



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.I.1963 (P 100 573)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15.XII.1964

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 51/42

UKD

Twórca wynalazku: mgr inż. Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o działaniu terapeutycznym o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają wolną grupę aminową, jednopodstawioną grupę aminową, grupę aminową dwupodstawioną, pierścień hydrocykliczny zawierający azot połączony z cząsteczką pirymidyny poprzez atom azotu, lub ewentualnie podstawioną resztę guanidynową lub hydrazynową, a R_3 oznacza rodniki alkilowe, alkiloarylowe lub aryłowe, w szczególności rodniki etylowe zawierające w położeniu β podstawnik aminowy trzeciorzędowy. Związki te można ogólnie nazwać pochodnymi 2,4-dwualkilamino-6-alkoksy-pirymidynami. Większość z nich wykazuje działanie na serce i naczynia.

Wymienione związki wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza rodnik alkilowy, alkiloaryłowy lub aryłowy, a w szczególności rodnik etylowy, zawierający w położeniu β podstawnik aminowy trzeciorzędowy, przy czym reakcję prowadzi się ogrzewając układ do temperatury około 250° w obecności środka wiążącego kwas ewentualnie w obecności rozpuszczalnika oraz ewentualnie pod ciśnieniem.

W wielu przypadkach celowe jest stosować dodatkowe środków wiążących kwasy, takich jak wo-

2

dorotlenek alkaliczny, węglan alkaliczny, alkohol alkaliczny lub trzeciorzędowe aminy, lub nadmiar reagenta o wzorze R_3OH , jeżeli jest on odpowiedni jako środek wiążący kwas.

5 Reakcja może zachodzić w nieobecności lub w obecności obojętnych dla reakcji rozpuszczalników takich jak np. aceton, dioksan, benzen, ksylen lub dwumetyloformamid ewentualnie pod ciśnieniem.

Jako przykład związków o ogólnym wzorze 3, 10 które są odpowiednie do reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 2 można wymienić między innymi następujące: metanol, etanol, izopropanol, β -dwumetyloaminoetanol, β -dwumetyloaminoetanol, β -morfolinoetanol lub ich alkoholany oraz fenol lub fenolany alkaliów.

15 Stosując sposób według wynalazku otrzymano następujące nowe związki, których temperatury topnienia ewentualnie temperatury wrzenia i współczynniki załamania światła są następujące:

20 2,4-dwupirydyno-6-izopropoksy-pirymidyna temperatura topnienia 44—45°,

2,4-dwumorfolino-6-metoksypirymidyna temperatura topnienia 117—118°,

2,4-dwupirerydyno-6-metoksypirymidyna temperatura topnienia 69—71°,

25 2,4-dwumorfolino-6-izopropoksy-pirymidyna temperatura topnienia 102—104°,

2,4-dwupirerydyno-6-nonoksypirymidyna olej 30 wrzący w temperaturze 205° przy 0,22 mm Hg $n_D^{20} = 1,5175$,

2,4-dwupiperydino-6- (β -dwuetyloamino)-etoksypirymidyna, olej wrzący w temperaturze 197—200° przy 0,006 mm Hg $n_D^{20} = 1,5484$,

2,4-dwupiperydino-6- (β -morfolino)-etoksypirymidyna 76—77°,

2,4-dwumorfolino-6- (β -morfolino)-etoksypirymidyna 89—90°,

2,4-dwumorfolino-6- (β -dwuetyloamino)-etoksypirymidyna, olej wrzący w temperaturze 215° przy 0,006 mm Hg $n_D^{20} = 1,5410$.

Przykład I. 2,4-dwumorfolino-6-metoksypirymidyna. W 80 ml bezwodnego metanolu rozpuszcza się 2,3 g sodu (0,1 mola) następnie dodaje się 28,5 g (0,1 mola) 2,4-dwumorfolino-6-chloropirymidyny. Mieszaninę ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 180—190° w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu krystalizuje produkt, który odsącza się i oczyszcza przez krystalizację z metanolu. Temperatura topnienia 117—118°.

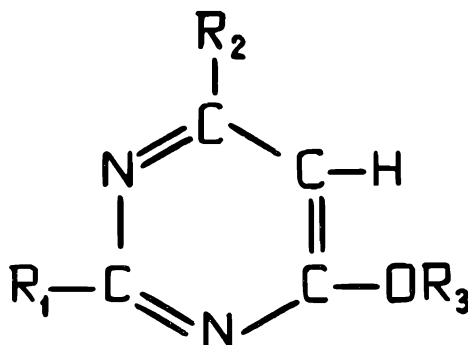
Przykład II. 2,4-dwupiperydino-6- (β -dwuetyloamino)-etoksypirymidyna.

40 ml dwuetyloaminoetanolu i 11,2 g 2,4-dwupiperydino-6-chloropirymidyny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml wody i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się siarczanem sodowym, zateża i otrzymany olej destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność teoretyczna, temperatura wrzenia 197—200° przy 0,006 mm Hg $n_D^{20} = 1,5484$.

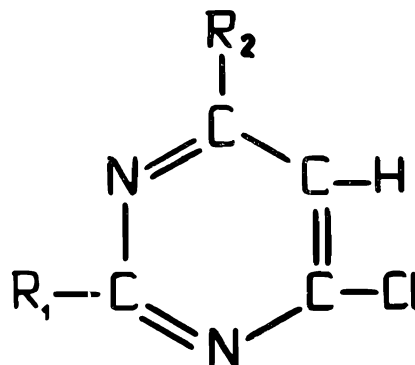
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają grupę aminową, grupę aminową jednopodstawioną, grupę aminową dwupodstawioną, pierścień heterocykliczny zawierający azot połączony poprzez atom azotu z cząsteczką pirymidyny lub ewentualnie podstawioną resztę guanidynową lub hydrazynową, a R_3 oznacza rodnik alkilowy, alkiloarylowy lub arylowy, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza rodnik alkilowy, alkiloarylowy lub arylowy w temperaturze 250° w obecności środka wiążącego kwas ewentualnie w obecności rozpuszczalnika oraz ewentualnie pod ciśnieniem.

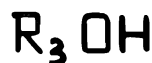
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek wiążący kwas stosuje się związek o wzorze R_3OH , w którym R_3 ma znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3