

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48311

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.VI 1962 (P 99 001)

Pierwszeństwo: 09.VI 1961 Wielka Brytania

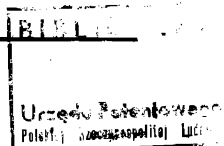
Opublikowano: 29.VI.1964

Kl. 12 p 7/01

MKP C 07 d 51/42

UKD

Właściciel patentu: May & Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)



Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym *Hal* oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, *n* oznacza liczbę całkowitą mniejszą od 3, *R*₁ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub niższy acylowy, to znaczy zawierający 1—4 atomów węgla.

Podstawione pirymidyny wytworzone sposobem według wynalazku są produktami przemysłowymi i posiadają interesujące właściwości. W terapii można je stosować jako środki moczopędne, a zwłaszcza jako środki wydalające z ustroju z moczem sól i sole potasowe.

Według wynalazku związki o wzorze 1 można wytwarzać przez reakcję chlorowcopirymidyny o wzorze 2, w którym *Hal'* oznacza atom chlorowca, taki jak chlor lub brom, ze związkiem o wzorze *R*₁*NH*₂, przy czym pozostałe symbole mają znaczenie podane powyżej. Reakcję można prowadzić przez ogrzewanie chlorowcopirymidyny z aminą lub z jedną z jej acylowanych pochodnych w obecności lub bez rozpuszczalnika, lecz korzystnie przez ogrzewanie chlorowcopirymidyny w obecności wodnego roztworu aminy.

Można jeszcze przeprowadzić aminę gazową przez gorący roztwór chlorowcopirymidyny na przykład w fenolu.

Związki o wzorze 1 można także wytwarzać działaniem amidyny o wzorze 3, w którym *Hal* i *n* mają znaczenie podane poprzednio, na nityl kwasu β-iminomasłowego.

2

Produkty pośrednie o wzorze 2 można otrzymać z amidyn o wzorze 3 lub z ich soli addycyjnych przez reakcję z estrem acetylooctowym w obecności zasady takiej jak wodorotlenek sodowy. Wytwarza się chlorowcofenylo-2-alkilo-4-hydroksy-6-metylopirymidynę, którą traktuje się tlenochlorowcem fosforowym, takim jak tlenochlorek w celu zastąpienia grupy wodorotlenowej atomem chlorowca. W ten sposób otrzymuje się 2-chlorowcofenyloalkilo-4-chlorowco-6-metylopirymidynę o wzorze 2. Metoda ta odpowiada schematowi reakcji I.

Wynalazek dotyczy również przekształcania za pomocą znanych metod związku o wzorze 1 w inną pochodną związku o wzorze 1, w którym podstawnik *R*₁ ma inne znaczenie. W ten sposób związek o wzorze 1, w którym *R*₁ oznacza atom wodoru można przekształcić w związek, w którym *R*₁ stanowi grupę alkilową przy zastosowaniu znanych metod alkilacji amin lub w związek w którym *R*₁ oznacza rodnik acylowy przez reakcję z środkiem acylującym takim jak halogenek lub bezwodnik kwasowy.

W celu wytworzenia soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami stosuje się zwykle metody. Można na przykład zmieszać daną ilość pożądaną zasady z równoważną ilością kwasu w rozpuszczalniku obojętnym w stosunku do obecnych substancji, po czym wyosobnić utworzoną sól addycyjną przez odsączenie, a następnie jeśli to konieczne, odparować cały rozpuszczalnik lub część

rozpuszczalnika. Otrzymane sole można oczyścić przez krystalizację lub każdą inną znaną metodą.

Przytoczone przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 30,3 g (0,2 mola) cyjanku p-chlorobenzylu rozpuszcza się w suchym etanolu (10,1 g, 0,22 mola) i oziębia w lodówce. Do roztworu wprowadza się gazowy chlorowódor dopóki roztwór nie stanie się lepki, po czym na koniec krystalizuje. Pozostawia się go na okres 5 dni nad kwasem siarkowym, po czym rozciera z eterem suszonym nadt sodem. Jasnożółty produkt krystaliczny wyosabnia się przez odsączenie i suszy na żelu krzemionkowym. W ten sposób otrzymuje się 40,2 g chlorowodoru estru etylowego kwasu p-chlorofenylacetaminowego.

Oziębia się w lodówce 175 cm³ etanolu suchego i przepuszcza przez niego strumień gazowego amoniaku do uzyskania zwiększenia wagi o 9%. Oddzielnie rozpuszcza się 40 g chlorowodoru estru etylowego kwasu p-chlorofenylacetaminowego w 100 cm³ etanolu. Roztwór ten dodaje się do roztworu pierwszego i miesza w ciągu nocy. Następnie odparowuje się do sucha i otrzymuje bezbarwną pozostałość. Przemywa się ją acetonem, suszy i otrzymuje 28 g białej substancji, o temperaturze topnienia 181—184°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się białe słupki chlorowodoru p-chlorofenylacetamidyny, o temperaturze topnienia 186—189°C.

25,6 g (0,125 mola) chlorowodoru p-chlorofenylacetamidyny i 15,8 cm³ (16,2 g, 0,125 mola) acetylooctanu etylu miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze normalnej z roztworem 10 g (0,25 mola) wodorotlenku sodowego w 18 cm³ wody i 80 cm³ etanolu. Dodaje się 300 cm³ wody i przesącza. Przesącz zakwasza się kwasem solnym. Po odsączeniu wytrąconego białego osadu i wysuszeniu otrzymuje się 27,5 g produktu. Po przekrystalizowaniu z etylcellosolve otrzymuje się 19 g 2-p-chlorobenzyl-4-hydroksy-6-metylopirymidyny w postaci białych słupków, o temperaturze topnienia 221—229°C.

W ciągu 3 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 14,1 g (0,06 mola) 2-p-chlorobenzyl-4-hydroksy-6-metylopirymidyny z 50 cm³ tlenochloru

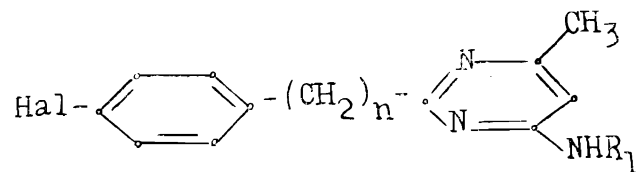
fosforowego. Otrzymuje się pomarańczowy roztwór, który wlewa się do lodowatego roztworu amoniaku. Utworzony osad oddziela się przez odsączenie, przemyla wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 5,8 g 4-chloro-2-p-chlorobenzyl-6-metylopirymidyny w postaci igieł jasnożółtych, o temperaturze topnienia 69—71°C.

2,7 g (0,0108 mola) 4-chloro-2-p-chlorobenzyl-6-metylopirymidyny ogrzewa się w 15 cm³ stężonego amoniaku o temperaturze 140—150°C w ciągu 12 godzin. Otrzymuje się jasno-żółtą substancję krystaliczną, którą wyosabnia się przez odsączenie, przemyla wodą i suszy. Przez przekrystalizowanie z etanolu otrzymuje się 1,93 g 4-amino-2-p-chlorobenzyl-6-metylopirymidyny w postaci jasno-żółtych słupków, o temperaturze topnienia 189—194°C.

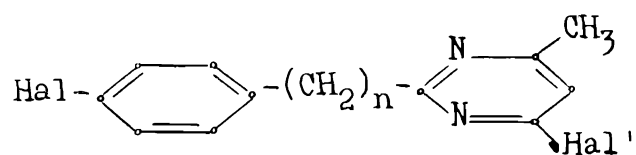
Przykład II. W rurze zatopionej ogrzewa się w ciągu 12 godzin w temperaturze 130—140°C 6,3 g 4-chloro-2-p-chlorobenzyl-6-metylopirymidyny (wytworzonej według przykładu I) i 3,1 g metyloaminy rozpuszczonej w 6,2 cm³ etanolu. Otrzymany roztwór rozcieńcza się eterem i wytrącony osad chlorowodoru metyloaminy usuwa przez odsączenie. Przesącz odparowuje się do sucha i otrzymuje oleistą pozostałość jasno-żółtą, którą rozciera się z eterowym roztworem kwasu solnego. Po przesączeniu otrzymuje się 4,85 g żółtej substancji, którą suszy się w temperaturze 110°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru otrzymuje się 3,25 g chlorowodoru 2-p-chlorobenzyl-6-metylo-4-metyloaminopirymidyny w postaci żółtych słupków, o temperaturze topnienia 229—232°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura topnienia podnosi się do 231—235°C.

Zastrzeżenie patentowe

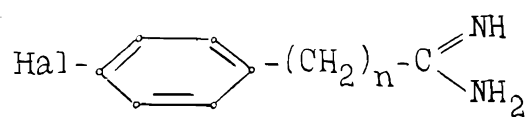
Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy albo acylowy zawierający 1—4 atomów węgla, Hal oznacza atom chlorowca, a n liczbę całkowitą mniejszą od 3, znamienny tym, że produkt o wzorze 2, w którym Hal' oznacza atom chlorowca kondensuje się ze związkiem R₁NH₂ i otrzymany produkt przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.



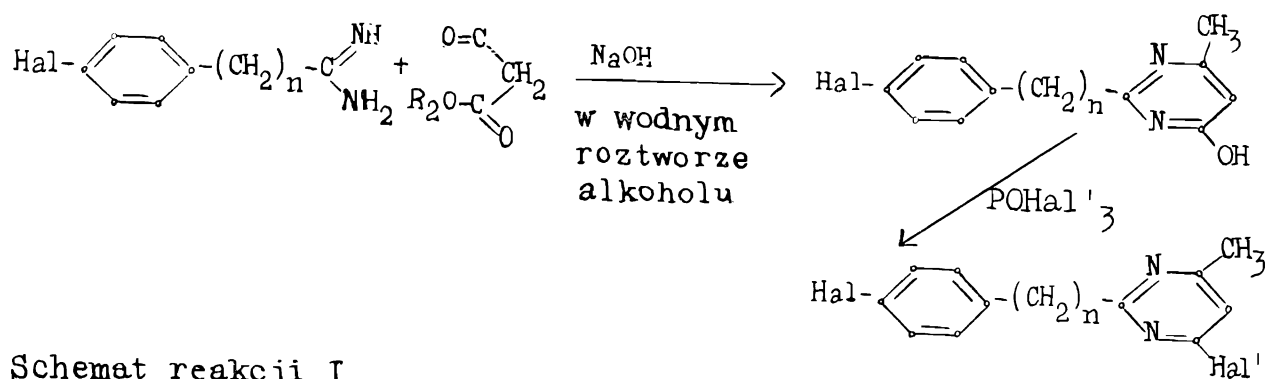
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



Schemat reakcji I