

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59331

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.VIII.1967 (P 122 085)

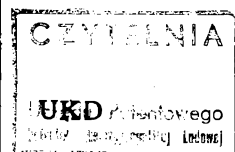
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.IV.1970

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d

51/h2

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr inż. Jan
Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych
2,4-dwuamino-6-chloropirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwuamino-6-chloropirymidyny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę aminową, jedno- i dwu-alkiloaminową, przy czym oba rodniki alkilowe łącznie z atomem azotu tworzą także pierścień heterocykliczny, taki jak piperidynowy, morfolinowy, ponadto R oznacza grupę guanidynową wolną lub podstawioną i grupę hydrazynową wolną lub podstawioną. Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym.

Według opisu patentowego nr 48869 związki te otrzymuje się z 2, 4, 6-trójkloropirymidyny lub z 2-alkiloamino-4,6-dwuchloropirymidyny działaniem amoniaku.

Stwierdzono, że związki, których sposób wytwarzania jest przedmiotem wynalazku, można otrzymać z 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidyny, która jest łatwo dostępnym produktem wyjściowym stosowanym w syntezie sulfonamidów.

Według wynalazku 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidynę poddaje się działaniu amoniaku, alifatycznej aminy pierwszo- lub drugorzędowej, związku heterocyklicznego zawierającego w pierścieniu drugorzędowy azot, guanidyny, podstawionej guanidyny, hydrazyny lub podstawionej hydrazyny. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika takiego jak metanol, etanol, dwuoksan, benzen, ksylen, dwumetyloformamid w temperaturze 20–80°. Stosuje się przy tym nadmiar aminy, wzglę-

2

dnie dodaje się trzeciorzędową aminę w celu związania powstającego chlorowodoru.

Przykład I. Do roztworu 16,4 g 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidyny w 50 ml metanolu wklepiono w temperaturze około 60° roztwór 13 g piperydyny w 25 ml metanolu. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym wylano do 450 ml wody. Wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol – woda 2:1. Otrzymano 2-piperydino-4-amino-6-chloropirymidynę o temperaturze topnienia 155–157°.

Przykład II. Do roztworu 16,4 g 2,6-dwuchloro-4-amino-pirymidyny w 60 ml benzenu wklepiono w temperaturze 50–60° roztwór 4,5 g dwumetyloaminy oraz 6 g trójmetyloaminy w 70 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 3 godzin w temperaturze 60–70°, następnie oddestylowano rozpuszczalnik i nadmiar trójmetyloaminy, a pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny metanol – woda 1:1. Otrzymano 2-dwumetyloamino-4-amino-6-chloropirymidynę o temperaturze topnienia 154–156°.

Przykład III. Do roztworu 16,4 g 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidyny w 30 ml etanolu dodano 25 g morfoliny, po czym mieszaninę ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 70°. Następnie dodano 150 ml wody i wytrącony osad przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 2-morfolino-4-amino-6-chloropirymidynę o temperaturze topnienia 156–158°.

Przykład IV. Do roztworu 16,4 g 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidyny w 50 ml etanolu wkroplono roztwór 10 g metyloaminy w 40 ml benzenu. Mieszaninę utrzymywano w ciągu godziny w temperaturze 20° i następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze 40–50°. Po oddestylowaniu rozpuszczalników pozostałość przemyto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 2-metyloamino-4-amino-6-chloropirymidynę o temperaturze topnienia 208–210°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwuamino-6-chloropirymidyny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę aminową, jedno- i dwualkiloaminową, przy czym oba rodniki alkilowe łącznie z atomem azotu tworzą także pierścień heterocykliczny, R oznacza po-

nadto grupę guanidynową wolną lub podstawioną i grupę hydrazynową wolną lub podstawioną, **znamienny tym**, że na 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidynę działa się amoniakiem, alifatyczną aminą pierwszo- lub drugorzędową, związkiem heterocyklicznym zawierającym w pierścieniu drugorzędowy azot, guanidyną, podstawioną guanidyną, hydrazyną lub podstawioną hydrazyną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nadmiaru reagenta aminowego lub w obecności trzeciorzędowej aminy, jako czynników wiążących powstający chlorowódor.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika takiego jak metanol, etanol, dwuoksan, benzen, ksylen, dwumetyloformamid.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20–80°.

