

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

Egz.

SLUŻBOWY
66751

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.III.1967 (P 126 284)

Pierwszeństwo: 31.III.1966 Wielka Brytania

Opublikowano: 16.IV.1973

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/36

CZYTELNIA

UKD Patentowego
Polekłej Rzeczpospolitej Le-gnej

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną, taką jak niższy rodnik alifatyczny lub rodnik aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy chlorowcofenylowy lub R_1 i R_2 razem z przyległym atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający 1 lub kilka dalszych heteroatomów, taki jak pierścień piperidynowy, morfolinowy lub 1-metylopipe-razynylowy-4, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, chlorowca lub grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną, taką jak niższy rodnik alifatyczny lub aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub benzyłowy lub fenyłowy, lub grupę nitrową, R_5 oznacza grupę karbonyłową lub sulfonyłową, połączoną bezpośrednio lub poprzez atom tlenu lub siarki z inną grupą, którą stanowi rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony, taki jak niższy rodnik alifatyczny lub aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, alkoksylowy, tioalkilowy lub fenyłowy, który ewentualnie ma przyłączoną grupę nitrową, chlorowiec lub niższy rodnik alkilowy, lub który stanowi rodnik heterocykliczny, taki jak rodnik piperidynowy, furyłowy lub styryłowy a X oznacza atom tlenu lub siarki, oraz soli tych związków.

2

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i X mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że halogenek acylu o wzorze R_5 Hal lub halogenek kwasu sulfonowego o wzorze R_5 SO_2 Hal, w których to wzorach R_5 ma wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i X mają wyżej podane znaczenie, lub z jego solą metalu alkalicznego.

Proces prowadzi się korzystnie w środowisku rozcieńczalnika organicznego będącego rozpuszczalnikiem jednego lub obu reagentów, takiego jak benzen, toluen, niższy keton alifatyczny, np. metyloetyloketon, także acetonitryl, a zwłaszcza octan etylu.

Powstający chlorowcowodór usuwa się ze środowiska reakcji za pomocą środka wiążącego kwas, np. zasady lub soli mocnej zasady i słabego kwasu. Jako zasadę stosuje się np. III-rzęd. aminę, korzystnie trójetyloaminę lub pirydynę, chociaż można również stosować wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. wodorotlenek sodu. Jako sól mocnej zasady i słabego kwasu korzystnie stosuje się węglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. węglan potasu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie biologiczne, przy czym szczególnie aktywnymi nowymi pochodnymi pirymidyny są: p-nitrobenzoesan 2-dwumetyloamino-4-

-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 109°C, z etanolu, benzoesan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 58°C, z etanolu, benzenosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 72°C, z etanolu, p-nitrobenzoesan 5-allylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 114°C, z etanolu, p-toluenosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 68°C, z etanolu, metanosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 71°C, z etanolu, S-etylotiokarbonian 0-/2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze wrzenia 150—155°C przy 0,1 mm Hg benzoesan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-pentylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 57°C, z etanolu, m-chlorobenzoesan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6, o temperaturze topnienia 89°C, z etanolu, benzoesan 5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 59°C, z etanolu, metanosulfonian 5-n-butylo-2-/1-metylopiriperazyli-4-/4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 162°C, z etanolu, metanosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-pentylopirymidynyli-6, metanosulfonian 5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 67°C, z etanolu, octan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 69°C, z etanolu, m-nitrobenzenosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 109°C, z etanolu, furanokarboksylan-2 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 131°C, z etanolu, metanosulfonian 2-/4-morfolinyl-4-fenylpirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 138°C, z etanolu, etanosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyl-/pirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 76°C, z etanolu, benzoesan 2-dwumetyloamino-5-etylo-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 88°C, z etanolu, p-toluenosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyl-/pirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 104—105°C, z etanolu, benzenosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyl-/pirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 113—114°C, z etanolu, benzoesan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-/2-pentylo-/pirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 83°C, z etanolu, krotonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 n_D²⁰ 1,5282, cyganonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 88°C, z etanolu, benzoesan 5-n-butylo-2-styloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 69—70°C, z etanolu, benzoesan 4-metylo-2-/1-piperidynyl-/pirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 120°C, z etanolu, metanosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia

76°C, z etanolu, benzoesan 5-bromo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 128—129°C, z etanolu, benzoesan 2-p-chloroanilino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 114—116°C, z etanolu, tiobenzoesan S-/5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 174—177°C przy 0,12 mm Hg, 0-etylowęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 106—109°C przy 0,01 mm Hg, 0-n-butylowęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 105°C przy 0,03 mm Hg, S-n-propylotiowęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 119—120°C przy 0,05 mm Hg, S-n-propylotiowęglan 0-/2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 99—101°C przy 0,02 mm Hg, 0-etylowęglan 0-/5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ n_D^{22,5} 1,5034, 0-n-propylowęglan 0-/5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 118—119°C przy 0,04 mm Hg, 0-n-butylowęglan 0-/5-N-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 122—123°C przy 0,01 mm Hg, 0-n-propylotiowęglan S-/5-n-butylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 132—134°C przy 0,015 mm Hg, benzoesan 2-/4-morfolinyl-/4-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 40—46°C, z etanolu, benzoesan 2-dwumetyloamino-5-etylo-4-n-propylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 62°C, z etanolu, benzoesan 5-n-butylo-2-/N-metylo-N-etyloamino-/4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 45°C, z izopropanu, benzoesan 2-amino-4-fenylpirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 122—123°C z izopropanolu, benzoesan 5-benzylo-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 92°C, z etanolu, 1-piperidynosulfonian 2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 n_D²⁰ 1,5251 i benzoesan 2-dwumetyloamino-5-nitropirymidynyli-6 o temperaturze topnienia 125—126°C, z etanolu.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny ilustrują niżej podane przykłady.

Przykład I. p-nitrobenzoesan 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylopirymidynyli-6.

Do roztworu 0,23 g (0,01 M) sodu w 25 ml suchego etanolu dodano 1,95 g (0,01 M) 2-dwumetyloamino-4-metylo-6-hydroksy-5-n-propylopirymidynyli i utrzymywano mieszaninę w temperaturze 40°C w ciągu 1 godziny, po czym odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wysuszone przez destylację azeotropową z benzenem.

Do suchej pozostałości dodano 25 ml suchego benzenu i 2,3 g (0,012 M) świeżo przygotowanego chlorku p-nitrobenzoiu, po czym mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę po reakcji wymieszano z 5% roztworem wodnym wodorotlenku sodu oziębionym lodem, po czym wypłukano wodą do odczynu obojętnego i oddzieloną warstwę benzenową wysuszone siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano lepłą pozosta-

łość, z której po maceracji z eterem naftowym uzyskano produkt krystaliczny. Po ponownej krystalizacji z etanolu otrzymano żądany związek o temperaturze topnienia 109°C w ilości 1,8 g, co stanowi 53% wydajności w stosunku do użytej pochodnej pirymidyny.

Powyższą reakcję prowadzono również w środowisku innych rozpuszczalników, takich jak toluen, niższe ketony alifatyczne, jak metyloetyloketon oraz acetonitryl i octan etylu i stwierdzono, że powyższe rozpuszczalniki nadają się do stosowania, przy czym najlepszym z rozpuszczalników okazał się octan etylu.

Przykład II. 0-etylotiokarbaminian S-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 (wzór 4).

W roztworze 1,3 g wodorotlenku sodu w 100 ml wody rozpuszczono 6,75 g 5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylo-6-merkaptopirymidyny, a następnie dodano 3,3 g chloromrówczanu etylu i mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Mieszaninę poreakcyjną wyekstrahowano eterem, po czym warstwę eterową przemyto wodą, wysuszono siarczanem sodu i odparowano do suchości.

Jako pozostałość otrzymano żądany związek w postaci gęstej olejistej cieczy, n_D^{26} 1,5444.

W podobny sposób otrzymano tiobenzoesan S-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6, w postaci cieczy o temperaturze wrzenia 174–177°C przy 0,12 mm Hg, n_D^{20} 1,6008.

Przykład III. 0-etylowęglan 0-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ (wzór 5).

Do roztworu 5,0 g 5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidyny w 100 ml pirydyny wkroplono 2,9 g chloromrówczanu etylu i mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin, po czym odparowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wymieszało z wodą i chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto dwukrotnie wodą, następnie dwukrotnie 4% roztworem wodnym wodorotlenku sodu, stosując za każdym razem równoważną objętościowo ilość roztworu wodorotlenku sodu w stosunku do warstwy organicznej, po czym przemyto wodą do odczynu obojętnego. Oddzieloną warstwę organiczną wysuszono siarczanem sodu i po odsączeniu odparowano do suchości. Oleistą pozostałość poddano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymano żądany związek w postaci bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia 109–110°C przy 0,01 mm Hg, $n_D^{22,5}$ 1,5034.

W podobny sposób otrzymano 0-etylowęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6 o temperaturze wrzenia 106–109°C przy 0,01 mm Hg, 0-n-butylowęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6 o temperaturze wrzenia 105°C przy 0,03 mm Hg, S-n-propylotiwęglan 0-/4,5-dwumetylo-2-dwumetyloaminopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 119–120°C przy 0,05 mm Hg, S-n-propylotiwęglan 0-/2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-propylpirymidynyli-6 o temperaturze wrzenia 99–101°C przy 0,02 mm Hg, 0-n-propylowęglan 0-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 118–119°C

przy 0,04 mm Hg, 0-n-butylowęglan 0-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/ o temperaturze wrzenia 122–123°C przy 0,01 mm Hg, 0-n-propylotiwęglan S-/5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6/.

Przykład IV. Metanosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyli-6-pirymidynyli-6/ (wzór 6).

W 25 ml suchego dwumetyloformamidu zdyspergowano 4,87 g (0,025 M) 4-hydroksy-6-metylo-2-morfolinopirymidyny i mieszało dodano 2 ml 0,025 M chlorku kwasu metanosulfonowego, po czym stale mieszało, wkroplono z biurety 3,5 ml 0,025 M trójetyloaminy, przy czym temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do 42°C i mieszanina stała się prawie klarowna.

Mieszaninę utrzymywano w ciągu 2 godzin, po czym odsączono i przesącz wiano do wody z lodem. Wytrącony osad odsączono, przemyto małą ilością wody oziębionej lodem, a następnie wysuszono. Po krystalizacji z etanolu otrzymano żądany związek w ilości 4,05 g, co stanowi 68% wydajności w stosunku do związku wyjściowego, o temperaturze topnienia 131°C.

W podobny sposób otrzymano: metanosulfonian 2-/4-morfolinyli-6-fenylpirymidynyli-6, który po krystalizacji z etanolu miał temperaturę topnienia 138°C, etanosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyli-6-pirymidynyli-6, o temperaturze topnienia 76°C po krystalizacji z etanolu i benzenosulfonian 4-metylo-2-/4-morfolinyli-6-pirymidynyli-6, o temperaturze topnienia 113–114°C, krystalizowany z etanolu.

Przykład V. Benzoesan 5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-metylopirymidynyli-6 (wzór 7).

Mieszaninę 4,18 g (0,02 M) 5-n-butyl-2-dwumetyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidyny, 2,76 g (0,02 M) bezwodnego węglanu potasu, 2,81 g (0,02 M) chlorku benzoilu i 50 ml octanu etylu mieszało ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, po czym pozostawiono w temperaturze otoczenia w ciągu około 12 godzin. Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wymieszało z 100 ml toluenu, a następnie przemyto 5% roztworem wodnym wodorotlenku sodu oziębionym lodem. Po rozdzieleniu warstw, warstwę organiczną przemyto wodą do odczynu obojętnego, wysuszono siarczanem sodu i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość biały krystaliczny produkt w ilości 5,2 g, co stanowi 83% wydajności w stosunku do związku wyjściowego. Po krystalizacji z etanolu otrzymano żądany związek o temperaturze topnienia 59°C.

Powyższą reakcję prowadzono także w środowisku benzenu, toluenu, metyloetyloketonu, acetonitrylu i octanu etylu, uzyskując zadowalające wydajności reakcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną, taką jak niższy rodnik alifatyczny lub rodnik

aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy, chlorowcofenylowy lub R_1 i R_2 razem z przyległym atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający 1 lub kilka dalszych heteroatomów, taki jak pierścień piperydynowy, morfolinowy lub 1-metylopiperazynylowy-4, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, chlorowca lub grupę węglowodorową ewentualnie podstawioną, taką jak niższy rodnik alifatyczny lub aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub benzyłowy lub fenyłowy, lub grupę nitrową, R_5 oznacza grupę karbonylową lub sulfonylową, połączoną bezpośrednio lub poprzez atom tlenu lub siarki z inną grupą, którą stanowi rodnik węglowodorowy ewentualnie podstawiony, taki jak niższy rodnik alifatyczny lub aromatyczny, korzystnie niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, alkoksyłowy, tioalkilowy lub fenyłowy, który ewentualnie ma przyłączoną grupę nitrową, chlorowiec lub niższy rodnik alkilowy, lub który stanowi rodnik heterocykliczny, taki jak rodnik piperydynowy, furyłowy lub styryłowy, a X oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że halogenek acylu o wzorze $R_5 \text{Hal}$ lub halogenek kwasu sulfonowego o wzorze $R_5 \text{SO}_2 \text{Hal}$, w których to wzorach R_5 ma

wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i X mają wyżej podane znaczenie, lub z jego solą metalu alkalicznego.

5 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika.

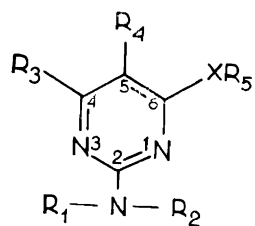
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozcieńczalnik stosuje się rozpuszczalnik reagentów.

10 4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego chlorowcowodór.

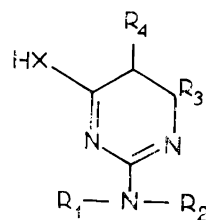
5 5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środek wiążący chlorowcowodór stosuje się zasadę nieorganiczną lub organiczną lub sól mocnej zasady i słabego kwasu.

20 6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako nieorganiczną zasadę stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych a jako sól węglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

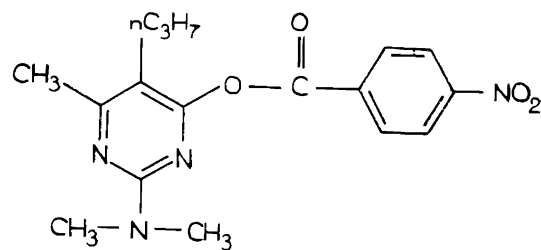
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako zasadę organiczną stosuje się III-rzęd. aminę, taką jak trójetyloamina lub pirydyna.



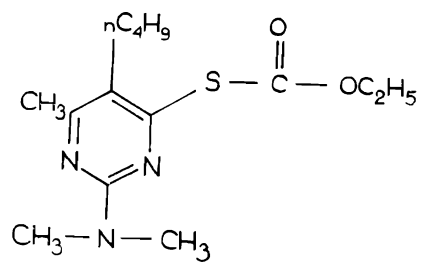
WZÓR 1



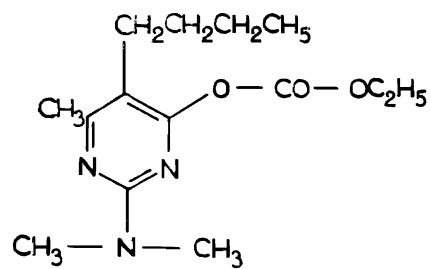
WZÓR 2



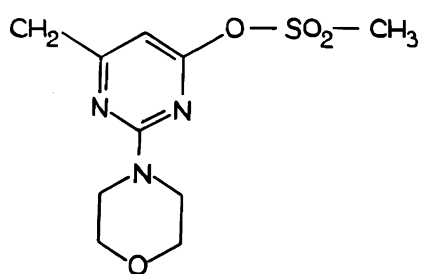
WZÓR 3



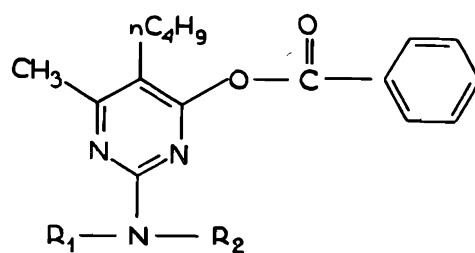
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7