

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 75399

**Patent dodatkowy
do patentu nr 59957**

Zgłoszono: 14.04.72 (P. 154734)

Pierwszeństwo: 16.04.71 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1979

Int. Cl² . C07D 239/22

MKP C07d 51/42

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Barbara Roth

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych 5- benzylopirymidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,4- dwuamino- 5- benzylopirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza nasycony albo nienasycony rodnik węglowodorowy, zawierający do 12 atomów węgla, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca lub grupę alkilową albo alkoksylową, które zawierają 1–12 atomów węgla, korzystnie 1–7 atomów węgla, najkorzystnie 1–4 atomów węgla, stanowiący uzupełnienie sposobu objętego patentem nr 59957.

Zgodnie z patentem nr 59957 pochodne 5- benzylopirymidyny o wzorze ogólnym 2, w którym R'_1 oznacza atom wodoru lub nasycony albo nienasycony rodnik węglowodorowy o 1–4 atomach węgla, R'_2 i R'_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową albo alkoksylową o 1–4 atomach węgla wytwarza się w reakcji 2,4- dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze ogólnym 3, w którym R'_2 i R'_3 mają wyżej podane znaczenie a grupa $-N(R'_4)_2$ oznacza grupę dwualkiloaminową lub cykliczną grupę aminową. Otrzymany w wyniku reakcji związek o wzorze ogólnym 4, w którym R'_2 i R'_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie poddaje się reakcji w środowisku zasadowym ze związkiem o wzorze ogólnym R_1Q w którym R'_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza atom chlorowca lub rodnik kwasu tlenowego.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że reakcję zasady Mannicha z 2,4- dwuaminopirymidyną można przeprowadzić ze znacznie wyższą wydajnością, jeśli reakcji podda się 2,4- dwuaminopirymidynę podstawioną w pozycji 6, grupą alkilotio lub aralkilotio. Również reakcja związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze R'_1Q zachodzi ze znacznie wyższą wydajnością, jeśli 2,4- dwuamino- 5- /4'- hydroksybenzylo/pirymidyna podstawiona jest w pozycji 6 grupą alkilotio lub aralkilotio.

Według wynalazku 2,4- dwuamino- 5- benzylopirymidynę o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 mają znaczenie podane powyżej, wytwarza się w reakcji pochodnej pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 oznacza grupę alkilową o 1–12 atomach węgla lub grupę aralkilową z zasadą Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza drugorzędową grupę aminową otrzymując związek o wzorze ogólnym 7, w którym $R_2 - R_6$ mają wyżej podane znaczenie.

Związek o wzorze ogólnym 7 bądź najpierw poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R_1Q , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza reaktywny atom lub grupę i następnie usuwa się grupę o wzorze $-SR_6$, bądź w związku o wzorze ogólnym 7, najpierw usuwa się grupę $-SR_6$ a następnie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R_1Q .

Związki o wzorze 7, wytwarza się korzystnie przez reakcję podstawionej pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie z zasadą Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza drugorzędową grupę aminową. Z oznacza korzystnie grupę dwualkiloaminową o wzorze NR_7R_8 , w którym R_7 i R_8 są jednakowymi lub różnymi grupami alkilowymi albo oznaczają grupę cykloaminową posiadającą do 10 atomów węgla, na przykład grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową lub N -metylopiperazynową.

Korzystną podklasę zasad Mannicha o wzorze 6 stanowią związki, w których nie wszystkie rodniki $R_2 - R_5$ są jednakowe. Korzystnie gdy R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru, zaś R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilową, alkoksylową lub chlorowec, lecz nie koniecznie taki sam. Zwłaszcza w korzystnych przykładach R_2 i/lub R_3 oznaczają grupę metylową, etylową, grupę etoksylową, metoksylową albo atom bromu.

Reakcję zasady Mannicha o wzorze 6 z pirymidyną o wzorze 5 prowadzi się w rozpuszczalniku polarnym (oddającym protony lub który ani nie oddaje ani nie pobiera protonów), korzystnie o temperaturze wrzenia powyżej 100°C . Odpowiednimi rozpuszczalnikami są glikol etylenowy, sulfotlenek metylu, dwumetyloformamid, woda, pentanol, cykloheksanol i p -metoksyetanol. Rozpuszczalnik korzystnie powinien być zdolny do jednorodnego mieszania się z substancjami reagującymi i nie powinien reagować chemicznie z tymi substancjami lub produktami reakcji. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze w zakresie $100^\circ - 200^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze $110^\circ - 160^\circ\text{C}$.

Normalnie stosuje się atmosferę obojętną taką jak azotu w celu zredukowania do minimum strat spowodowanych przez utlenianie się reagentów lub produktu, zwłaszcza podatnej na utlenianie fenolowej zasady Mannicha i jej produktu reakcji.

Stwierdzono, że korzystnie jest stosować katalizator zasadowy, taki jak alkanolan, na przykład metanolan sodowy lub wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek potasowy w celu zwiększenia szybkości reakcji.

Reakcję grupy hydroksylowej ze związkiem R_1Q przeprowadza się w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak zasada, dostatecznie silna aby utworzyć anion fenolanowy. R_1 oznacza korzystnie nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, najlepiej rodnik metylowy.

Jeżeli R_1 oznacza grupę alkilową, wówczas reakcja związku o wzorze R_1Q ze związkiem o wzorze 7 stanowi oczywiście alkilowanie, które można przeprowadzić stosując metody konwencjonalne. Na przykład związek o wzorze 7 można poddać reakcji z halogenkiem, siarczanem albo sulfonianem alkilu, w warunkach zasadowych, w rozpuszczalniku polarnym, takim jak sulfotlenek metylu albo alkanol. Alkilowanie można prowadzić w temperaturze pokojowej, lecz gdy pożądana jest większa szybkość reakcji wówczas stosuje się temperaturę podwyższoną. Warunki zasadowe uzyskuje się przez użycie zasady takiej jak wodorotlenek potasowy lub alkanolan sodowy w ilości molowej lub w niewielkim nadmiarze w stosunku do ilości molowej.

Usuwanie grupy 6-alkilatio lub 6-aralkilatio o wzorze $-SR_6$ prowadzi się dogodnie przy użyciu dużego nadmiaru niklu Raney'a, wynoszącego na przykład od 6° do 30° krotny ciężar związku o wzorze 7 lub 8. Hydrogenolizę można prowadzić także przy użyciu kobaltu Raney'a albo przez uwodornienie katalityczne stosując wodór w obecności katalizatora takiego jak pallad osadzony na węglu. Odszczepianie prowadzi się normalnie w rozpuszczalniku polarnym, takim jak alkohol o 1–4 atomach węgla, w temperaturze podwyższonej.

W sposobie według wynalazku R_2 i R_3 oznaczają dogodnie grupy alkilowe i atomy chlorowca ponieważ fenole, na przykład 2,6- dwumetylofenol lub 2,6- dwubromofenol, z których można wytworzyć odpowiednie zasady Mannicha o wzorze 6 przez reakcję formaldehydu z aminą drugorzędową są łatwo dostępne w handlu. Ponadto wydajności otrzymane w powyższych sposobach, w których R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe i atomy chlorowca są szczególnie dobre.

Inna korzystna postać sposobu według wynalazku polega na stosowaniu związków, w których co najmniej jeden z rodników R_2 i R_3 stanowi grupę alkoksylową, na przykład metoksylową albo etoksylową, ponieważ obejmuje ona wytwarzanie szczególnie cennych i skutecznych środków przeciwbakteryjnych takich, jak: 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylo/- pirymidyna i jej homologi, 3,4,5- trójetoksy, 2,4- dwuamino- 5- /3',4'- dwumetoksybenzylo/-pirymidyna i 2,4- dwuamino- 5- /2- metylo- 3,4- dwumetoksybenzylo/- pirymidyna.

W sposobie według wynalazku związki pośrednie o wzorach 7 i 8 są związkami nowymi.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

P r z y k ł a d I. 2,6- dwuetylo- 4- /N,N- dwumetyloaminometylo/- fenol wytworzono na drodze reakcji 2,6- dwuetylofenolu/ otrzymanego przez hydrolizę soli dwuazoniowej 2,6- dwuetyloaniliny/ z formaldehydem i dwumetyloaminą.

Do mieszanego roztworu 0,64 g metanolanu sodowego w 225 ml glikolu etylenowego dodano 24,5 g 2,6-dwuetylo- 4- /N,N- dwumetyloaminometylo/- fenolu i 19,5 g 2,4- dwuamino- 6- metylotio-pyrimidyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 140°–150°C w ciągu 3 godzin, po czym ochłodzono i wiano do wody. Wydzieliła się substancja gumowata o barwie żółtej, którą rozpuszczono w acetonie, zakwaszono kwasem solnym i ogrzewano na łaźni parowej. Wydzieloną substancję stałą, wyekstrahowano octanem etylu i eterem, po czym przekrystalizowano z mieszaniny acetonu i metanolu przy użyciu węgla drzewnego. Otrzymano z 60% wydajnością, produkt stanowiący chlorowoderek 2,4- dwuamino- 5- /3',5'- dwuetylo- 4'- hydroksybenzylo/- 6- metylotio-pyrimidyny o temperaturze topnienia 210–212°C (z rozkładem).

Roztwór 3,0 g otrzymanej pirymidyny i 0,91 g metanolanu sodowego w 32 ml sulfotlenku metylu oziębiono w kąpeli z lodem i dodano do niego 0,58 ml jodku metylu. Mieszaninę przechowywano w zamkniętym naczyniu przez 24 godziny, po czym usunięto rozpuszczalnik. Substancję gumowatą ekstrahowano wodorotlenkiem sodowym w celu usunięcia śladów substancji fenolowej, po czym rozpuszczono ją w etanolu i przeprowadzono w sól to jest w chlorowoderek przez dodanie kwasu solnego. Powstałą substancję stałą przekrystalizowano z etanolu otrzymując 1,5 g chlorowodoru 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwuetylo- 4- metoksybenzylo/- 6- metylotio-pyrimidyny o temperaturze topnienia 215–218°C.

1,0 g tego produktu w 75 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną i dodano w ciągu 2,5 godziny 7,5 g świeżo zaktywowanego niklu Raney'a. Mieszaninę i ogrzewanie kontynuowano przez dalsze 9 godzin, po czym odsączono nikiel Raneya i przemyto etanolem. Roztwór odparowano do sucha i przekrystalizowano z mieszaniny etanolu i eteru przy użyciu węgla drzewnego, otrzymując w ten sposób 0,2 g 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwuetylo- 4- metoksybenzylo/- pirymidyny w postaci białych płytek o temperaturze topnienia 153–154°C, o prawidłowej analizie elementarnej. Maksyma w świetle ultrafioletowym występowały przy długości fali 270 nm (kation) i 287 nm (postać obojętna).

Przykład II. Mieszaninę reakcyjną składającą się z 6,3 g 2,4- dwuamino- 6- metylotio-pyrimidyny, 9,9 g N,N- dwumetylo- 3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzyloaminy i 2,4 g metanolanu sodowego w 60 ml glikolu etylenowego ogrzewano w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej zobojętniono ją kwasem octowym. Po odparowaniu części glikolu etylenowego i odstawieniu na kilka dni wytrąciło się 10,4 g substancji stałej. Dodatkowe 0,8 g tej substancji otrzymano z ługu macierzystego przez wytrącenie po wlaniu ługu do wody. Otrzymano 11,4 g surowego produktu, co stanowi 89% wydajności teoretycznej.

Do roztworu 6,3 g surowego produktu w 25 ml sulfotlenku metylu dodano roztwór 1,05 g metanolanu sodowego w 10 ml sulfotlenku metylu. Następnie dodano 2,8 g jodku metylu i mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej przez okres 48 godzin. Potem usunięto rozpuszczalnik przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahowano roztworem rozcieńczonego wodorotlenku sodowego. Pozostałą substancję stałą przemyto starannie wodą i osuszono otrzymując 6 g (93% wydajności teoretycznej) 2,4- dwuamino- 5- /3',4',5'- trójetoksybenzylo/- 6- metylotio-pyrimidyny o temperaturze topnienia 178°–179°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

Mieszaninę 1 g powyższego produktu, 30 ml etanolu, 1 ml wodorotlenku amonowego i 6 g świeżo zaktywowanego niklu Raneya ogrzewano i mieszano w ciągu 6 godzin. Gorącą mieszaninę reakcyjną przesączono, a przesącz odparowano otrzymując z 54% wydajnością trimetoprim tj. – 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylo/- pirymidynę o temperaturze topnienia 198°–200°C (z etanolu).

Przykład III. 5,06 g N,N- dwumetylo- 3,5- dwu- III- rzęd.butylo- 4- hydroksybenzyloaminy [Coffield i inni, J. Am. Chem. Soc. 79, 5019, (1957)] poddano reakcji z 3,0 g 2,4- dwuamino- 6- metylotio-pyrimidyny sposobem podanym w przykładzie I otrzymując 5,5 g (67%) 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwu- III- rzęd.butylo- 4- hydroksybenzylo/- 6- metylotio-pyrimidyny. Produkt ten oczyszczono w postaci chlorowodoru przez przekrystalizowanie z etanolu. Temperatura topnienia tego produktu wynosiła 218°–221,5°C.

Otrzymany związek poddano działaniu jodku metylu jak w przykładzie I otrzymując chlorowoderek 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwu- III- rzęd.butylo- 4- metoksybenzylo/- 6- metylotio-pyrimidyny o temperaturze topnienia 215°–216°C, po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol – octan etylu.

Analiza dla $C_{21}H_{32}N_4OS.HCl$

Obliczono	C = 59,33%,	H = 7,82%,	N = 13,18%
znaleziono:	C = 59,70%,	H = 7,85%,	N = 13,14%

Z pirymidyny powyższej usunięto grupę tiometylową przez potraktowanie niklem Raney'a w sposób podany w przykładzie I. Otrzymano 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwu- III- rzęd.butylo- 4- metoksybenzylo—pirymidynę z 56% wydajnością. Produkt po oczyszczeniu w postaci chlorowodoru przez przekrystalizowanie z etanolu miał temperaturę topnienia 272°–275°C.

Analiza — dla $C_{20}H_{30}N_4 \cdot O \cdot HCl$

Obliczono: C = 63,39%, H = 8,25%, N = 14,78%,

Znaleziono: C = 63,39%, H = 8,35%, N = 14,70%

Przykład IV. Do oziębionego roztworu 26,4 g 2,4- dwuamino- 6- merkaptopirymidyny w 185 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego dodano 20,3 g bromku etylu i etanol w ilości dostatecznej, aby powstała jedna faza. Po pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej na okres 24 godzin w temperaturze pokojowej przesączono ją, a przesącz zagęszczono przez odparowanie i zakwaszono do wartości pH = 5–6. Następnie oziębiono go otrzymując 20 g 2,4- dwuamino- 6- etylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu miała temperaturę topnienia 152,5° – 153,5°C.

Do mieszanego roztworu 3,85 g metanolanu sodowego w 115 ml glikolu etylenowego dodano 11,0 g 2,4- dwuamino- 6- etylotipirymidyny i 16,0 g chlorowodoru N,N- dwumetylo- 3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzyluaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w atmosferze azotu do temperatury 140° – 150°C w ciągu 4,5 godzin, zobojętniono lodowatym kwasem octowym, po czym oziębiono do temperatury 0°C. Wytrącony produkt usunięto przez odsączenie, przemyto wodą i eterem, po czym osuszono otrzymując 18 g 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylu/- 6- etylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu miała temperaturę topnienia 185,5° – 187,5°C.

Roztwór 6 g 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylu/- 6- etylotipirymidyny i 0,97 g metanolanu sodowego w 75 ml sulfotlenku metylu oziębiono i dodano do niego 2,56 g jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono przez okres 5 dni w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość wyekstrahowano 1 n roztworem wodorotlenku sodowego otrzymując 8 g 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylu/- 6- etylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu miała temperaturę topnienia 177° – 179°C.

Roztwór 1,5 g 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylu/- 6- etylotipirymidyny w 75 ml etanolu ogrzewano mieszając pod chłodnicą zwrotną w czasie dodawania 15 g świeżo zaktywowanego niklu Raney'a w ciągu 2 godzin. Ogrzewanie kontynuowano przez dalsze 3 godziny, po czym usunięto nikiel Raney'a przez odsączenie i odparowano rozpuszczalnik. Powstała 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylu/- pirymidynę (trimetoprim) przekrystalizowano z etanolu otrzymując 323 mg tego związku o temperaturze topnienia 199° – 201°C.

Przykład V. Postępowano tak jak w przykładzie IV, z tym, że zamiast bromku etylu stosowano 25,5 g bromku n-butyli i otrzymano 2,4- dwuamino- 6- n- butylotipirymidynę, którą wydzielono przez dodanie kwasu solnego otrzymując 35 g chlorowodoru tego związku. Wodzien chlorowodoru po przekrystalizowaniu z etanolu miał temperaturę topnienia 155° – 157°C.

20 g powyższego chlorowodoru pirymidyny, 21,2 g chlorowodoru N,N- dwumetylo- 3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzyluaminy i 10,3 g metanolanu sodowego w 210 ml bezwodnego glikolu etylenowego poddano reakcji w sposób podany w przykładzie IV otrzymując 27 g 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylu/- 6- n- butylu- tiopirymidyny, która po przekrystalizowaniu z metanolu miała temperaturę topnienia 154° – 156°C.

6,5 g otrzymanego związku poddano metylowaniu sposobem według przykładu IV przy użyciu 2,5 g jodku metylu i 1,04 g metanolanu sodowego w 70 ml sulfotlenku metylu otrzymując 2,0 g 2,4- dwuamino- 5- /3',4',5'- trójetoksybenzylu/- 6- n- butylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu topniała w temperaturze 119,5° – 120,5°C. 0,75 g tego związku poddano usunięciu siarki za pomocą 15 g niklu Raneya w 20 ml etanolu otrzymując 15 mg trimetoprime o temperaturze topnienia 119° – 201°C.

Przykład VI. Postępowano w sposób podany w przykładzie IV, z tym, że zamiast bromku etylu stosowano 31,7 g bromku n-heksylu i otrzymuje się 38 g 2,4- dwuamino- 6- heksylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i 2-metoksyetanolu topnieje w temperaturze 82–84°C.

Postępując w dalszym ciągu w sposób podany w przykładzie IV, 14 g powyższej pirymidyny poddaje się reakcji z 15,4 g chlorowodoru N,N- dwumetylo- 3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzyluaminy i 3,7 g metanolanu sodowego w 140 ml glikolu etylenowego otrzymując 15 g 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylu/- 6- n- heksylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 150–152°C.

6 g wytworzonego związku poddaje się metylowaniu przy użyciu 2,2 g jodku metylu i 0,83 g metanolanu sodowego w 60 ml sulfotlenku metylu otrzymując 5,5 g 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylu/- 6- n- heksylotipirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu topnienie w temperaturze 120–122°C.

2,0 g otrzymanego związku w 50 ml etanolu po reakcji z 20 g niklu Raneya dają 170 mg trimetoprime, która po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 198–200°C.

Przykład VII. 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwu-n-propylo-4-metoksybenzylo/-pirymidyna.

2,6-dwu-n-propylofenol [Claisen, Ann., 418, 92] poddaje się reakcji z formaliną i dwumetyloaminą w etanolu sposobem Coffield'a i innych [J. Am. Chem. Soc., 79, 5019 (1957)] analogicznie jak w przypadku izopropylu otrzymując N,N-dwumetylo-3,5-dwu-n-propylo-4-hydroksybenzyloaminę.

Mieszaninę 2,4-dwuamino-6-metylotiopirymidyny, równoważonej ilości N,N-dwumetylo-3,5-dwu-n-propylo-4-hydroksybenzyloaminy i 0,1 równoważnika metanolanu sodowego ogrzewano w glikolu etylenowym w atmosferze azotu do temperatury 150°C w ciągu 3 godzin. Następnie usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem większość glikolu, a pozostałość rozcieńczono kilku objętościami wody, po czym zubożono kwasem octowym. W ten sposób otrzymano 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwu-n-propylo-4-hydroksybenzylo/-6-metylotiopirymidynę, którą można oczyszczać przez przeprowadzenie w chlorowodorek i przekrystalizowanie z etanolu. Sól chlorowodorkową rozpuszczono w sulfotlenku metylu, po czym dodano 2 równoważniki metanolanu sodowego otrzymując sól sodową fenolu. Potem dodano 1 równoważnik jodku metylu, roztwór pozostawiono w zamkniętej kolbie na okres 24 godzin, po czym usunięto sulfotlenek metylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano gorącym rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego w celu usunięcia śladów substancji fenolowej. Nierozpuszczalną substancję oddzielono i przemyto starannie wodą. Stanowiła ona 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwu-n-propylo-4-metoksybenzylo/-6-metylotiopirymidynę, którą następnie rozpuszczono w gorącym etanolu i dodano aktywnego niklu Raneya. (6–10-krotnie więcej niż pirymidyny). Mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Przebieg usuwania siarki obserwowano przez zmianę w widmie absorpcyjnym w ultrafiolecie, która charakteryzuje się utratą maksimum w świetle ultrafioletowym przy długości fali 307 nm. Po zakończeniu reakcji odsączono r. iekiel, etanol, zagęszczono do małej objętości i oziębiono. W ten sposób otrzymano 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwu-n-propylo-4-metoksybenzylo/pirymidynę. Produkt po przeprowadzeniu go w sól chlorowodorkową i następnie przekrystalizowania z mieszaniny etanolu i eteru miał temperaturę topnienia 263–267°C (z rozkładem).

Przykład VIII. 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuetylo-4-oktyloksybenzylo/-pirymidyna.

2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuetylo-4-hydroksybenzylo/-6-metylotiopirymidynę (patrz przykład I) alkilowano bromkiem n-oktylu w sulfotlenku metylowym w podobny sposób jak w przykładzie I, z tym, że mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu nocy na łaźni parowej. Wytworzono w ten sposób 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuetylo-4-oktyloksybenzylo/-6-metylotiopirymidynę, z której usunięto siarkę za pomocą niklu Raneya sposobem podanym w przykładzie I, otrzymując 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuetylo-4-oktyloksybenzylo/-pirymidynę.

Przykład IX. 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuizopropylo-4-metoksybenzylo/-pirymidyna.

Mieszaninę 23,5 g N,N-dwumetylo-3,5-dwuizopropylo-4-hydroksybenzyloaminy [Coffield i inni, J. Am. Chem. Soc., 79, 5019 (1957)] 15,6 g 2,5-dwuamino-6-metylotiopirymidyny, 0,60 g metanolanu sodowego i 125 ml glikolu etylenowego poddano reakcji w sposób podobny do podanego w przykładzie I, otrzymując 29 g surowej 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuizopropylo-4-hydroksybenzylo/-6-metylotiopirymidyny, co stanowiło 85% wydajności teoretycznej. Produkt oczyszczono przez przeprowadzenie w sól chlorowodorkową za pomocą etanolu i kwasu chlorowodorowego, po czym przekrystalizowano z etanolu. Stwierdzono, że przy wartości pH = 12 maksima w świetle ultrafioletowym występowały przy długości fali 296 i 211 nm (nanometrów), a przy wartości pH = 2 maksima występowały przy długości fali 307 i 200 nm.

Analiza dla $C_{18}H_{26}N_4OS.HCl$

Obliczono: C = 56,45%, H = 7,11%, N = 14,63%.

Znaleziono: C = 56,25%, H = 7,05%, N = 14,57%.

25 g powyższego produktu poddano reakcji z 10,6 g jodku metylu postępując w sposób podany w przykładzie I i otrzymano 13 g chlorowodorku 2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuizopropylo-4-metoksybenzylo/-6-metylotiopirymidyny o temperaturze topnienia 280°C (rozkład).

Analiza dla $C_{19}H_{28}N_4OS.HCl$

Obliczono: C = 57,48%, H = 7,37%, N = 14,11%.

Znaleziono: C = 57,70%, H = 7,39%, N = 14,19%.

3 g otrzymanego związku rozpuszczono w 50 ml gorącego etanolu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z około 30 g zaktywowanego niklu Raneya w ciągu 10 godzin. Przebieg reakcji śledzono przez obserwację zmiany maksimum w świetle ultrafioletowym z 307 i 272 nanometrów. Następnie oddzielono nikiel z gorącego roztworu i zagęszczono przesącz otrzymując 1 g (43%) [2,4-dwuamino-5-/3,5-dwuizopropylo-4-metoksybenzylo/-pirymidyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu topniała w temperaturze 205° – 207°C.

Analiza dla $C_{18}H_{26}N_4O$

Obliczono: C = 68,76%, H = 8,34%, N = 17,82%,

Znaleziono: C = 68,76%, H = 8,43%, N = 17,67%.

Przykład X. 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylo/- 6- metylotipirymidynę rozpuszczono w gorącym etanolu i poddano reakcji z 10 krotną ilością jej ciężaru zaktywowanego niklu Raneya przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie z gorącego roztworu odsączono nikiel i osad niklu odsączony na filtrze ekstrahowano w dalszym ciągu gorącym 2-metoksyetanolu i dwumetyloformamidem. Przez oziębienie i zagęszczenie połączonych ekstraktów otrzymano 2,4- dwuamino- 5- /3,5- dwumetoksy- 4- hydroksybenzylo/pirymidynę o temperaturze topnienia 265–270°C (rozkład).

Związki o wzorze 1 wykazują działanie zarówno przeciwmalaryczne jak i przeciwbakteryjne (J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758). 2,4- dwuamino- 5- /3,4,5- trójetoksybenzylo/- pirymidyna, znana jako trimetoprima (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2909522) ma szeroki zasięg działania przeciwbakteryjnego, obejmujący bakterie Gram-dodatnie, lecz działa również na szczepy *Proteus*. Wspólnie z innymi 2,4- dwuamino-pirymidynami jest ona konkurentem kwasów foliowego i felinowego w dziedzinie mikroorganizmów wymagających tych pożywek i można wykazać, że powstrzymuje ona reduktazę dwuwodorofolianową u *Streptococcus faecalis*. Silne skuteczne działanie leku zaobserwowano po podaniu go w połączeniu z sulfonamidami, jako wynik ciągłej blokady drogi biochemicznej prowadzącej do syntezy de novo koenzymów F. To działanie można wykazać zarówno in vitro jak i w doświadczalnych zakażeniach u myszy mikroorganizmami *Stephylococcus* i *Proteus*. 2,4- dwuamino- 5- benzylopirymidyny obejmujące trimetoprimę i 2,4- dwuamino- 5- /3,4- dwumetoksybenzylo/- pirymidynę znaną jako diawerydyna (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2658897) można stosować doustnie w dawce dziennej wynoszącej od 1 mg/kg do 30 mg/kg.

Korzystnie związki te podaje się ssakom w postaci tabletek, a trimetoprimę najlepiej jest stosować przeciw niektórym zakażeniom dróg oddechowych w połączeniu z sulfametoksazolem. Innym przykładem związków z tej klasy jest 2,4- dwuamino- 5- /2- metylo- 4,5- dwumetoksybenzylo/- pirymidyna (ormetoprima), wykazująca działanie przeciwbakteryjne, a w połączeniu z sulfadimetoksyną ma własności kokcydiostatyczne.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5- benzylopirymidyny, a mianowicie 2,4- dwuamino- 5- benzylopirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy zawierający do 12 atomów węgla, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1–12 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1–12 atomach węgla przez reakcję 2,4- dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha i dalszą reakcją otrzymanego związku ze związkiem o wzorze ogólnym $R_1 Q$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza atom chlorowca lub rodnik kwasu tlenowego, według patentu nr 59957, z n a m i e n n y t y m, że reakcji poddaje się pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 oznacza grupę alkilową o 1–12 atomach węgla lub grupę aralkilową z zasadą Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza drugorzędową grupę aminową otrzymując związek o wzorze ogólnym 7, w którym $R_2 - R_6$ mają wyżej podane znaczenie, po czym związek ten poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym $R_1 Q$, w którym R_1 mają wyżej podane znaczenie a Q oznacza reaktywny atom lub grupę otrzymując związek o wzorze ogólnym 8, w którym $R_1 - R_6$ mają wyżej podane znaczenie, po czym ze związku tego usuwa się grupę o wzorze $-SR_6$, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie przez hydrogenolizę.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę Mannicha stosuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza grupę dwualkiloaminową o wzorze ogólnym $-NR_7R_8$, w którym R_7 i R_8 są jednakowe lub różne i oznaczają grupy alkilowe lub razem z atomem azotu tworzą cykliczną grupę aminową zawierającą do 10 atomów węgla.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję zasady Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ i Z mają wyżej podane znaczenie, z pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie prowadzi się w rozpuszczalniku polarnym lub aprotycznym.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym $R_2 - R_7$ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $R_1 Q$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza atom chlorowca, grupę siarczanową lub grupę sulfonową.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze $R_1 Q$, w którym Q oznacza atom jodu.

6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze ogólnym 7 ze związkiem o wzorze $R_1 Q$ prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrogenolizę związku o wzorze ogólnym 8, w którym $R_1 - R_6$ mają wyżej podane znaczenie, w celu usunięcia grupy SR_6 prowadzi się przy użyciu niklu Raneya.

8. Sposób wytwarzania 2,4- dwuamino- 5- benzylopirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy zawierający do 12 atomów węgla, ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1–12 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1–12 atomach węgla przez reakcję 2,4- dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha i dalszej reakcji otrzymanego związku ze związkiem o wzorze ogólnym $R_1 Q$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza atom chlorowca lub rodnik kwasu tlenowego, według patentu nr 59957, z n a m i e n n y t y m, że reakcji poddaje się pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 oznacza grupę alkilową o 1–12 atomach węgla lub grupę aralkilową, z zasadą Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza drugorzędową grupę aminową otrzymując związek o wzorze ogólnym 7, w którym $R_2 - R_6$ mają wyżej podane znaczenie, który poddaje się hydrogenolizie w celu usunięcia grupy $-SR_6$ i następnie reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym $R_1 Q$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza reaktywny atom lub grupę otrzymując związek o wzorze ogólnym 1.

9. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę Mannicha stosuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ mają wyżej podane znaczenie a Z oznacza grupę dwualkiloaminową o wzorze ogólnym $-NR_7R_8$, w którym R_7 i R_8 są jednakowe lub różne i oznaczają grupy alkilowe lub razem z atomem azotu tworzą cykliczną grupę aminową zawierającą do 10 atomów węgla.

10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że reakcję zasady Mannicha o wzorze ogólnym 6, w którym $R_2 - R_5$ i Z mają wyżej podane znaczenie, z pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 ma znaczenie podane powyżej, prowadzi się w rozpuszczalniku polarnym lub aprotycznym.

11. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że jako związek o wzorze $R_1 Q$ stosuje się związek w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Q oznacza atom chlorowca, korzystnie jodu, grupę siarczanową lub grupę sulfonową.

