



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 44949

Kl. 12 p, 7/01

Imperial Chemical Industries Limited

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny

Patent trwa od dnia 20 lutego 1960 r.

Pierwszeństwo: 4 marca 1959 r. dla zastrz. 1, 2, 4, 5, 6 i 7;

3 lutego 1960 r. dla zastrz. 3, 8, 9 i 10 (Wielka Brytania).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków heterocyklicznych, ściślej pochodnych pirymidyny, posiadających właściwości terapeutyczne, np. przeciwbakteryjne i coccidio-static, o wzorze ogólnym (1), w którym Y oznacza wodór, rodnik alkilowy, atom chlorowca lub grupę nitrową, X oznacza grupę — OR' lub — SR', w której R' oznacza rodnik węglowodorowy, ewentualnie podstawiony.

Podstawnik Y może oznaczać rodnik alkilowy np. niższy rodnik alkilowy, a szczególnie rodnik metylowy. Podstawnik X może także oznaczać atom chlorowca, np. atom chloru. Rodnikiem R', który oznacza rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony może być rodnik alkilowy, np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub butylowy, ewentualnie podstawiony rodnikami: hydroksylowym lub alkoksylowym, np. rodnikiem metoksylowym lub rodnikiem arylowym, np. rodnikiem fenylowym lub aral-

kilowym, np. rodnikiem benzylowym.

Szczególnie wartościowymi związkami o wyżej podanym wzorze są: 4-p-aminobenzeno-sulfamido-6-metoksypirymidyna, 4-p-aminobenzeno-sulfonamido-6-metoksy-5-metylopirymidyna i 4-p-aminobenzenosulfonamido-6-etoksypirymidyna.

Sposób wytwarzania tych pochodnych pirymidyny polega na reakcji związku o wzorze (2), w którym R oznacza grupę, którą można przeprowadzić w grupę aminową w znany sposób, Z oznacza atom chlorowca np. chloru lub grupę trójalkilamoniovą, a Y ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem MX, w którym M oznacza metal np. metal alkaliczny taki jak sód, a X ma wyżej podane znaczenie, po której, o ile jest to potrzebne, prowadzi się konwersję grupy R w grupę aminową w znany sposób.

Reakcję można korzystnie prowadzić przez ogrzewanie reagentów w obojętnym rozpusz-

czalniku lub rozcieńczalniku np. w metanolu lub w toluenie.

Rozumie się, że jeżeli podstawnik Z oznacza grupę trójalkiloamoniową, związek stosowany jako produkt wyjściowy może być w postaci bezwodnej pochodnej odpowiedniego czwartorzędowego wodorotlenku amoniowego jeżeli występuje jako jon dwubiegunowy, o wzorze (3), w którym R i Y mają wyżej podane znaczenie, Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, np. rodnik metylowy. W niektórych okolicznościach korzystne jest stosowanie tych związków jako produktów wyjściowych, ponieważ przy wstępnej kwasowej hydrolizie grupa ochronna (R) zostaje przekształcona w grupę aminową i powstaje czwartorzędowa sól o wzorze (4), w którym Y i Alk mają wyżej podane znaczenie, a An oznacza anion, np. jon chloru. Te czwartorzędowe sole mogą być stosowane albo przed albo po wyosobnieniu ze środowiska hydrolytycznego, do reakcji z reagentem MX, w którym M i X mają wyżej podane znaczenie, szczególnie gdy reagentem jest tiofonol sodowy lub sól sodowa merkaptanu benzylowego.

Związki o wzorze (5), w którym R, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, stosowane jako produkty wyjściowe mogą być wytworzone przez reakcje pochodnej sulfonamidu o wzorze (6), w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub jej soli metalu, np. soli metalu alkalicznego ze związkiem o wzorze (7), w którym A oznacza atom chlorowca, np. atom chloru, a Y ma wyżej podane znaczenie i następnie w razie potrzeby przez reakcję z trójalkiloaminą.

Można również wytwarzać pochodne pirymidyny przez reakcję związku o wzorze (8), w którym R i A mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze (9), w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, po czym podstawnik R przeprowadza się w grupę aminową w znany sposób.

Reakcję można prowadzić korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika i korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności czynnika wiążącego kwas. Reakcję można prowadzić w rozpuszczalniku, który ma właściwość wiązania kwasu, np. w pirydynie.

W powyższych procesach odpowiednimi podstawnikami R są takie, które można przeprowadzić w grupę aminową w znany sposób, np. przez hydrolizę, np. rodnik acyloaminowy o wzorze $-NHCOR^2$, w którym R^2 oznacza rodnik węglowodorowy lub grupę alkoksylową i odpowiednimi podstawnikami R, są takie

podstawniki, które można przeprowadzić w grupę aminową w znany sposób, np. przez redukcję, np. grupa nitrowa lub rodnik aryloazowy o wzorze $-N = NR^3$, w którym R^3 oznacza rodnik arylowy. Tymi odpowiednimi podstawnikami R, które można przeprowadzić w znany sposób w grupę aminową, są również grupy: acetyloaminowa, karboetoksyaminowa, nitro — i fenyloazowa.

Można również wytwarzać pochodne pirymidynowe przez ogrzewanie związku o wzorze (10), w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, B oznacza atom chlorowca lub grupę $-OR'$ lub $-SR'$ w której R' ma wyżej podane znaczenie z sulfaniloamidem lub jego solą.

Proces można korzystnie prowadzić w obecności obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. metanolu, i w obecności alkoholu metalu alkalicznego, np. metanolanu sodowego jako katalizatora.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, np. 4-p-aminobenzenosulfaniloamido-6-metoksypirymidyna, są bardzo użyteczne jako środki przeciwbakteryjne. Wykazują one działanie *in vivo* i *in vitro* przeciw streptococcus pyogenes, staphylococcus aureus i salmonella dublin i *in vitro* także przeciw streptococcus dysgalactiae i corynebacterium pyogenes.

Wynalazek wyjaśniają, bez ograniczania go następujące przykłady, w których podane części i procenty są wagowe, z wyjątkiem określonych w inny sposób.

Przykład I. 1,4 części 4-p-acetyloaminobenzenosulfonamido-6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 1,13 części sodu w 40 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Metanol odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 33 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i utworzony roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Następnie roztwór oziębia się do temperatury 20°C, zakwasza do wartości pH = 1 — 2 stężonym kwasem solnym, po czym nastawia się octanem sodowym do wartości pH = 6 — 7. Mieszaninę sący się, pozostałość suszy i krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-p-aminobenzenosulfonamido-6-metoksypirymidynę, o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

4-p-acetyloaminobenzenosulfonamido-6-chloropirymidynę można otrzymać jak następuje: 19,4 części 88,4%-owej wodnej pasty p-acetyloaminobenzenosulfonamidu dodaje się do 84 części 4%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i mie-

szaninę ogrzewa się w temperaturze 40°C w ciągu 5 minut. Następnie roztwór odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość oziębia do temperatury 20°C. 144 części dwumetyloformamidu i 6 części 4,6-dwuchloropirymidyny dodaje się do tej pozostałości i mieszaninę miesza w ciągu 5 minut, po czym ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 60 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i do pozostałości dodaje 100 części wody, po czym oziębia do temperatury 0°C, sączy i przesącz zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$. Utworzoną mieszaninę sączy się i pozostałość przemycza lodową wodą i suszy. Po krystalizacji stałego produktu w wodnym etanolu otrzymuje się 4-p-acetyloaminobenzenosulfonamido-6-chloropirymidynę, o temperaturze topnienia 230 — 231°C.

Przykład II. 3,1 część 6-chloro-4-(p-nitrobenzenosulfonamido) — pirymidyny dodaje się do roztworu 1, 15 części sodu w 50 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Metanol odparowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 40 częściach wody i sączy. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$ i sączy, pozostałość krystalizuje się w wodnym β -etoksyetanolu. Otrzymuje się 6-metoksy-4-(p-nitrobenzenosulfonamido) — pirymidynę o temperaturze topnienia 218 — 221°C z rozkładem. Do mieszaniny 1,5 części pyłu żelazowego i 50 części 50%-owego objętościowo wodnego etanolu dodaje się 0,25 części 6-metoksy-4-(p-nitrobenzenosulfonamido) — pirymidyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut, po czym alkalinizuje mocno przez dodanie 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i sączy. Przesącz zakwasza się kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, po czym oziębia do temperatury 0°C i sączy. Stały produkt krystalizuje się w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksy-pirymidynę, o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

6-chloro-4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-pirymidynę, stosowaną jako produkt wyjściowy, można otrzymywać jak następuje: 14,9 części 4,6-dwuchloropirymidyny dodaje się do roztworu 44 części soli sodowej p-nitrobenzenosulfonamidu w 368 częściach dwumetyloformamidu i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 100°C w ciągu 75 minut. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i dodaje do pozostałości 350 części wody, po czym oziębia

do temperatury 0°C, sączy i przesącz zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$. Tak otrzymaną mieszaninę sączy się i stałą pozostałość przekrystalizowuje w wodnym β -etoksyetanolu. Otrzymuje się 6-chloro-4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 259 — 261°C.

Przykład III. 3,6 części 4-(p-karboetoksyaminobenzenosulfonamido)-6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 1,15 części sodu w 37 częściach etanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Dodaje się 60 części wody i sączy. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$ i sączy. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w wodnym β -etoksyetanolu i otrzymuje 4-(p-karboetoksyaminobenzenosulfonamido)-6-metoksy-pirymidynę, o temperaturze topnienia 237 — 240°C z rozkładem. 2 części tego związku rozpuszcza się w 40 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Roztwór oczyszcza się węglem, sączy i przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$ i ponownie sączy. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksy-pirymidynę, o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

4-(p-karboetoksyaminobenzenosulfonamido)-6-chloropirymidynę stosowaną jako produkt wyjściowy można otrzymywać jak następuje: 3,7 części 4,6-dwuchloropirymidyny dodaje się do zawiesiny 13,3 części soli sodowej p-karboetoksyaminobenzenosulfonamidu w 74 częściach dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 60 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i dodaje 70 części wody do pozostałości. Następnie mieszaninę poddaje się obróbce w sposób opisany pod koniec przykładu I. Otrzymany stały produkt krystalizuje się w wodnym metanolu i otrzymuje 6-chloro-4-(p-karboetoksyaminosulfonamido)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 217 — 219°C.

Przykład IV. 1,9 części 6-chloro-4-(p-fenylazobenzenosulfonamido)-pirymidyny dodaje się do roztworu 0,35 części sodu w 31 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 częściami wody i roztwór zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$, po czym sączy się. Stałą pozostałość krystalizuje się w β -etoksyetanolu i otrzymuje 6-metoksy-4-(p-fenylazobenzeno-

sulfonamido)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 259 — 260°C. 1,5 części tego związku zawieszają się w 10 częściach 14,6%-owego ciężar/objętość kwasu solnego i dodaje 4 części folii cynowej. Mieszaninę miesza się i ogrzewa w temperaturze 40 — 50°C aż stanie się bezbarwna, po czym dekantuje się z nadmiaru cyny i alkalinizuje przez dodanie 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i sączy. Przesącz zakwasza się kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, sączy i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksypirymidynę, o temperaturze topnienia 220 — 202°C.

6-chloro-4-(p-fenyloazobenzenosulfonamido)-pirymidynę stosowaną jako produkt wyjściowy można otrzymać w sposób następujący: 2,2 części 4,6-dwuchloropirymidyny dodaje się do zawiesiny 10 części soli sodowej p-fenyloazobenzenosulfonamidu w 42 częściach dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 40 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha i dodaje do pozostałości 60 części wody, po czym poddaje się obróbce w sposób opisany w końcu przykładu I i otrzymany stały produkt krystalizuje w wodnym etanolu. Otrzymana 6-chloro-4-p-(fenyloazobenzenosulfonamido)-pirymidyna topnieje w temperaturze 267 — 268°C.

Przykład V. 3 części 4-(p-acetyloaminobenzenosulfamido)-6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 1 części sodu w 56 częściach etanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Etanol odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 50 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Roztwór klaruje się węglem i sączy, przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, po czym sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-etoksypirymidynę o temperaturze topnienia 190 — 192°C.

Przykład VI. 2 części merkaptanu metylowego dodaje się do roztworu 0,6 części sodu w 31 częściach metanolu. Do utworzonego roztworu dodaje się 3 części 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-chloropirymidyny i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w 25 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Roztwór sączy się, prze-

sącz zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5,6$ i mieszaninę sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się trzy razy w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metylotiopirymidynę, o temperaturze topnienia 199 — 201°C.

Przykład VII. 3,2 części 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-chloropirymidyny zawieszają się w 88 częściach acetonu i mieszaninę traktuje 38 częściami nasyconego roztworu trójetylaminy w acetonie. Rotwór utrzymuje się w temperaturze 20°C w ciągu 4 dni, po czym sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w wodzie i otrzymuje anhydropochodną wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-trójetylamonopirymidyny o temperaturze topnienia 214 — 215°C. 0,5 części tego związku rozpuszcza się w roztworze 0,13 części sodu w 10 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Roztwór zakwasza się kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, po czym rozcieńcza taką samą objętością wody i mieszaninę sączy. Stałą pozostałość rozpuszcza się w 10 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Oziębiony roztwór zakwasza się kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$ i sączy, stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksypirymidynę o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

Przykład VIII. 3 części anhydro-pochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-trójetylamonopirymidyny rozpuszcza się w 20 częściach 3,65%-owego ciężar/objętość kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha i pozostałość miesza z pirydyną i sączy. Stałą pozostałość przemywa się kolejno pirydyną i chloroformem, po czym oczyszcza przez rozpuszczanie w metanolu i wytrącenie przez dodanie eteru. Otrzymuje się chlorek 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-trójetylamonopirymidyny o temperaturze topnienia 112°C z rozkładem, 0,5 części tego związku rozpuszcza się w roztworze 0,13 części sodu w 10 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 20 częściami wody i utworzony roztwór zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$ i mieszaninę sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-meto-

ksypirymidynę o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

Przykład IX. 5 części anhydro-pochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-trójmetyloamoniopirymidyny dodaje się do roztworu 0,75 części sodu w 62 częściach n-propanolu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 95 — 100°C w ciągu 20 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni, pozostałość rozpuszcza w 50 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Mieszaninę odbarwia się węglem i sączy, przesącz zakwasza do wartości $p_H = 5 - 6$ kwasem octowym i mieszaninę sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-n-propoksyprymidynę o temperaturze topnienia 185 — 187°C.

Przykład X. Powtarza się proces opisany w przykładzie IX z tą różnicą, że n-propanol zastępuje się izopropanolem i czas reakcji przedłuża się z 20 minut do 4 godzin. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-izopropoksyprymidynę o temperaturze topnienia 232 — 234°C.

Przykład XI. Proces opisany w przykładzie IX powtarza się z tym, że zamiast n-propanolu stosuje się n-butanol i czas reakcji przedłuża się z 20 minut do 45 minut. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-n-butoksyprymidynę, o temperaturze topnienia 206 — 208°C.

Przykład XII. Proces opisany w przykładzie IX powtarza się z tym, że zamiast n-propanolu stosuje się II rzęd. butanol i czas reakcji przedłuża się z 20 minut do 1½ godziny, w temperaturze 95 — 100°C, po czym utrzymuje dalej temperaturę 20°C w ciągu 20 godzin. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-II rzęd. butoksyprymidynę, o temperaturze topnienia 218 — 220°C.

Przykład XIII. 5 części anhydropochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-trójmetyloamoniopirymidyny dodaje się do roztworu 0,75 części sodu w 20 częściach β-metoksyetanolu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 15 minut, następnie chłodzi się do temperatury 20 — 25°C, rozcieńcza 30 częściami lodowatej wody i zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$. Mieszaninę sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-(β-metoksyetoksy)-pirymidynę o temperatu-

rze topnienia 183 — 186°C. 3 części tego związku rozpuszcza się w 20 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym sączy. Przesącz zakwasza się kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, mieszaninę oziębia i sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-(β-metoksyetoksy)-pirymidynę o temperaturze topnienia 196 — 198°C.

Przykład XIV. 2 części anhydropochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-trójmetyloamoniopirymidyny dodaje się do roztworu 0,24 części sodu w 11 częściach glikolu etylenowego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 10 minut. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 15 częściami wody i oziębia do temperatury 0°C i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$. Mieszaninę sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-(β-hydroksyetoksy)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 257 — 259°C. 0,9 części tego związku rozpuszcza się w 12 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Roztwór sączy się, przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5,6$. Mieszaninę sączy i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-(β-hydroksyetoksy)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 211 — 212°C, po zmięknięciu w temperaturze 202°C.

Przykład XV. 3,5 części anhydropochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloamidobenzenosulfonamido)-6-trójmetyloamoniopirymidyny dodaje się do 11 części 3,65%-owego ciężar/objętość kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 30 minut. Do tego roztworu dodaje się roztwór 2,35 części tiofenu w 20 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 120°C w ciągu 20 minut. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 0°C i zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$. Otrzymaną mieszaninę sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-fenylotiopirymidynę, o temperaturze topnienia 180 — 184°C.

Przykład XVI. 3,5 części anhydropochodnej wodorotlenku 4-(p-acetyloaminobenzenosul-

fonamido)-6-trójmetyloamoniopirymidyny dodaje się do 11 części 3,65%-owego ciężar/objętość kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 20°C i dodaje roztwór 5 części merkaptanu benzyłowego w 8%-owym ciężar/objętość ługu sodowym. Mieszaninę trzyma się w ciągu godziny w temperaturze 20°C, po czym zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$, następnie sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-benzylotopirymidynę o temperaturze topnienia 219 — 221°C.

Przykład XVII. 5,1 części 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-chloro-5-metylopirymidyny dodaje się do roztworu 1,7 części sodu w 40 częściach metanolu i roztwór ten ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość rozpuszcza w 50 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny, po czym sączy i przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5,6$. Mieszaninę tę sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksy-5-metylopirymidynę o temperaturze topnienia 213 — 215°C.

4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-chloro-5-metylopirymidynę stosowaną jako produkt wyjściowy można otrzymać jak następuje: 0,5 części 4,6-dwuchloro-5-metylopirymidynę dodaje się do zawiesziny 18,9 części soli sodowej p-acetyloaminobenzenosulfonamidu w 132 częściach dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 4 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i dodaje się do pozostałości 125 części wody. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 0°C, sączy i przesącz zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$. Otrzymaną mieszaninę sączy się i stałą pozostałość przemywa lodowatą wodą i krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-chloro-5-metylopirymidynę, o temperaturze topnienia 224 — 225°C.

Przykład XVIII. 1,2 części chlorku p-acetyloaminobenzenosulfonylu dodaje się do roztworu 0,62 części 4-amino-6-metoksypirymidyny w 5 częściach pirydyny. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze 18 — 20°C w ciągu 4 godzin. Otrzymany roztwór zakwasza się stężo-

nym kwasem solnym do wartości $p_H = 1,2$ po czym sączy i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-6-metoksypirymidynę jako jednowodzian o temperaturze topnienia 221 — 223°C. 1 część tego związku rozpuszcza się w 10 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny, po czym poddaje się ją dalszej obróbce jak w przykładzie I i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksypirymidynę o temperaturze topnienia 200 — 202°C.

4-amino-6-metoksypirymidynę, stosowaną jako produkt wyjściowy, można otrzymać jak następuje: 6,5 części 4,6-dwuchloropirymidyny rozpuszcza się w 65 częściach 11,9%-owego ciężar/objętość etanolowego amoniaku i roztwór pozostawia się w temperaturze 20°C w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość przemywa wodą, po czym krystalizuje w wodzie. Otrzymuje się 4-amino-6-chloropirymidynę o temperaturze topnienia 203 — 205°C. 1,3 części tego związku dodaje się do roztworu 0,7 części sodu w 20 częściach metanolu i roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Roztwór ten odparowuje się do sucha w próżni i 20 części wody dodaje się do pozostałości. Wodną zawiesinę ekstrahuje się eterem, eterowy wyciąg suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje w benzenie i otrzymuje 4-amino-6-metoksypirymidynę o temperaturze topnienia 156 — 157°C.

Przykład XIX. 1,9 części chlorku p-nitrobenzenosulfonylu dodaje się do roztworu 1,5 części 4-amino-6-fenoksypirymidyny w 10 częściach pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury 50°C i następnie utrzymuje się w temperaturze 20°C w ciągu 20 godzin. Otrzymany roztwór dodaje się do 30 części lodowatej wody i mieszaninę zakwasza stężonym kwasem solnym, po czym sączy się i stałą pozostałość krystalizuje w wodnym β -etoksyetanolu. Otrzymuje się 4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-6-fenoksypirymidynę o temperaturze topnienia 209 — 210°C. Do mieszaniny z 3,4 części pyłu żelazowego, 40 części etanolu i 10 części wody w trakcie mieszania dodaje się 0,5 części stężonego kwasu solnego. Gdy wartość p_H mieszaniny wzrośnie do 3,5 — 4 dodaje się 1,5 części 4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-6-fenoksypirymidyny i mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą

zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę tę oziębia się do temperatury 20°C i mocno alkalizuje 8%-owym ciężar/objętość ługiem sodowym, po czym sący i przesąc zakwasza kwasem octowym, do wartości $p_H = 5 - 6$. Mieszaninę sący się ponownie i stałą pozostałość rozpuszcza w 8%-owym ciężar/objętość ługu sodowym i roztwór zakwasza kwasem octowym. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-fenoksypirymidynę o temperaturze topnienia 275 — 276°C.

4-amino-6-fenoksypirymidynę, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymuje się jak następuje: 3,8 części 4-amino-6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 0,7 części sodu w 20 częściach fenolu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 140°C w ciągu 2 godziny, po czym pozostawia się w temperaturze 20°C w ciągu 20 godzin. Roztwór dodaje się do 50 części 32%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i dodaje się lodu w celu utrzymania temperatury poniżej 20°C. Następnie roztwór ekstrahuje się chloroformem i wyciąg chloroformowy suszy nad chlorkiem wapniowym, po czym odparowuje do małej objętości. Koncentrat ten rozcieńcza się 3 — 5 objętościami lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 60 — 80°C) i mieszaninę oziębia do temperatury 0°C i sący. Stała pozostałość krystalizuje się w benzenie i lekkiej frakcji nafty. Otrzymuje się 4-amino-6-fenoksypirymidynę o temperaturze topnienia 135 — 136°C.

Przykład XX. 2,4 części chlorku p-nitrobenzenosulfonylu dodaje się do 2 części 4-amino-6-benzyloksypirymidyny w 20 częściach pirymidyny. Proces prowadzi się do końca w sposób opisany w przykładzie XIX. Otrzymuje się 6-benzyloksi-4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-pirymidynę o temperaturze topnienia 218 — 222°C. Do mieszaniny 2,26 części pyłu żelazowego, 28 części etanolu i 6,6 części wody podczas mieszania dodaje się 0,35 części stężonego kwasu solnego. Gdy wartość p_H mieszaniny wzrośnie do 3,5 — 4 dodaje się 1 część 6-benzyloksi-4-(p-nitrobenzenosulfonamido)-pirymidyny. Proces prowadzi się do końca w sposób opisany w przykładzie XIX. Otrzymuje się półwodzian 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-benzyloksypirymidyny o temperaturze topnienia 211 — 213°C.

4-amino-6-benzyloksypirymidynę, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymuje się jak następuje: 3,8 części 4-amino-6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 0,7 części sodu w 26 częściach alkoholu benzylowego i mie-

szaninę ogrzewa do temperatury 140°C w ciągu 2 godzin, po czym utrzymuje się ją w temperaturze 20°C w ciągu 20 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość przemycza wodą i krystalizuje dwukrotnie w benzenie. Otrzymuje się 4-amino-6-benzyloksypirymidynę o temperaturze topnienia 170 — 172°C.

Przykład XXI. 3,7 części 4,6-dwumetoksy-5-nitropirymidyny i 3,5 części soli sodowej p-benzenosulfonamidu w 24 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość rozpuszcza w 50 częściach wody. Roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 3 - 4$ i sący. Stałą pozostałość krystalizuje się dwukrotnie w wodnym metanolu i otrzymuje 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-6-metoksy-5-nitropirymidynę o temperaturze topnienia 182 — 184°C.

4,6-dwumetoksy-5-nitropirymidynę, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymuje się jak następuje: 5,8 części 4,6-dwuchloro-5-nitropirymidyny dodaje się powoli do roztworu 2,1 części sodu w 40 częściach metanolu. Po zakończonym dodawaniu roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość przemycza wodą po czym krystalizuje w β -etoksyetanolu. Otrzymuje się 4,6-dwumetoksy-5-nitropirymidynę o temperaturze topnienia 169 — 170°C.

Przykład XXII. 5,4 części 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido)-5,6-dwuchloropirymidynę dodaje się do roztworu 1,7 części sodu w 40 częściach metanolu i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni, pozostałość rozpuszcza w 50 częściach 8%-owego ciężar/objętość ługu sodowego i roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Rotwór odbarwia się węglem, sący i przesąc zakwasza kwasem octowym do wartości $p_H = 5 - 6$. Mieszaninę sący się i pozostałość krystalizuje w wodnym metanolu. Otrzymuje się 4-(p-aminobenzenosulfonamido)-5-chloro-6-metoksypirymidynę o temperaturze topnienia 194 — 196°C.

Produkt wyjściowy można wytwarzać jak następuje: 5,5 części 4, 5, 6-trójkloropirymidyny dodaje się do zawiesiny 14,2 części soli sodowej p-acetyloaminobenzenosulfonamidu w 95 częściach dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 90°C w ciągu 30 mi-

nut. Mieszaninę odparowuje się do sucha w próżni i dodaje 100 części wody do pozostałości. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i sączy, przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości $p_H = 1 - 2$. Otrzymaną mieszaninę sączy się, stałą pozostałość przemywa wodą i krystalizuje w wodnym β -etoksytanolu. Otrzymuje się 4-(p-acetyloaminobenzenosulfonamido-5,6-dwuchloropirymidynę o temperaturze topnienia 227 — 229°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny o wzorze (1), w którym Y oznacza wodór, rodnik alkilowy, atom chlorowca lub grupę nitrową, X oznacza grupę — OR' lub — SR', w której R' oznacza rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję związek o wzorze (2), w którym R oznacza grupę, która może być przeprowadzona w grupę aminową w znany sposób, Z oznacza atom chlorowca, np. chloru, lub grupę trójalkiloamoniową, a Y ma znaczenie podane wyżej, ze związkiem MX, w którym M oznacza atom metalu np. atom metalu alkalicznego, np. atom sodu, a X ma znaczenie podane wyżej, po czym, o ile to jest potrzebne, przeprowadza się grupę R w grupę aminową w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się przez ogrzewanie reagentów w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. metanolu lub toluenie.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że produkt wyjściowy stosuje się w postaci bezwodnej pochodnej odpowiedniego czwartorzędowego wodorotlenku amoniowego.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że wprowadza się w reakcję związek o wzorze (3), w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1, a A oznacza

atom chlorowca z pochodną pirymidyny o wzorze (4), w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, po czym podstawnik R przeprowadza się w znany sposób w grupę aminową.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, w obecności czynnika wiążącego kwas.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako rozcieńczalnik stosuje się pirydynę.
7. Sposób według zastrz. 1 i 4, znamienny tym, że stosuje się jako produkt wyjściowy R związek, w którym podstawnikiem R jest rodnik acyloaminowy, o wzorze — $NHCOR^2$, przy czym R^2 oznacza rodnik węglowodorowy lub grupę alkoksylową, lub R oznacza grupę nitrową lub rodnik aryloazowy o wzorze — $N = NR^3$, w którym R^3 oznacza rodnik aryłowy.
8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że stosuje się jako produkt wyjściowy związek, w którym podstawnikiem R jest rodnik acetyloaminowy, karboetoksyaminowy lub fenylloazowy.
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek o wzorze 5, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, a B oznacza atom chlorowca lub grupę — OR' albo — SR', w której R' ma znaczenie podane w zastrz. 1 ogrzewa się razem z sulfanilamidem lub jego solą.
10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika np. metanolu i w obecności alkilotlenku metalu, np. metanolanu sodowego.

Imperial Chemical
Industries Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński

rzecznik patentowy

