według zastrz. 2 i 3, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 4,6-dwu-chloro-5-metoksypirymidynę i sulfaniloamid sodowy.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensuje się 4-amino-5,6-dwualkoksy-piry-midynę z benzenosulfohaloidek posiadającym

w położeniu para podstawnik zdolny do prze-prowadzenia w grupę aminową, po czym prze-prowadza się podstawnik w położeniu para w grupę aminową i ewentualnie przeprowadza wytworzoną 4-sulfaniloamido-5,6-dwualkoksy-pirymidynę w sól.

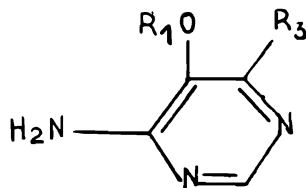
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że ja-ko substancje wyjściowe stosuje się 4-amino-5,6-dwumetoksy-pirymidynę i p-acetamino-benzosulfochlorek.
7. Sposób według zastrz. 5 i 6, znamienny tym, że kondensację pochodnej pirymidynowej z po-chodną sulfohaloidku prowadzi się korzystnie w obecności absolutnej pirydyny na zimno, a zwłaszcza w temperaturze poniżej 5°C.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3