



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.03.1972 (P. 154083)

Pierwszeństwo: 17.03.1971 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07d 51/38

Int. Cl.² C07D 237/06

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Rudolf Albrecht, Hans Joachim Kessler, Eberhard Schröder

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych nitrofurylopirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych nitrofurylopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza nasycony lub nienasycony, prosty, rozgałęziony lub cykliczny rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony jedną lub dwiema grupami hydroksylowymi lub acyloksylowymi lub grupą alkoksylową, dwualkiloaminową, czterowodorofurylową lub fenylową a R' oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, oraz ewentualnie ich soli addycyjnych z kwasami.

W ujawnionym przez wyłożenie opisie patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1 937 629 zastrzeżono wśród innych związki o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza przykładowo grupę dwualkiloaminową o 1—5 atomach węgla w rodniku alkilowym, grupę piroolidynową, piperydynową, sześciometylenoiminową, piperazynową lub morfoli-nową. Związki te są czynne wobec *Trichomonas vaginalis* i *Candida albicans*.

Stwierdzono, że związki o podobnej, w odniesieniu do wspomnianych wyżej znanych związków, strukturze, stanowią cenne substancje o działaniu farmakologicznym, gdyż zachowując równocenne oddziaływanie na *Trichomonas vaginalis* wykazują silne działanie wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

W omawianych związkach o wzorze 1, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, jako rodniki alkilowe i acylowe występują rodniki o 1—6 atomach węgla. Cykliczne rodniki alkilowe zawierają

2

korzystnie 3—7 atomów węgla. O ile związki te są zdolne do tworzenia soli, to jako związek o wzorze 1 należy rozumieć też jego sól z dopuszczalnym farmakologicznie kwasem. Do kwasów dopuszczalnych farmakologicznie zalicza się kwas solny, siarkowy, fosforowy, octowy, propionowy, mlekowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy nikotynowy i heptaglikonowy.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych nitrofurylopirymidyny o wzorze 1 polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R" oznacza atom wodoru lub grupę nitrową a Z oznacza grupę estru kwasu sulfonowego, atom bromu lub chloru, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze R—NH₂, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany związek w którym R" oznacza atom wodoru, poddaje się nitrowaniu i ewentualnie przed lub po nitrowaniu acyluje się grupy aminowe i/lub obecne grupy hydroksylowe, względnie grupy acyloaminowe i/lub obecne grupy acyloksylowe zmydla się, a związek aminowy o ogólnym wzorze 1 ewentualnie wyodrębnia się z produktu reakcji w postaci jego soli lub wolny związek aminowy o ogólnym wzorze 1 przekształca się w jego sól za pomocą kwasów organicznych lub nieorganicznych, lub z soli uwalnia się związek aminowy za pomocą zasad.

Otrzymywanie soli związków o wzorze 1 polega na tym, że sole takie wyodrębnia się bezpośrednio

z kwaśnego środowiska reakcyjnego po przeprowadzonej reakcji (nitrowania, kwaśnego zmydlenia), np. w postaci chlorowodorków i kwaśnych lub obojętnych siarczanów, albo wytwarza się je ze związku zasadowego na drodze dodatkowego traktowania go kwasem. Ponadto związki o wzorze 1 można z uprzednio wyodrębnionych ich soli uwalniać na drodze traktowania tych soli zasadami.

Reakcję furylopirymidyny o wzorze 3 z aminą o wzorze $R-NH_2$ prowadzi się tak, że furylopirymidynę rozpuszcza się w dowolnym rozpuszczalniku, korzystnie w dioksanie, etanolu lub sześciometylofosforotrójamidzie i poddaje reakcji z aminą w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze 50–100°C.

Nitrowanie związków zachodzi w ten sposób, że rozpuszcza się je w stężonym kwasie siarkowym lub bezwodniku kwasu octowego i zadaje stężonym kwasem azotowym lub mieszaniną stężonego kwasu azotowego i stężonego kwasu siarkowego. Reakcję tę prowadzi się zazwyczaj w temperaturze od –20°C do +40°C.

Podczas acylowania postępuje się tak, że związki traktuje się bezwodnikiem kwasu lub w środowisku zasadowym, zwłaszcza w środowisku pirydyny, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu. Zmydlenie grup acyloaminowych względnie grup acyloksylowych zachodzi w znany sposób.

Nowe związki są silnie działającymi substancjami czynnymi wobec bakterii i wobec *Trichomonas vaginalis*. Wartości najniższego stężenia inhibicji (MIC) wobec zarazków chorobotwórczych podano niżej w tabeli 1. W celu porównawczym przytoczono wartości MIC oznaczone w identycznych warunkach dla dostępnego w handlu specyfiku o nazwie nitrofurantoina.

W przeciwieństwie do nitrofurantoiny, która po

Tabela 1

Związek	MIC (μg/ml) wobec zarazków			
	<i>E. coli</i>	<i>Prot. vulg.</i>	<i>Klebs. pneum.</i>	<i>Trich. vag.</i>
Nitrofurantoina	3,1	50	25	12,5
Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-hydroksyetyloamino)-etoksy]-pirymidyny	0,8	12,5	12,5	6,3
Dwuchlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-dwuetyloaminoetyloamino)-etoksy]-pirymidyny	1,6	12,5	12,5	3,1
2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(1-hydroksy-2-n-butylamino)-etoksy]-pirymidyna	1,6	12,5	12,5	0,8
2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetyloamino)-etoksy]-pirymidyna	0,8	50	50	0,2

podaniu doustnym jest wykrywalna w postaci mikrobiologicznie czynnej tylko w moczu a nie we krwi, obecność podanych wyżej wyszczególnionych nowych związków stwierdza się również we krwi. Stąd też związki te w typowych zakażeniach, np. w zakażeniach *Staphylokokami*, wykazują również działanie systemiczne, którego nitrofurantoina nie powoduje. Porównawcze zestawienie omówionych własności nitrofurantoiny i nowego związku o wzorze 1 podano niżej w tabeli 2.

Tabela 2

	Obecność substancji mikrobiologicznie czynnej po doustnym podaniu w ilości 100 mg/kg		ED ₅₀ (mg/kg) <i>Staph. aur</i>
	we krwi	w moczu	
Nitrofurantoina	—	+	>200
Chlorowodorek-2(5-nitro-2-furylo)-5-(2-hydroksyetyloamino-etoksy)-pirymidyny	+	+	20,1

Substancje czynne o wzorze 1 stosuje się w postaci znanych preparatów farmaceutycznych. Do preparatów podawanych doustnie zalicza się tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i zawiesiny. Tabletki zawierają np. 0,05–0,50 g substancji czynnej oraz 0,1–5 g nieaktywnych farmakologicznie substancji pomocniczych. Do substancji pomocniczych stosowanych w tabletkach zaliczają się: laktoza, skrobia, talk, żelatyna, stearynian magnezu itd.

Nowe substancje czynne powinny być podawane pacjentowi w ilości 0,1–4 g dziennie.

Przykład I. a) 2-(2-furylo)-5-(2-metyloamino-etoksy)-pirymidyna.

5,4 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksyetyloksy)-pirymidyny ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w środowisku 75 ml etanolu i 50 ml 35% wodnego roztworu metyloaminy w ciągu 18 godzin. Następnie dodaje się ponownie 25 ml roztworu metyloaminy i całość ogrzewa się nadal w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się, zadaje wodą, alkalizuje 2 n NaOH a produkt wytrząsa się z octanem etylu. Roztwór w octanie etylowym suszy się, odparowuje a pozostałość przekształca się z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 2,2 g produktu o temperaturze topnienia 105°C.

b) Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-metyloaminoetoksy)-pirymidyny.

1,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-metyloamino-etoksy)-pirymidyny rozpuszcza się w 7 ml stężonego kwasu siarkowego, chłodzi do temperatury 0°C i dodaje mieszaninę 0,4 ml stężonego kwasu azotowego ($d=1,52$) i 0,4 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C, po czym w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną wlewa się do

wody z lodem, zobojętnia za pomocą NaOH, wysyca chlorkiem sodowym a produkt wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się, zadaje etanolowym roztworem HCl, odparowuje a pozostałość przekrystalizowuje z układu metanol-etanol (1:1). Otrzymuje się 0,1 g produktu o temperaturze topnienia 235°C z rozkładem.

Przykład II. a) 2-(2-furylo)-5-(2-n-propyloaminoetoksy)-pirymidyna.

18,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksyetyloamino)-pirymidyny i 41 ml n-propyloaminy ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w środowisku 200 ml etanolu w ciągu 30 godzin. Całość zateża się, zadaje wodą i alkalizuje 2 n NaOH, produkt wytrząsa się z octanem etylowym, roztwór w octanie etylowym przemywa się, suszy i odparowuje a pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 9,3 g produktu o temperaturze topnienia 74°C.

b) Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyny.

Jako substrat stosuje się 2,47 g 2-(2-furylo)-5-(2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyny, a dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie I b). Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 1,7 g produktu, który wykazuje temperaturę topnienia 217°C.

Przykład III. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

36,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 30,6 g etanoloaminy w 400 ml etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Roztwór zateża się, zadaje wodą i NaOH, i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się, zateża, zadaje 150 ml bezwodnika octowego i kilka kroplami stężonego kwasu siarkowego i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin. Roztwór zateża się pod próżnią a pozostałość przekrystalizowuje się z toluenu. Otrzymuje się 12,9 g produktu o temperaturze topnienia 100°C.

b) Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-hydroksyetyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

12,9 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 80 ml bezwodnika octowego i dodaje w temperaturze 0°C mieszaninę 4,15 ml stężonego ($d=1,52$) kwasu azotowego i 4,15 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C, wlewa do wody z lodem, osad odsąca się i ogrzewa go w 100 ml 5 n kwasu solnego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie roztwór reakcyjny zateża się pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 7,1 g produktu o temperaturze topnienia 214°C.

c) Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-hydroksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

0,40 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 0,24 g etanoloaminy miesza się w środowisku 1 ml sześciometylofosforotrójamidu w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny, zadaje wodą i niewielką ilością 1 n NaOH, i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym zadaje się etanolowym roztworem kwasu

solnego i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 0,9 g produktu.

Przykład IV. 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

1,25 kg 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 8 ml bezwodnika octowego, chłodząc w wodzie do roztworu powoli wkrapla się 0,9 ml stężonego kwasu siarkowego i 0,45 ml stężonego ($d=1,48$) kwasu azotowego i nadal chłodząc miesza się w ciągu 1 godziny. Całość wylewa się na lód, zobojętnia za pomocą NaOH, stały produkt odsąca się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 0,9 g produktu o temperaturze topnienia 139–141°C.

Przykład V. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-1-acetoksy-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

36,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 44,5 g 2-amino-n-butanolu-1 poddaje się analogicznej reakcji jak w przykładzie IIIa. Niekryształizujący oleisty produkt surowy otrzymany w ilości 60 g poddaje się dalszemu bezpośredniemu przetwarzaniu.

b) Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(1-hydroksy-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

49,0 g 2-(2-furylo)-5-[2-(1-acetoksy-N-acetylo-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny poddaje się analogicznej reakcji jak w przykładzie IIIb. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 19,0 g produktu o temperaturze topnienia 147°C.

c) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(1-hydroksy-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

19,0 g chlorowodoru 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(1-hydroksy-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w wodzie, do roztworu dodaje się NaHCO_3 i miesza się w ciągu 0,5 godziny, po czym stały produkt odsąca się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 2,7 g produktu o temperaturze topnienia 114°C.

Przykład VI. 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-1-acetoksy-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

49,0 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-1-acetoksy-2-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny poddaje się analogicznej reakcji jak w przykładzie IV. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 21,0 g produktu o temperaturze topnienia 72°C.

Przykład VII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-metoksyetyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

10,0 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny ogrzewa się z 5,6 g 2-metoksyetyloaminy w 80 ml dioksanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym całość zateża się, zadaje wodą, alkalizuje za pomocą NaOH i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octonie etylowym suszy się i zadaje etanolowym roztworem HCl i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 190°C.

Przykład VIII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(3-metoksy-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

4,0 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 2,7 g 3-metoksy-n-propy-

loaminy w 20 ml dioksanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Całość zadaje się wodą, alkalizuje za pomocą NaOH i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się i odparowuje a pozostałość (około 4 g) chromatografuje się na żelu krzemionkowym za pomocą układu metanol-chloroform (1:1). Frakcje o współczynniku chromatograficznym $R_F=0,37$ (chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym, jednakowy układ czynnika obiegowego) oczyszcza się, zadaje etanolowym roztworem HCl i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Otrzymuje się 0,3 g produktu o temperaturze topnienia 186°C.

Przykład IX. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

18,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 33,0 g 2-dwumetyloamino-etyloaminy ogrzewa się w 150 ml etanolu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Całość wlewa się do wody, alkalizuje i ekstrahuje octanem etylowym, a ekstrakt zateża się. Pozostałość rozprowadza się w 50 ml bezwodnika octowego zadaje kilkoma kroplami stężonego H_2SO_4 , ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 15 minut i odparowuje pod próżnią. Kolejną pozostałość przekrystalizowuje się z toluenu. Otrzymuje się 14,9 g produktu o temperaturze topnienia 112°C.

b) Dwuchlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny. 5,1 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny nitruje się analogicznie jak w przykładzie III b) i zmydla. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 0,9 g produktu o temperaturze topnienia 210–218°C z rozkładem.

Przykład X. Wodorosiarczan 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

5,9 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny w środowisku 40 ml bezwodnika octowego zadaje się w temperaturze 0°C 2,1 ml stężonego ($d=1,48$) kwasu azotowego i 2,1 ml stężonego kwasu siarkowego, całość miesza się w ciągu 1 godziny, wlewa do wody z lodem i zobojętnia za pomocą NaOH. Wykryształizujący podczas chłodzenia produkt odsacza się i przekrystalizowuje z etanolu w obecności dodatku 2,0 ml kwasu siarkowego. Otrzymuje się 2,6 g produktu o temperaturze topnienia 170°C z rozkładem.

Przykład XI. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

Stosując jako substraty 3,6 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-tolueno-sulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 5,8 g 2-dwumetyloamino-etyloaminy postępuje się analogicznie jak w przykładzie IX a). Niekryształizujący produkt surowy (około 2,9 g) poddaje się bezpośrednio dalszemu przetwarzaniu.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie X, z 2,9 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino)-etoksy]-

-pirymidyny z tą różnicą, że produkt surowy przekrystalizowuje się z etanolu bez dodatku kwasu siarkowego. Otrzymuje się 1,9 g produktu o temperaturze topnienia 141–143°C.

5 Przykład XII. a) Dwuchlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

1,9 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna ogrzewa się w 20 ml 5 n HCl w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Całość zateża się do sucha pod próżnią a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 0,98 g produktu o temperaturze topnienia 186–187°C.

15 b) Dwuchlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-dwumetyloamino-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

12,2 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 7,0 g 2-dwumetyloamino-etyloaminy ogrzewa się w 60 ml dioksanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Całość zadaje się wodą i ekstrahuje octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się, zadaje etanolowym roztworem HCl i zateża a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 2,6 g produktu.

Przykład XIII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(czterowodoru-2-furylometyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

0,81 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 0,4 g czterowodorofurfuryloaminy ogrzewa się w 20 ml dioksanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie całość zateża się, ekstrahuje wodą i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się, zadaje etanolowym roztworem HCl, zateża a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 0,30 g produktu o temperaturze topnienia 232°C.

Przykład XIV. 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-metyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

3,5 g 2-(2-furylo)-5-(2-metyloamino-etoksy)-pirymidyny ogrzewa się w 50 ml bezwodnika octowego w temperaturze 100°C w ciągu 0,5 godziny, następnie chłodzi się do temperatury 0–5°C i dodaje 1,65 ml stężonego ($d=1,52$) kwasu azotowego oraz 1,65 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość chłodząc miesza się nadal w ciągu 1 godziny, wlewa do wody z lodem, produkt odsacza się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 1,9 g produktu o temperaturze topnienia 153°C.

Przykład XV. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

5,4 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 15 ml etyloaminy ogrzewa się w 70 ml etanolu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Całość zateża się, zadaje wodą i alkalizuje 2 n NaOH, a produkt wytrząsa się z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym przemycza się, suszy i odparowuje. Pozostałość zadaje się 40 ml bezwodnika octowego i 2 kroplami stężonego kwasu solnego i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 1 godziny. Następnie całość zateża się pod próżnią, pozostałość zadaje się wodą, alkalizuje 2 n NaOH i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym od-

parowuje się a pozostałość przekrystalizowuje się z układu eter izopropylowy — czterowodorofuran (2:1). Otrzymuje się 3,3 g produktu o temperaturze topnienia 133°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

3,3 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 20 ml bezwodnika octowego i w temperaturze 0—5°C wkrapla się mieszaninę 1,3 ml stężonego ($d=1,48$) kwasu azotowego i 1,3 ml stężonego kwasu siarkowego. Następnie chłodząc całość miesza się w ciągu 1 godziny i wlewa do wody z lodem, a produkt wytrząsa się z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym przemywa się, suszy i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 2,0 g produktu o temperaturze topnienia 142°C.

Przykład XVI. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVa) z 10,8 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy) - pirymidyny i 17,7 g n-propyloaminy. Po przekrystalizowaniu z układu octan etylowy — eter izopropylowy (1:2), otrzymuje się 6,2 g produktu o temperaturze topnienia 116°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVb), z 6,2 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu, otrzymuje się 2,9 g produktu o temperaturze 128°C.

Przykład XVII. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetyloizopropyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVa), z 5,4 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 4,43 g izopropyloaminy. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego otrzymuje się 2,9 g produktu o temperaturze topnienia 100°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-izopropyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVb), z 2,9 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-izopropyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu, otrzymuje się 2,0 g produktu o temperaturze topnienia 166°C.

Przykład XVIII. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVa), z 2,5 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 2,6 g n-butyloaminy. Surowy produkt poddaje się bezpośrednio dalszemu przetwarzaniu, natomiast z surowego produktu po przekrystalizowaniu otrzymuje się 1,05 g czystego produktu o temperaturze 113—114°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVb) z 1,05 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-n-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 0,45 g produktu o temperaturze topnienia 124—125°C.

Przykład XIX. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-butyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVa) z 3,60 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 3,65 g 2-butyloaminy. Po przekrystalizowaniu

z toluenu, otrzymuje się 2,1 g produktu o temperaturze topnienia 100—101°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-butyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVb), z 2,1 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-butyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 1,5 g produktu o temperaturze topnienia 137—138°C.

Przykład XX. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cyklopentyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVa), z 3,6 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 4,25 g cyklopentyloaminy. Po przekrystalizowaniu z toluenu, otrzymuje się 2,73 g produktu o temperaturze topnienia 110—111°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cyklopentyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVb), z 2,45 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cyklopentyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 0,82 g produktu o temperaturze topnienia 139°C.

Przykład XXI. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cykloheksyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVa) z 3,6 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 9,9 g cykloheksyloaminy. Po przekrystalizowaniu z toluenu, otrzymuje się 2,1 g produktu o temperaturze topnienia 136—137°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cykloheksyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVb), z 2,05 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-cykloheksyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu, otrzymuje się 1,25 g produktu o temperaturze topnienia 143—144°C.

Przykład XXII. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-metoksyetyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVa) z 27,0 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 28,2 g 2-metoksyetyloaminy. Po przekrystalizowaniu z układu eter izopropylowy-czterowodorofuran (2:1), otrzymuje się 15,2 g produktu o temperaturze topnienia 113°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-metoksyetyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVb), z 15,2 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-metoksyetyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 8,8 g produktu o temperaturze topnienia 118°C.

Przykład XXIII. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylobenzyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XVa), z 2,52 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny i 3,75 g benzyloaminy. Surowy produkt poddaje się bezpośrednio dalszemu przetwarzaniu, natomiast z surowego produktu po przekrystalizowaniu otrzymuje się 1,30 g czystego produktu o temperaturze topnienia 107—109°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-benzyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XVb), z 1,20 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-benzyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu, otrzymuje

muje się 0,36 g produktu o temperaturze topnienia 131–134°C.

Przykład XXIV. a) 2-(2-furylo)-5-(N-formylo-2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyna.

2,47 g 2-(2-furylo)-5-(2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyny rozpuszcza się w 20 ml kwasu mrówkowego i 6 ml bezwodnika octowego, i pozostawia w ciągu nocy. Całość zateża się pod próżnią do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 1,70 g produktu o temperaturze topnienia 98°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(N-formylo-2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyna.

0,27 g 2-(2-furylo)-5-(N-formylo-2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyny rozpuszcza się w 5 ml bezwodnika octowego, zadaje w temperaturze 0°C 0,1 ml stężonego kwasu siarkowego i 0,1 ml stężonego kwasu azotowego, przy czym w temperaturze tej miesza się całość jeszcze w ciągu 1 godziny i wlewa do wody z lodem, a stały produkt przekrystalizowuje się z izopropanolu. Otrzymuje się 0,1 g produktu o temperaturze topnienia 137°C.

Przykład XXV. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-n-butyrylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

1,20 g 2-(2-furylo)-5-(2-n-propyloamino-etoksy)-pirymidyny rozpuszcza się w 20 ml pirydyny, dodaje 0,51 ml chlorku n-butyrylu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Całość wlewa się do wody, zakwasza kwasem solnym i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym suszy się, zateża i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 0,50 g produktu o temperaturze topnienia 110°C.

b) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-n-butyrylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidynę wytwarza się, analogicznie jak w przykładzie XXIVb), z 0,3 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-n-butyrylo-n-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu, otrzymuje się 0,15 g produktu o temperaturze topnienia 90°C.

Przykład XXVI. 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-hydroksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

3,78 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-etyloamino)-etoksy]-pirymidyny miesza się w 200 ml 1 n HCl w ciągu 12 godzin w temperaturze 40°C, następnie mieszaninę całkowicie odparowuje się pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,1 g produktu o temperaturze topnienia 179°C.

Przykład XXVII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-cykloheksyloamino-etoksy)-pirymidyny.

2,0 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny miesza się w środowisku 5 ml sześciometylofosforotriamidu z 1,7 g cykloheksyloaminy w temperaturze 60°C w ciągu 2 godzin. Całość zadaje się wodą, wytrącony produkt stały odsacza się, przemywa wodą, rozpuszcza w etanolowym roztworze kwasu solnego, ogrzewa w ciągu chwili i zateża do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,0 g produktu o temperaturze topnienia 250°C. z rozkładem.

Przykład XXVIII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-(2-cyklopentyloamino-etoksy)-pirymidyny wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XXVII, lecz z udziałem cyklopentyloaminy. Otrzymuje się 0,3 g produktu o temperaturze topnienia 238°C z rozkładem.

Przykład XXIX. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(2-hydroksypropyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

18,2 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny ogrzewa się z 18,8 g 2-hydroksypropyloaminy 200 ml etanolu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Całość zateża się, zadaje wodą i 1 n NaOH i wytrząsa się z octanem etylowym i roztwór w octanie etylowym odparowuje się. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego, otrzymując 9,3 g produktu o temperaturze topnienia 100°C.

b) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

9,3 g 2-(2-furylo)-5-[2-(2-hydroksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 100 ml bezwodnika octowego i zadaje 1 kroplą stężonego kwasu siarkowego. Całość pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, po czym ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną zateża się a produkt oczyszcza się na drodze chromatografii na 300 g żelu krzemionkowego za pomocą układu chlorek metylenu — aceton (1:1). Następnie po przekrystalizowaniu z octanu etylowego, otrzymuje się 6,7 g produktu o temperaturze topnienia 121°C.

c) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

5,8 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 80 ml bezwodnika octowego i w temperaturze 0°C roztwór zadaje się 2,6 g stężonego ($d=1,52$) kwasu azotowego i 1,75 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, wlewa do wody z lodem i doprowadza odczyn do wartości $pH=4,5$ za pomocą NaOH, po czym wytrąconą substancję odsacza się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 3,9 g produktu o temperaturze topnienia 123°C.

Przykład XXX. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2-hydroksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

1,96 g 2-(5-nitro-2-fenylo)-5-[2-(N-acetylo-2-acetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny ogrzewa się w 20 ml 5 n HCl w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę całkowicie odparowuje się a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,3 g produktu o temperaturze topnienia 208°C.

Przykład XXXI. a) 2-(2-furylo)-5-[2-(2,3-dwuhydroksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

51,9 g 2-(2-furylo)-5-(2-p-toluenosulfonyloksy-etoksy)-pirymidyny ogrzewa się z 77,9 g 1-amino-propandiolu-2,3 w 500 ml etanolu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Całość zateża się, zadaje wodą i NaOH i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym odparowuje się a pozostałość chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego za pomocą układu metanol-chloroform (1:1) i przekrystalizowuje z octa-

nu etylowego. Otrzymuje się 6,8 g produktu o temperaturze topnienia 94°C.

b) 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2,3-dwuacetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

6,8 g 2-(2-furylo)-5-[2-(2,3-dwuhydroksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny ogrzewa się w 120 ml bezwodnika octowego w obecności 1 kropli stężonego H_2SO_4 w ciągu 2 godzin na łaźni parowej, po czym mieszaninę całkowicie odparowuje się, a pozostałość chromatografuje się na 250 g żelu krzemionkowego za pomocą układu metanol-chloroform (1:2) i produkt przekrystalizowuje się wówczas z metanolu. Otrzymuje się 3,9 g produktu o temperaturze topnienia 108°C.

c) 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2,3-dwuacetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyna.

1,5 g 2-(2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2,3-dwuacetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny rozpuszcza się w 20 ml bezwodnika octowego i w temperaturze 6°C wkrapla mieszaninę 0,41 ml stężonego ($d=1,52$) kwasu azotowego i 0,41 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość miesza się w temperaturze 0°C w ciągu godziny, wlewa do wody z lodem, zobojętnia za pomocą NaOH i wytrząsa z octanem etylowym. Roztwór w octanie etylowym zateża się, a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 0,8 g produktu o temperaturze topnienia 92°C.

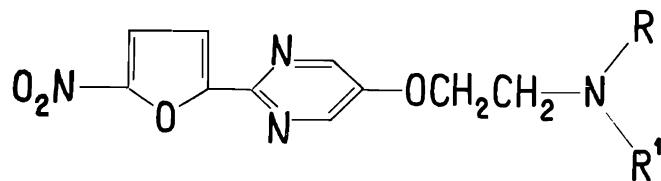
Przykład XXXII. Chlorowodorek 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(2,3-dwuhydroksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny.

1,8 g 2-(5-nitro-2-furylo)-5-[2-(N-acetylo-2,3-dwuacetoksy-propyloamino)-etoksy]-pirymidyny ogrzewa się w 20 ml 2 n HCl w temperaturze wrzenia

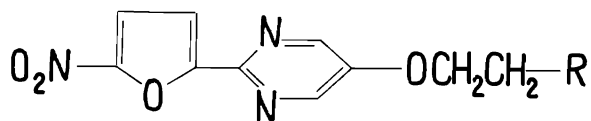
pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Całość zateża się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 1,1 g produktu o temperaturze topnienia 192°C.

Zastrzeżenie patentowe

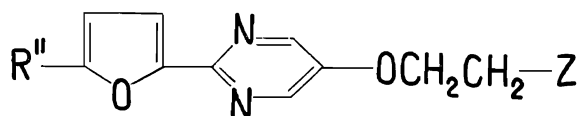
Sposób wytwarzania nowych pochodnych nitro-furylopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza nasycony lub nienasycony, prosty, rozgałęziony lub cykliczny rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony jedną lub dwiema grupami hydroksylowymi lub acyloksylowymi lub grupą alkoksylową, dwualkiloaminową, czterowodorofurylową lub fenyloową, a R' oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, oraz ewentualnie ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R" oznacza atom wodoru lub grupę nitrową a Z oznacza grupę estru kwasu sulfonowego, atom bromu lub chloru, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze $R-NH_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany związek, w którym R" oznacza atom wodoru, poddaje się nitrowaniu i ewentualnie przed lub po nitrowaniu acyluje się grupy aminowe i/lub obecne grupy hydroksylowe, względnie grupy acyloaminowe i/lub obecne grupy acyloksylowe zmydla się, a związek aminowy o ogólnym wzorze 1 ewentualnie wyodrębnia się z produktu reakcji w postaci jego soli, lub wolny związek aminowy o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól za pomocą kwasów organicznych lub nieorganicznych, lub z soli uwalnia się związek aminowy za pomocą zasad.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3