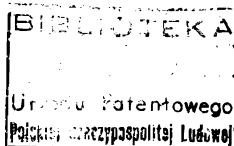


Opis wydano drukiem dnia 7 kwietnia 1964 r.

C07d 51/44



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 48038

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

VEB Farbenfabrik Wolfen*)

Wolfen, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania nowych terapeutycznie czynnych sulfonamidów o przedłużonym działaniu

Patent trwa od dnia 4 kwietnia 1962 r.

Pierwszeństwo: dnia 20 listopada 1961 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

\ Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfonamidów 4-(4'-amino-benzenosulfonamido)-2,6-dwumetylo-pyrimidyn o ogólnym wzorze 1, w którym *Hal* oznacza atom chlorowca.

Jak wiadomo 4/4'-aminobenzenosulfonamido/-2,6-dwumetylo-pyrimidyna (nazwa handlowa: sulfisomidin) wykazuje bardzo dobre właściwości chemoterapeutyczne przy szeregu chorób infekcyjnych. Chcąc utrzymać wymagany wysoki poziom tego leku we krwi i przez to zapewnić efekt leczniczy, konieczne jest podawanie sulfisomidyny choremu co 4 godziny.

Obecnie stwierdzono, że wprowadzenie atomu chloru w położenie 5-te pierścienia pirymidynowego w sulfisomidynie powoduje silne za-

hamowanie wydzielania jej z organizmu. Wytworzone według wynalazku sulfonamidy stanowią bardzo skuteczne środki chemoterapeutyczne, które dzięki powolnemu wydzielaniu z organizmu (przedłużonemu działaniu) nie wymagają tak częstego podawania choremu i stosowania tak dużych dawek jak przy stosowaniu sulfisomidyny.

Nowe 4-(4'-aminobenzenosulfonamido)-5-chlorowco-2,6-dwumetylopyrimidyny można otrzymać przez kondensację znanymi w zasadzie metodami, stosowanymi do wytwarzania *N'* podstawionych sulfonamidów.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o ogólnym wzorze 2 kondensuje się ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym *Hal* oznacza chlorowiec, a *R* podstawnik dający się przeprowadzić w grupę aminową.

Kondensację przeprowadza się najlepiej w obecności rozpuszczalników takich jak chlorek

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Erich Brand, Ekhard Bäselt i Kurt Rieckhoff.

metylenu, chlorek etylenu, chloroform, benzen, dioksan itp. i środków kondensujących takich jak mieszaniny trzeciorzędowych amin, na przykład trójmetyloaminy, trójetyloaminy, pirydyny, pikoliny itp., przy czym środek kondensujący może oprócz wiązania chlorowcowodoru jednocześnie katalizować reakcję. Jeśli przy kondensacji powstają związki dwusulfonowe podstawionej aminopirymidyny, jedną resztę sulfonylową wymienia się znanymi metodami na wodór, na przykład przez gotowanie z rozcieńczonymi alkaliami. Podstawnik R przeprowadza się odpowiednimi metodami w grupę aminową. Tak na przykład grupę acyloaminową albo karboetoksyaminową można przeprowadzić w grupę aminową przez hydrolizę, a grupę azową lub nitrową — przez redukcję, natomiast atom chlorowca można przeprowadzić w grupę aminową przez traktowanie amoniakiem.

Niżej podane przykłady służą do bliższego objaśnienia sposobu według wynalazku, przy czym nie ograniczają one go w jakiegokolwiek mierze.

Przykład I. 31,5 g 4-amino-5-chloro-2,6-dwumetylo-pirymidyny i 100 g chlorku kwasu 4-acetyloaminobenzenosulfonowego zawiesza się w 180 ml chlorku metylenowego i w temperaturze 30°C, mieszając wkrapla w ciągu 100 minut 38,5 g mieszaniny amin, składającej się z 75% trójetyloaminy i 25% trójmetyloaminy, służącej jako środek kondensujący. Dla dokończenia reakcji ogrzewa się mieszaninę reakcyjną przez 2 godziny w temperaturze wrzenia stale mieszając. Chlorek metylenu oddestylowuje się, dodaje powoli do pozostałości po destylacji, mieszając, 230 ml gorącej wody i wyodrębnia wytrącony 4-bis-(4'-acetyloamino-benzeno-sulfonylo)-amino -5-chloro-2,6 - dwumetylopirymidynę.

W celu przeprowadzenia otrzymanego związku dwusulfonylowego w wolny sulfonamid, zawiesza się go w 400 ml 1n wodorotlenku so-

dowego i miesza w temperaturze wrzenia do rozpuszczenia. Z alkalicznego roztworu wytrąca się 4-aminobenzenosulfonamido-5-chloro-2,6-dwumetylo-pirymidynę przez zobojętnienie za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego i w celu oczyszczenia wytrąca ponownie z roztworu wodorotlenku sodowego za pomocą kwasu solnego. Temperatura topnienia 225—226°C.

Przykład II. Do zawiesiny 40,5 g 4-amino-5-bromo-2,6-dwumetylopirymidyny i 105 g chlorku kwasu 4-acetyloaminobenzenosulfonowego w 180 ml chlorku metylenu, wkrapla się w ciągu 50 minut 41 g środka kondensującego w postaci mieszaniny amin, składającej się z 75% trójetyloaminy i 25% trójmetyloaminy, miesza przez 45 minut w temperaturze wrzenia i ponownie dodaje 8,7 g wyżej wymienionej mieszaniny amin w ciągu 10 minut.

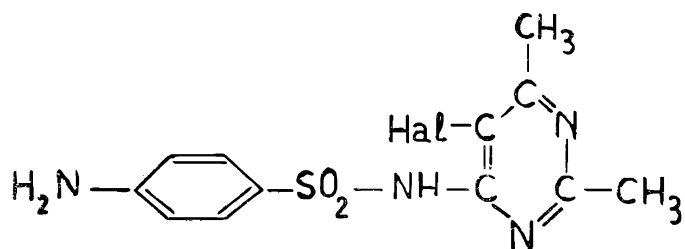
Po czasie 1½ godziny reakcja jest zakończona i mieszaninę reakcyjną przerabia się jak podano w przykładzie I. 4-aminobenzenosulfonamido-5-bromo-2,6 - dwumetylo - pirymidyna wytrącona za pomocą kwasu solnego z roztworu wodorotlenku sodowego wykazuje temperaturę topnienia 242—244°C.

Zastrzeżenie patentowe

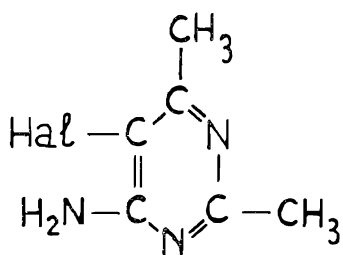
Sposób wytwarzania nowych terapeutycznie czynnych sulfonamidów o przedłużonym działaniu, znamienny tym, że według znanych metod kondensuje się związki o ogólnym wzorze 2 ze związkami o ogólnym wzorze 3, w których *Hal* oznacza chlorowiec, a *R* podstawnik dający się przeprowadzić w grupę aminową, w wytworzonych związkach ewentualnie obecną resztę sulfonylową przy podstawionej aminopirymidynie zastępuje się wodorem, a podstawnik *R* przeprowadza się w grupę aminową.

VEB Farbenfabrik Wolfen

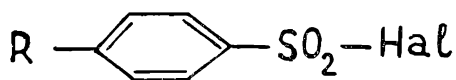
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3