



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46673

Kl. 12 p, 7/01
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann—La Roche & Co*)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów szeregu pirymidynowego

Patent trwa od dnia 10 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 12 lutego 1960 r. dla zastrz. 2, 3,
15 marca 1960 r. dla zastrz. 1, 4 i 5 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych sulfonamidów szeregu pirymidynowego i ich soli.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 4-chlorowcopirymidynę podstawioną w położeniu 6 przez atom chlorowca lub grupę alkoksyłową, kondensuje się z solą metalu alkalicznego sulfaniloamidu lub jego pochodną N_4 -acyłową, a następnie znajdujący się ewentualnie w położeniu 6 atom chlorowca zastępuje się grupą alkoksyłową jak również znajdującą się ewentualnie grupę N_4 -acyłową odszczepia się albo też, 4-amino-6-alkoksypirymidynę kondensuje się z haloidkiem benzenosulfonowym, który w położeniu para posiada

podstawnik dający się przeprowadzić w grupę aminową, następnie ten podstawnik w położeniu para przeprowadza się w grupę aminową i otrzymaną 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidynę ewentualnie przeprowadza w sól.

Według jednego z przebiegających z dobrą wydajnością sposobów wykonania wynalazku 4,6-dwuchlorowcopirymidynę kondensuje się z solą metalu alkalicznego sulfaniloamidu lub jego pochodną N_4 -acyłową do 4-sulfaniloamido-6-chlorowcopirymidyny lub do 4-[N_4 -acylosulfaniloamido]-6-chlorowcopirymidyny, produkt kondensacji ogrzewa się w celu zastąpienia atomu chlorowca w położeniu 6 przez grupę alkoksyłową z roztworem alkoholu i znajdującą się ewentualnie grupę N_4 -acyłową odszczepia się, przy czym otrzymuje się 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidynę.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Hermann Bretschneider.

Jako 4,6-dwuchlorowcopirymidyny używa się najczęściej 4,6-dwuchloropirymidyny, jednak możliwe jest również stosowanie odpowiednich związków bromowych i jodowych. Jako sól metalu alkalicznego sulfaniloamidu lub N_4 -acylosulfaniloamidu można na przykład stosować sól sodową. Grupa N_4 -acylowa jest przede wszystkim grupą acetylową, jednak wchodzi również w rachubę na przykład grupy formylowa lub propionylowa.

Kondensację 4,6-dwuchlorowcopirymidyny z sulfaniloamidem przeprowadza się korzystnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, przede wszystkim w obecności bezwodnego dwumetyloformamidu, w temperaturze 80 — 120°C. W celu zastąpienia atomu chlorowca w położeniu 6 przez grupę alkoksylovą, produkt kondensacji ogrzewa się w roztworze alkoholanu, przede wszystkim w roztworze metylanu sodowego w autoklawie w temperaturze około 120°C. Znajdującą się ewentualnie grupę N_4 -acylową odszczepia się na przykład hydrolytycznie przez ogrzewanie do wrzenia związku N_4 -acylowego z ługiem sodowym.

Według innej postaci wynalazku jako materiał wyjściowy stosuje się 4-chlorowco-6-alkoksypirymidynę, przede wszystkim 4-chloro-6-metoksypirymidynę i sól metalu alkalicznego sulfaniloamidu lub jego pochodną N_4 -acylową, na przykład sól sodową sulfaniloamidu lub sól sodową N_4 -acetylosulfaniloamidu. Do kondensacji tej substancji wyjściowej korzystne jest również stosowanie rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład bezwodnego dwumetyloformamidu i ogrzewanie do temperatury powyżej 100°C, na przykład około 150°C. Istniejącą ewentualnie w produkcie kondensacji grupę N_4 -acylową odszczepia się w sposób już opisany. Wymienioną wyżej jako substancję wyjściową 4-chloro-6-metoksypirymidynę można na przykład otrzymać przez alkoholizę metanolem jednego atomu chloru 4,6-dwuchloropirymidyny.

Według jednego z dalszych zastrężeń na wyróżnienie sposobów przeprowadzenia procesu według wynalazku 4-amino-6-alkoksypirymidynę, w szczególności 4-amino-6-metoksypirymidynę kondensuje się w obecności zasadowego środka kondensującego z haloidkiem benzenosulfonowym, który w położeniu para posiada podstawniki dające się przeprowadzić w grupę aminową, na przykład z haloidkiem p-benzenosulfonowym lub haloidkiem

p-acyloaminobenzenosulfonowym, przede wszystkim z chlorkiem p-aminobenzenosulfonowym i następnie przekształca się podstawniki w położeniu para w grupy aminowe, przy czym otrzymuje się 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidynę. Jako zasadowy środek kondensujący może być na przykład stosowana pirydyna. Występującą w położeniu para grupą acyloaminową można zmydlić do wolnej grupy aminowej przez ogrzewanie do wrzenia z rozcieńczonym ługiem sodowym.

Szczególnie odpowiednia jako substancja wyjściowa 4-amino-6-metoksypirymidyna może być na przykład otrzymywana przez reakcję 4-amino-6-chlorowcopirymidyny, na przykład 4-amino-6-jodopirymidyny lub przede wszystkim 4-amino-6-chloropirymidyny z metylanem sodowym. 4-amino-6-chloropirymidynę otrzymuje się w prawie ilościowej wydajności przez reakcję 4,6-dwuchlorowcopirymidyny z ciekłym amoniakiem w autoklawie, w temperaturze bliskiej pokojowej.

Otrzymane sposobem według wynalazku 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidyny odznaczają się silnym działaniem antybakteryjnym, na przykład, 4-sulfaniloamido-6-metoksypirymidyna jest wysoce aktywna przeciw zakażeniom spowodowanym przez gronkowce, pneumoki lub bakterie Cola.

Otrzymane produkty mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze pod postacią preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie z odpowiednim do stosowania jelitowego lub pozajelitowego organicznym lub nieorganicznym obojętnym nośnikiem, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna itd. Preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci na przykład tabletek, drażetek, czopków, pigułek, kapsułek lub w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Można je sterylizować lub dodawać do nich substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwiłzające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub buforujące. Mogą one również zawierać jeszcze inne wartościowe terapeutycznie substancje.

Przykład I. a) 4-sulfaniloamido-6-chloropirymidyna.

38,8 g (2 równoważniki molowe) soli sodowej sulfaniloamidu wprowadza się do 75 ml bez-

wodnego dwumetyloformamidu. Następnie do ogrzanej do temperatury 90–95°C mieszaniny wprowadza się częściami mieszając 14,8 g/litr (równoważnik molowy) 4,6-dwuchloropirymidyny, starając się o to, aby temperatura nie przekroczyła 95°C. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze w ciągu 3/4 godziny na wrzącej łaźni wodnej z wykluczeniem dostępu wilgoci. Powstaje jednorodny roztwór. Następnie dwumetyloformamid oddestylowuje się w próżni (12 mm) i pozostałość uciera z 40 ml wody. Wytrącający się przy tym nadmiar sulfaniloamidu odsąca się. Z przesączu po zakwaszeniu 50%-owym kwasem octowym wytrąca się surową 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidynę. Otrzymuje się 25,6 g surowego produktu (90% wydajności teoretycznej), licząc na 4,6-dwuchloropirymidynę. Temperatura topnienia 205°C (z metanolu).

W celu przeprowadzenia w chlorowoderek 1 g 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidyny rozpuszcza się w 25 ml absolutnego metanolu i dodaje 10 ml metanolewego roztworu kwasu solnego. Przy dodaniu absolutnego eteru wytrąca się krystaliczny chlorowoderek 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidyny, trudno rozpuszczalny w zimnej wodzie. Chlorowoderek rozpuszcza się w nadmiarze roztworu węgla i 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidynę wytrąca kwasem octowym. Temperatura topnienia 216°C (rozkład). 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidyna jest rozpuszczalna bardzo słabo w zimnej wodzie, nieco lepiej w gorącej, miernie w roztworze kwaśnego węgla sodowego, natomiast w roztworze węgla sodowego jest łatwo rozpuszczalna.

b) 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyna.

2,8 g 4-sulfaniloamido -6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 0,9 g sodu w 17 ml absolutnego metanolu. Mieszaninę ogrzewa się następnie w ciągu 4 godzin w autoklawie w temperaturze 120°C (temperatura łaźni). Przy ochłodzeniu wytrąca się sól kuchenna. Metanol oddestylowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza się w 25 ml wody, przy czym całość przechodzi do roztworu. Po zakwaszeniu 50%-owym kwasem octowym i przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 2,4 g (86% wydajności teoretycznej) 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyny, o temperaturze topnienia 206°C.

Przykład II. a) 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-chloropirymidyna.

19 g (2 równoważniki molowe) soli sodowej N₄-acetylosulfaniloamidu wprowadza się do 40 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C. W ciągu 15 minut dolewa się małymi porcjami mieszając 6 g 4,6-dwuchloropirymidyny (1 równoważnik molowy). Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze około 100°C. W celu ukończenia reakcji pozostawia się następnie mieszaninę na 45 minut na łaźni wodnej. Następnie nadmiar dwumetyloformamidu oddestylowuje się przy 12 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml wody. Po kilku minutach wytrąca się przy tym nadmiar N₄-acetylosulfaniloamidu, który odsąca się. Przesącz zakwasza się 50%-owym kwasem octowym, wytrąca się 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-chloropirymidyna. Wydajność surowego produktu 12,4 g (94% teoretycznej). Z ługów pokrystalicznych, do których dla odbarwienia dodaje się nieco węgla zwierzęcego, można przez zagęszczenie uzyskać dalsze 1,5 g substancji. Ogólna wydajność czystego produktu o temperaturze topnienia 245 — 247° = 11,3 go odpowiada 86% teoretycznej. Aby uzyskać produkt czysty analitycznie rozpuszcza się go w etanolu, dodaje nieco węgla zwierzęcego i przesącza. Temperatura topnienia czystego analitycznie produktu 246°C.

b) 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyna.

5 g 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-chloropirymidyny dodaje się do roztworu 1,76 g sodu w 35 ml bezwodnego metanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 5 godzin w autoklawie w temperaturze 120°C (temperatura łaźni). Przy ochłodzeniu wytrąca się sól kuchenna. Metanol oddestylowuje się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 15 ml 1 n ługu sodowego i zmydla na łaźni wodnej w ciągu godziny w temperaturze 98°C. Dodaje się nieco węgla zwierzęcego i przesącza. Następnie zakwasza się 50%-owym kwasem octowym. Otrzymuje się 3,94 g (92% wydajności teoretycznej) 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyny, o temperaturze topnienia 206–207°C.

Przykład III. 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyna.

0,6 g 4-chloro -6-metoksypirymidyny miesza się z 1,95 g soli sodowej N₄-acetylosulfaniloamidu (2 równoważniki molowe) i 8 ml suchego dwumetyloformamidu i ogrzewa na łaźni olejowej w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°C. Dwumetyloformamid oddestylowuje się następ-

nie w próżni i pozostałość rozpuszcza w 7 ml wody. Wytrącający się, wprowadzony w nadmiarze acetylosulfaniloamid odsącza się. Przy zakwaszeniu 50%-owym kwasem octowym wytrąca się 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-metoksypirymidyna, którą odsącza się, przemywa małą ilością wody i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 231—232°C; wydajność 0,7 g (52% teoretycznej). Produkt ten zmydla się za pomocą 1 n ługu sodowego do 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyny.

Stosowana jako substancja wyjściowa 4-chloro -6-metoksypirymidyna może być otrzymywana w następujący sposób:

3,2 g 4,6-dwuchloropirymidyny rozpuszcza się w 20 ml absolutnego metanolu. Do tego roztworu przy ochładzaniu lodem wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór metylanu (0,5 g sodu w 30 ml absolutnego metanolu). Po trzech godzinach stania roztwór wykazuje reakcję obojętną. Po oddestylowaniu metanolu w próżni pozostałość rozpuszcza się w eterze naftowym (temperatura wrzenia 60—70°C) i przesącza. Pozostaje 1,27 g chlorku sodowego. W dalszym ciągu oddestylowuje się eter naftowy, po czym pozostałość destyluje w próżni. W temperaturze 68°C (2 mm) przechodzi 4-chloro -6-metoksypirymidyna. Otrzymany olej krzepnie przy ochłodzeniu, dając bezbarwne kryształy. Temperatura topnienia 34°C. Wydajność 2,75 g (88% wydajności teoretycznej).

Przykład IV. 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyna.

6,5 g 4-amino -6-metoksypirymidyny i 11 g p-acetaminobenzenosulfochlorku rozpuszcza się w 60 ml pirydyny i ogrzewa w ciągu 45 minut na łaźni wodnej bez dostępu wilgoci tak, aby temperatura nie przekraczała 80°C. Pirydynę oddestylowuje się pod próżnią w możliwie niskiej temperaturze, żywiczną pozostałość alkalinizuje się 20%-owym roztworem sody do wartości pH około 8, roztwór ogrzewa się do temperatury 60°C, wytrąca z 5 g węgla zwierzęcego i przesącza. Jeszcze żółto zabarwiony przesącz oziębia się i zakwasza się kwasem octowym do wartości pH około 4—5. Otrzymuje się 14,7 g (88% wydajności teoretycznej) surowej 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-metoksypirymidyny, którą oczyszcza się przez rozpuszczenie i ponowne wytrącenie z mieszaniny metanol-woda 1:1. Temperatura topnienia czystego produktu 228—228°C.

14 g tak otrzymanej 4-(N₄-acetylosulfaniloamido) -6-metoksypirymidyny rozpuszcza się w 140 ml 2 n NaOH. Roztwór ten ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej w temperaturze (roztworu) 80—85°C. Następnie jeszcze gorący brunatny roztwór wytrąca się z węglem zwierzęcym, przesącza i przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości pH 4—5, przy czym wytrąca się sulfonamid. Po dwóch godzinach stania w temperaturze 0°C odsącza się i przemywa zimną wodą. Uzyskuje się około 9 g (74% teorii) 4-sulfaniloamido -6-metoksypirymidyny, o temperaturze topnienia 204—206°C. Temperatura topnienia rozpuszczonego i ponownie wytrąconego produktu: 206—208°C.

Stosowana jako substancja wyjściowa 4-amino -6-metoksypirymidyna może być otrzymana na przykład w sposób następujący.

32,8 g (0,2 mola) 2,6-dwuchloro -4-aminopirymidyny wprowadza się częściami, mieszając w ciągu 40 minut do ogrzanej do temperatury 75°C mieszaniny 42 g jodku potasu (0,2 mola + 26%) i 18 g sproszkowanego, czerwonego fosforu (0,6 mola) w 200 ml kwasu fosforowego, o gęstości 1,7. Temperatura odpowiednio nie przekracza 85°C. Wolny występujący w przestrzeni parowania jod ulega ponownie związaniu w toku reakcji. Miesza się jeszcze w ciągu 10 minut i ochładza do temperatury 10°C. Następnie dodaje się powoli mieszając 200 ml wody, przy czym temperatura wzrasta do 30°C. Lekko ciepły roztwór odsącza się i pozostałość przemywa gorącą wodą. Jasnożółty, klarowny przesącz ochładza się do temperatury 10°C i zobojętnia słabym amoniakiem (około 300 ml) do wartości pH około 6—7. Zachodzi przy tym wytrącenia dobrze sączącej się 4-amino -6-jodopirymidyny, podczas gdy sole kwasu fosforowego pozostają w roztworze. Wydajność 25 g (57% teoretycznej). 12,5 g tego surowego produktu, o temperaturze topnienia 205—211°C, wprowadza się do gorącego kwasu octowego, mieszaninę przesącza się i przesącz zagęszcza. Otrzymuje się w ten sposób 10 g 4-amino -6-jodopirymidyny, o temperaturze topnienia 211°C.

11,5 g tak otrzymanej, dobrze wysuszonej 4-amino -6-jodopirymidyny (temperatura topnienia 208—211°C) ogrzewa się z roztworem metylanu sodowego (4,6 g sodu w 120 ml metanolu) w ciągu 5 godzin w autoklawie w temperaturze 120° (temperatura łaźni). Po destylacji w próżni sporządza się zawiesinę suchej pozostałości

w 50 ml wody i ekstrahuje 3 razy po 60 ml kwasu octowego. Wydzielona z wyciągu w kwasie octowym 4-amino-6-metoksypirymidyna zawiera najczęściej jeszcze nieco jodku sodowego, z której może być on wydzielony przez krystalizację z benzenu. Otrzymuje się 6,2 g (95,7% wydajności teoretycznej) 4-amino-6-metoksypirymidyny, która topnieje w temperaturze 158-159°C. Suchą pozostałość otrzymaną przez alkoholizację metanolem i destylację w próżni wygotowuje się również z benzenem. Po zagęszczeniu ekstraktu benzenowego do około 1/3 objętości pierwotnej wykryształizowuje prawie czystą 4-amino-6-metoksypirymidyna, o temperaturze topnienia 158-160°C.

Stosowana jako substancja wyjściowa 4-amino-6-metoksypirymidyna może być otrzymana w następujący sposób:

19 g wodzianu 2-merkaptu-4-amino-6-hydroksypirymidyny rozpuszcza się na łaźni wodnej w 200 ml wody i 25 ml stężonego amoniaku. Następnie wprowadza się 70 g świeżo przyrządzonego, wilgotnego niklu Raney'a i mieszaninę ogrzewa do wrzenia w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Sączy się na gorąco, przesącz odparowuje w próżni, stałą pozostałość traktuje alkoholem i odsącza. Otrzymuje się 12,5 g (95% wydajności teoretycznej) czystej 4-amino-6-hydroksypirymidyny, która topnieje w temperaturze 278-280°C. 1 g otrzymanej 4-amino-6-hydroksypirymidyny miesza się z 10 ml tlenochlorku fosforu i 3 ml dwumetyloaniliny i mieszaninę ogrzewa do wrzenia 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się następnie w próżni, do pozostałości dodaje lodu i rozcieńcza wodą do objętości 40 ml. Następnie doprowadza się za pomocą amoniaku do wartości pH:4, krótko zagotowuje i sączy się. Z przesącza ekstrahuje się eterem 4-amino-6-chloropirymidynę. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z wody: 222-224°C. Wydajność 67% teoretycznej. 2 g surowej 4-amino-6-chloropirymidyny (temperatura topnienia 218°C) ogrzewa się z roztworem metylanu sodowego (1 g sodu w 40 ml metanolu) w ciągu 5 godzin w autoklawie (temperatura łaźni olejowej 130°C). Następnie oddestylowuje się metanol, pozostałość rozpuszcza się w 40 ml wody i ekstrahuje octanem etylu. Jako suchą pozostałość otrzymuje się czystą 4-amino-6-metoksypirymidynę, o temperaturze topnienia 158-160°C. Wydajność 1,84 g (95% teoretycznej).

Stosowaną jako substancję wyjściową 4-amino-6-metoksypirymidynę można w korzystny sposób otrzymywać również z 4,6-dwuchloropirymidyny przez reakcję z amoniakiem w autoklawie w temperaturze pokojowej i przez ogrzewanie do wrzenia otrzymanej przy tym 4-amino-6-chloropirymidyny z roztworem metylanu sodowego pod chłodnicą zwrotną.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów szeregu pirymidowego, znamieny tym, że 4-chlorowcopirymidynę podstawioną w położeniu 6 przez atom chlorowca lub grupę alkoksylową kondensuje się z solą metalu alkalicznego sulfaniloamidu lub jego N_4 -acylową pochodną i następnie istniejący ewentualnie w produkcie kondensacji atom chlorowca w położeniu 6 zastępuje się przez grupę alkoksylową, jak również obecną grupę N_4 -acylową odszczepia się, lub 4-amino-6-alkoksypirymidynę kondensuje się z haloidekiem benzenosulfonowym, który w położeniu para posiada podstawnik, dający się przeprowadzić w grupę aminową, w produkcie kondensacji podstawnik ten przeprowadza się w grupę aminową i otrzymaną 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidynę ewentualnie przekształca się w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 4,6-dwuchloropirymidynę lub jej N_4 -acetylo-pochodną kondensuje się z solą sodową sulfaniloamidu do 4-sulfaniloamido-6-chloropirymidyny lub do 4-(N_4 -acetylo-sulfaniloamido)-6-chloropirymidyny, po czym produkt kondensacji w celu zastąpienia atomu chloru w położeniu 6 przez grupę metoksylową, ogrzewa się w roztworze metylanu sodowego i ewentualnie istniejącą grupę N_4 -acetylową odszczepia się hydrolitycznie.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 4-chloro-6-metoksypirymidynę kondensuje się z solą sodową sulfaniloamidu lub jego pochodną N_4 -acylową do 4-sulfaniloamido-6-metoksypirymidyny lub do 4-(N_4 -acetylosulfaniloamido)-6-metoksypirymidyny i z tej ostatniej odszczepia się hydrolitycznie grupę N_4 -acetylową.
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 4-amino-6-alkoksypirymidynę konden-

suje się z haloidkiem p-acyloamino-benzenosulfonowym w obecności zasadowego środka kondensującego do 4-(N₄-acylosulfaniloamido) 6-alkoksypirymidyny, którą przez hydrolizę grupy N₄-acylowej przeprowadza się w 4-sulfaniloamido-6-alkoksypirymidynę.

5. Sposób według zastrz. 1 i 4, znamienny tym, że 4-amino-6-metoksypirymidynę kondensuje się w obecności zasadowego

środka kondensującego z p-acetaminobenzonosulfochlorkiem do 4-(N₄-acetylosulfaniloamido, (-6-metoksypirymidyny), którą hydralizuje się do 4-sulfaniloamido-6-metoksypirymidyny.

F. Hoffmann-La Roche & Co,
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy