

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 502

Patent dodatkowy
do patentu _____

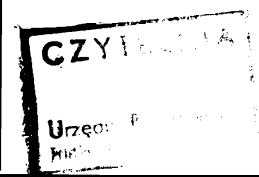
Zgłoszono: 15.03.1967 (P 126 708)

Pierwszeństwo: 24.02.1967 Wielka Brytania

Opublikowano: 01.06.1974

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/42



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o właściwościach grzybobójczych, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub fenyloalkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkilokarbonylowy, chlorowcometylokarbonylowy lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atom chlorowca, rodnikiem alkilo- lub alkoksylkarbonylowym lub rodnikiem cyjanowym, aminowym, karbamylowym, anilinowym, sulfonylonitrofenylenowym, cykloheksylowym, pirydylowym lub alkenylomorfolinowym lub R_1 i R_2 razem z przyległym atomem azotu tworzą grupę guamidynową, chlorowcofenylenoguanidynową, benzylidenohydrazynową, pirydylową, pirolinową, pirozynylową morfolinową lub triazynylową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca lub rodnik alkilowy, alkilotioalkilowy, fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, lub rodnikiem alkoksylowym, R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkoksylalkilowy, alkilosulfonylowy, hydroksychlorowcoalkilowy, fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca i/lub rodnikiem alkilowym lub rodnikiem fenoksyłowym, tioalkilofenyłowym, tioalkilofenylenowym, tiochlorowcofenylenowym, fenyloazowy, dwualkiloaminoalkilowy lub grupę nitrową lub aldehydową, lub R_3 i R_4 razem tworzą mostkowe wiązanie alkilenowe lub alkenyldenowe, R_5 oznacza atom wodoru, rodnik hydroksylalkilowy, alkoksylalkilowy, alkenylowy, fenyloalkilowy, alki-

2

lokarbonyloalkilowy, alkoksylkarbonyloalkilowy, dwualkiloaminoalkilowy lub tiotriazynylowy podstawiony rodnikami alkilowymi, a X oznacza atom tlenu lub siarki.

5 Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że poddaje się kondensacji guanidynę z estrem alkilowym β -ketonokwasu, lub 2-aminopirymidynę
10 poddaje się acylowaniu, lub 2-alkilotiopirymidynę poddaje się reakcji z aminą, lub poddaje się hydrolizie pochodną pirymidyny zawierającą w pozycji 2 grupę cyanoaminową i wytwarza pochodną 2-ureidową, lub 6-hydroksypirymidynę przetwarza
15 się w 6-merkaptopirymidynę, korzystnie przez podanie reakcji pochodnej 6-hydroksylowej z pięciosiarczkiem fosforu, lub 6-chlorowcopirymidynę poddaje się reakcji podstawienia dla wytworzenia pochodnej 6-OR-pirymidyny, lub poddaje się reakcji 6-merkaptopirymidynę z halogenkiem organicznym, lub pochodną pirymidyny poddaje się fotochemicznemu przegrupowaniu Claisena, lub pochodną 1-aminopirymidyny poddaje się reakcji
25 z chlorowcopochodną alifatycznego lub aromatycznego kwasu sulfonowego, lub niepodstawioną w pozycji 5 pochodną pirymidyny poddaje się kondensacji Mannicha, lub pochodną 5-chlorowcopirymidyny poddaje się reakcji z merkaptanem dla
30 wytworzenia odpowiedniego 5-tioeteru pochodnej

pirymidyny, a następnie otrzymaną pochodną pirymidyny ewentualnie przetwarza się w jej sól.

Korzystnymi nowymi pochodnymi pirymidyny są związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub R_1 i R_2 tworzą razem z sąsiednim atomem azotu pierścień heterocykliczny, R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenylový, R_5 oznacza atom wodoru, a X oznacza atom tlenu lub siarki oraz sole tych związków z metalami alkalicznymi lub chlorowcowodorki.

Wyżej wymienione związki występują w odmianach tautomerycznych o wzorze 2 i 3, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i wynalazek obejmuje swym zakresem

również formy tautomeryczne powyższych związków.

Szczególnie korzystnymi pochodnymi pirymidyny wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 5 związki wymienione w tablicach I—III. W tablicy I wymieniono pochodne hydroksypirymidyny, to jest związki o wzorze 1, w którym R_5 oznacza atom wodoru a X oznacza atom tlenu, w tablicach II i III podano związki o wzorze 1, w którym X 10 oznacza odpowiednio atom tlenu lub siarki, przy czym znaczenie dla pozostałych symboli R_1 — R_5 , jak również właściwości fizyczne poszczególnych związków podano w tablicach.

Numerację pozycji w pierścieniu pirymidynowym 15 przedstawiono we wzorze 4, przy czym pozycje 4 i 6 są równoważne.

Tablica I

Pochodne pirymidyny (hydroksypirymidyny) o wzorze 1, w którym R_5 oznacza atom wodoru, a X oznacza atom tlenu.

Związki oznaczone x są nowymi związkami.

Związek nr	NR_1R_2	R_3	R_4	Właściwości fizyczne
1	2	3	4	5
x_1	-NH · CN	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 295—298°
x_2	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	temp. topnienia 84°
x_3	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 120°
4	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 102°
x_5	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	temp. topnienia 80°
6	-NH ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 257°
7	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	Br	temp. topnienia 232—233°
8	-NH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ · CH ₂ -	temp. topnienia 277,5—278,5°
x_9	wzór 5	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 149°
x_{10}	wzór 6	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 192—195°
x_{11}	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	temp. topnienia 140°
12	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ · CH · CH ₂	temp. topnienia 174°
x_{13}	-NH · C ₆ H ₄ · Br (p)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 176°
x_{14}	-NH · C ₆ H ₄ · CO · · OC ₂ H ₅ (p)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 147—150°
x_{15}	-NH · C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 185—187°
x_{16}	wzór 7	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 162—164°
x_{17}	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ · CH ₂ -	temp. topnienia 188—190°
x_{18}	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 182°
x_{19}	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	temp. topnienia 181—183°
x_{20}	wzór 8	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 139—141°
x_{21}	wzór 9	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 151°
x_{22}	-NH · CO · NH ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 207°
x_{23}	wzór 10	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 185°
x_{24}	wzór 11	CH ₃	wzór 12	temp. topnienia 212—216°
x_{25}	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 145—148°
26	-NH · NH ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 201—212°
x_{27}	-NHmCO · CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 153°
x_{28}	NH · CH(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 135—137°
x_{29}	wzór 13	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 76°
x_{30}	-NHC ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 159°
x_{31}	-N(CH ₃) ₂	CH ₃ · CH ₂ · S · · CH ₂	H	temp. topnienia 118°
x_{32}	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ · CH ₂ · OCH ₂ · · CH ₂	
x_{33}	-N(CH ₃) ₂	H	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 84°
x_{34}	-NH · n-C ₄ H ₉	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 143°

dalszy ciąg tablicy I

1	2	3	4	5
x ₃₅	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ ·SO ₂ -	temp. topnienia 235°
37	-NH ₂	CH ₃	CH ₂ CH·CH ₂ -	temp. topnienia 266—267°
38	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 221—222° z rozkładem
39	-N(CH ₃) ₂	H	CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 228—229° z rozkładem
x ₄₀	-NH·CH ₃	CH ₃	CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 196°
41	wzór 14	CH ₃	H	temp. topnienia 205—207°
x ₄₂	-NH·CH ₂ , CH·CH ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 165—167°
43	-N(CH ₃) ₂	H	NO ₂	temp. topnienia 301°
x ₄₄	wzór 6	CH ₃	CH ₃	temp. topnienia 201°
x ₄₅	wzór 6	n-C ₃ H ₇	H	temp. topnienia 174—175°
x ₄₆	wzór 11	CH ₃	CH ₃	temp. topnienia 157°
x ₄₇	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	temp. topnienia 141°
48	-N(CH ₃) ₂	H	H	temp. topnienia 175—176°
49	-NH ₂	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	temp. topnienia 234°
50	-NH ₂	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	temp. topnienia 236°
51	-NH ₂	CH ₃	CH ₃	temp. topnienia 304—306°
x ₅₂	-N(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	H	temp. topnienia 127°
x ₅₃	wzór 6	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 238°
x ₅₄	wzór 11	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 126°
x ₅₅	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	H	temp. topnienia 243°
x ₅₆	-N(CH ₃) ₂	(CH ₃) ₂	temp. topnienia 224—225°	
57	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	wzór 15	temp. topnienia 147—150°
x ₅₈	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	temp. topnienia 57°
x ₅₉	-N(CH ₃) ₂	CH	-CH ₂ ·N(CH ₃) ₂ ·HCl	temp. topnienia 280—290°
x ₆₀	-N(CH ₃) ₂	n-C ₆ H ₁₃	H	temp. topnienia 80—81°
61	-NH·NH ₂	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 216—218°
x ₆₂	-NH·n-C ₃ H ₇	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 154°
x ₆₃	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	iso-C ₄ H ₉	temp. topnienia 150°
x ₆₄	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ ·CH·CH ₂ -	temp. topnienia 94°
x ₆₅	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ ·CH·CH ₂ · ·CH ₂	temp. topnienia 151°
x ₆₆	-NH·CO·CF ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 128—129°
x ₆₇	-N(CH ₃) ₂	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	temp. topnienia 103—104°
x ₆₈	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-S·C ₆ H ₄ ·Cl (p)	temp. topnienia 210°
x ₆₉	-NH·CO·CH ₂ ·Cl	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 156°
x ₇₀	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 100°
x ₇₁	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	-S·C ₆ H ₄ ·CH ₃ (p)	temp. topnienia 220°
x ₇₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·S-	temp. topnienia 175—176°
73	NH ₂ ·C·(NH)·NH-	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 291—293°
74	C ₆ H ₅ ·CH·N·NH-	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 199°
75	-N(CH ₃ ·NCH ₃ ·C ₂ H ₅)· ·C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	temp. topnienia 101°
76	-N(CH ₃)·C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 116—117°
77	-N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 114—115°
78	wzór 16	CH ₃	CH ₂ ·CH·CH ₂ -	temp. topnienia 233—234°
79	-NH·CO·CH ₃	H	C ₆ H ₅ ·O-	temp. topnienia 230—231°
80	-NH ₂	H	C ₆ H ₅	temp. topnienia 268—270°
81	-NH·CO·CH ₃	H	C ₆ H ₅	temp. topnienia 307°
82	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	wzór 18	temp. topnienia 182°
83	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl·C ₆ H ₄ ·CH ₂ -(p)	temp. topnienia 220°
84	wzór 17	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 220°
85	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	wzór 19	temp. topnienia 140°
86	wzór 6	H	-CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 202—203°
x ₈₇	wzór 20	H	-CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 205°
x ₈₈	wzór 5	CH ₃	-CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 213°
x ₈₉	-NHC ₂ H ₅	H	-CH(OH)CCl ₃	temp. topnienia 188—190°
x ₉₀	-N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	temp. topnienia 121—122°
x ₉₁	-N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH·CH ₂	temp. topnienia 110—111°
x ₉₂	-N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	temp. topnienia 124—125°

dalszy ciąg tablicy I

1	2	3	4	5
x ₉₃	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₂ ·CH·CH ₂ -	temp. topnienia 196°
x ₉₄	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₄ Cl	H	temp. topnienia 260—261°
x ₉₅	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	temp. topnienia 175°
x ₉₆	wzór 21	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 217—219°
x ₉₇	-NH·C ₆ H ₄ ·Cl (p)	CH ₃	n-C ₃ H ₇	temp. topnienia 216—218°
x ₉₈	-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₄ ·O·CH ₃	H	temp. topnienia 280—281°
x ₉₉	-NHC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ ·O·CH ₃	H	temp. topnienia 199°
x ₁₀₀	-NH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	temp. topnienia 288—289°
101	-NH ₂	Cl	H	temp. topnienia 261°
102	-NH·C ₆ H ₄ ·Cl (p)	CH ₃	Br	temp. topnienia 267—269°
x ₁₀₃	wzór 22	CH ₃	CH ₃	temp. topnienia 268—270°
104	-NH·CH·(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₆ H ₄ (o)	temp. topnienia 212—213°
105	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	temp. topnienia 175—176°
x ₁₀₆	-N(CH ₃) ₂		wzór 24	temp. topnienia ponad 340°
107	wzór 11	CH ₃	CHO	temp. topnienia ponad 235°
x ₁₀₈	wzór 23	CH ₃	H	temp. topnienia 220—222°

Tablica II

Eteryfikowane hydroksypirymidyny o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu.

Wszystkie związki wymienione w tablicy II są nowymi związkami

Związek nr	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	XR ₅	Właściwości fizyczne
109	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-O·CH ₂ ·CH ₂ · ·OH	temperatura wrzenia 126—128°C/0,4 mm
110	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-O·CH ₂ ·CH ₂ · ·N(C ₂ H ₅) ₂	temperatura wrzenia 126—128°C/0,23 mm
111	-N(CH ₃) ₂	H	H	-O·CH ₂ ·C ₆ H ₅	temperatura wrzenia 118—120°C/0,1 mm
112	-N(CH ₃) ₂	H	H	-O·CH ₂ ·CH·CH ₃	temperatura wrzenia 60—65°C/0,1 mm
113	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-O·CH ₂ ·CH ₂ OH	temp. topnienia 79—80°C

Tablica III

Pochodne pirymidyny o wzorze 1, w którym X oznacza atom siarki.

Związki oznaczone x są nowymi związkami

Związek nr	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	XR ₅	Właściwości fizyczne
x ₁₁₄	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-SH	temp. topnienia 105—106°
x ₁₁₅	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·C(O)·CH ₃	temp. topnienia 48°
x ₁₁₆	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	-SH	temp. topnienia 140—141°
x ₁₁₇	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·CH ₂ · ·N·(CH ₃) ₂	temp. wrzenia 153°C/0,23 mm n _D ²³ = 1.5452
x ₁₁₈	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·CH ₂ S·C ₂ H ₅	temp. wrzenia 160°C/0,33 mm n _D ⁵ = 1.5670
x ₁₁₉	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·C ₆ H ₅	temp. topnienia 52—53°
x ₁₂₀	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	wzór 25	temp. topnienia 60—62°
x ₁₂₁	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-SH	temp. topnienia 162—163°
x ₁₂₂	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·CH ₂ OC ₂ H ₅	temp. wrzenia 146°C/0,5 mm
x ₁₂₃	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	-SH	temp. topnienia 154—155°
124	-N(CH ₃) ₂	H	H	-SH	temp. topnienia 149°
x ₁₂₅	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·CO(O)· ·C ₂ H ₅	temp. topnienia 64°
x ₁₂₆	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	n-C ₄ H ₉	-S·CH ₂ ·CH ₂ ·N· ·(C ₂ H ₅) ₂	temp. wrzenia 150°C/0,22 mm n _D ²³ = 1.5411

Stwierdzono, że właściwości grzybobójcze pochodnych pirymidyny według wynalazku są zmniejszone, jeśli R_3 i R_4 oznaczają wodór lub jeśli R_4 oznacza rodnik alkilowy zawierający więcej niż 7 atomów węgla.

Szczególnie aktywną jest wymieniona w tablicy I jako związek nr 4, pochodna pirymidyny o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają rodnik metylowy, R_4 oznacza rodnik $n\text{-C}_4\text{H}_9$, a XR_5 oznacza grupę OH. Innymi korzystnymi substancjami grzybobójczymi są pochodne pirymidyny oznaczone w tablicach I—III numerami: 2, 3, 9, 12, 28, 30, 37, 62, 70, 75, 91, 116, 117 i 126.

Szczególnie użyteczną cechą aktywności podanych powyżej pochodnych pirymidyny jest ich działanie w całym układzie krążeniowym u roślin, a więc zdolność docierania do każdej części rośliny zakażonej grzybem.

Jak wyżej podano, nowe pochodne pirymidyny wytwarza się za pomocą różnych metod stosowanych w syntezie organicznej.

Związki o wzorze 1, w którym $R_1\text{—}R_5$ i X mają wyżej podane znaczenie, a zwłaszcza pochodne hydroksypirymidyny o wzorze 1, w którym $R_1\text{—}R_4$ mają wyżej podane znaczenie, R_5 oznacza atom wodoru a X oznacza atom tlenu, dogodnie wytwarza się przez kondensację odpowiedniej guanidyny z odpowiednio podstawionym beta-ketoestrem, korzystnie w obecności zasady.

Odpowiednie pochodne aminopirymidyny a zwłaszcza o ogólnym wzorze 26, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, korzystnie wytwarza się przez acylowanie odpowiedniej 2-aminopirymidyny.

Odpowiednie pochodne aminopirymidyny korzystnie wytwarza się przez poddanie reakcji odpowiedniej pochodnej 2-alkilotiopirymidyny z odpowiednią aminą, np. 2-alkilotiopirymidyny o ogólnym wzorze 27, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze R_1 , $R_2\text{-NH}$, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w środowisku glikolu etylenowego, jako rozpuszczalnika, przy czym jako 2-alkilotiopirymidynę korzystnie stosuje się 2-metylotiopirymidynę.

Reakcję podstawienia w 6-chlorowcopirymidynie dla wytworzenia pochodnej 6-OR- pirymidyny korzystnie prowadzi się przez poddanie reakcji pochodnej 6-chlorowcopirymidyny z dwualkiloaminoalkanolem.

Reakcję pochodnej 6-merkaptopirymidyny z halogenkiem organicznym korzystnie prowadzi się przez poddanie pochodnej 6-merkaptopirymidyny z dwualkiloaminoalkilohalogenkiem.

Reakcję fotochemicznego przegrupowania Claisea korzystnie prowadzi się stosując jako związek wyjściowy 4-alliloksypirymidynę i przegrupowuje go w odpowiednią pochodną pirymidyny o wzorze 1, odpowiadającą strukturze pochodnej 4-hydroksy-5-allilopirymidyny.

Do reakcji pochodnej 1-aminopirymidyny z halogenkiem alifatycznego lub aromatycznego kwasu sulfonowego, korzystnie stosuje się chlorek benzenosulfonylowy lub chlorek m-nitrobenzenosulfonylowy.

Reakcję kondensacji Mannicha pochodnej pirymidyny niepodstawionej w pozycji 5 prowadzi się

korzystnie stosując jako aminę dwumetyloaminę.

Reakcję pochodnych 5-chlorowcopirymidyny z merkaptanem do wytworzenia odpowiedniego 5-tioeteru prowadzi się stosując jako związek wyjściowy benzylomerkaptan.

Nowe pochodne pirymidyny o wzorze 1, w którym $R_1\text{—}R_5$ i X mają wyżej podane znaczenie, tworzą sole z kwasami i z zasadami. Oczywiście, jak wskazuje struktura wymienionych związków sole z zasadami tworzą tylko 6-hydroksy- i 6-merkaptopirymidyny. Szczególnie korzystnymi są sole z kwasami nieorganicznymi i metalami alkalicznymi związków nr nr 4 i 30, wymienionych w tablicy I, to jest 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny i 2-etylo-amino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny, takie jak chlorowodorki, azotany, siarczany i fosforany, a zwłaszcza sole sodowe lub potasowe.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytworzenie pochodnej hydroksypirymidyny o wzorze 29. Do roztworu 4,6 g (0,2 mola) sodu w 120 ml suchego metanolu dodano 27,2 g (0,1 mola) siarczanu asymetrycznej metyloguanidyny i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym dodano 34,4 g (0,2 mola) acetylooctanu etylo-n-propylu i mieszając ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Do ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej dodano 100 ml wody i zubożono kwasem octowym, po czym wyekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakt wysuszono bezwodnym siarczanem sodu, odsączono i przesącz odparowano do suchości. Stałą pozostałość, po odbarwieniu węglem aktywowanym, przekrystalizowano z etanolu i otrzymano żądany związek w postaci igieł, o temperaturze topnienia 120°C , w ilości 21 g, co stanowi 54% wydajności.

W ten sam sposób, stosując odpowiednie reagenty, otrzymano pochodne hydroksypirymidyny oznaczone w tablicy I następującymi numerami: 2, 4, 5, 6, 11, 12, 17, 18, 19, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 47, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 62, 63, 65, 67, 70, 75, 76, 77, 82, 83, 85, 90, 94, 95, 98, 99.

Przykład II. Wytworzenia 5-n-butyl-4-hydroksy-6-metylo-2-pirolidynopirymidyny o wzorze 30. Mieszaninę 10,6 g (0,05 mola) 5-n-butyl-4-hydroksy-6-metylo-2-metylotiopirymidyny i 17,75 g (0,025 mola) pirolidyny w 30 ml glikolu etylenowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym ochłodzono i odsączono. Stały osad przekrystalizowano z glikolu etylenowego i otrzymano bezbarwne igły o temperaturze topnienia 149°C , w ilości 9,8 g, co stanowi 83% wydajności.

W ten sam sposób, stosując odpowiednie reagenty, otrzymano pochodne hydroksypirymidyny oznaczone w tablicy I następującymi numerami: 16, 20, 21, 25, 29, 44, 45, 46, 53, 54, 84, 96 i 97.

Przykład III. Wytworzenia związku o wzorze 31. Mieszaninę 5,3 g (0,025 mola) 5-n-butyl-4-hydroksy-6-metylo-2-metylotiopirymidyny i 20 ml świeżo destylowanej fenylohydrazyny ogrzewano w temperaturze 160°C w ciągu 2 godzin, po czym ochłodzono i odsączono. Stały osad przekrystalizo-

wano z etanolu i otrzymano bezbarwne płytki w ilości 1,5 g, o temperaturze topnienia 185°C (rozkład).

Przykład IV. Wytworzenie związku o wzorze 32. Mieszaninę 5,3 g (0,025 mola) 5-n-butylo-4-hydroksy-6-metylo-2-metylotiopyrimidyny i 5 ml 100% wodzianu hydrazyny w 20 ml absolutnego etanolu ogrzewano w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin z zabezpieczeniem przed wilgocią. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną odsączono i osad przemyto wodą. Surowy produkt oczyszczono przez rozpuszczenie w rozcieńczonym kwasie solnym, a następnie przesączenie i zubożenie przesącza rozcieńczonego roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Otrzymano 3 g białego krystalicznego związku o temperaturze topnienia 201°C.

W sposób jak opisano w przykładach II—IV otrzymano związki wymienione w tablicy IV według numeracji oznaczonej w tablicy I.

Tablica IV

Nr związku	temperatura topnienia °C	rozpuszczalnik krystalizacji
9	149°	glikol etylenowy
10	192—195°	glikol etylenowy
13	176°	wytrącony 2N roztworem NaOH, po neutralizacji kwaśnego roztworu
14	147—150°	glikol etylenowy
15	185—187°	glikol etylenowy
16	162—164°	glikol etylenowy
20	139—141°	woda
21	151°	glikol etylenowy
23	185°	etanol
25	145—148°	woda/etanol
26	201—202°	wytrącony 2N roztworem HCl, po neutralizacji
29	76°	glikol etylenowy

Przykład V. Wytworzenie 2-acetyloamino-5-n-butylo-4-hydroksy-6-metylopiirydy, o wzorze 33. Mieszaninę 10 g 2-amino-5-n-butylo-4-hydroksy-6-metylopiirydy w 40 ml bezwodnika octowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w 5% roztworze wodnym wodorotlenku sodu, odsączono i z przesącza ponownie wytrącono osad przez zakwaszenie kwasem octowym. Odsączony osad przemyto wodą i przekrystalizowano z uwodnionego etanolu, otrzymując żądany związek o temperaturze topnienia 153°C, w ilości 8,6 g, co stanowi 70% wydajności.

W taki sam sposób, stosując odpowiednie reagenty, otrzymano związki oznaczone numerami 66, 69 i 79.

Przykład VI. Wytworzenie 5-n-butylo-2-cyanoamino-4-hydroksy-6-metylopiirydy, o wzorze 34.

Acetylooctan etylo-n-butylo poddano kondensacji z cyanoguanidyną. Produkt reakcji przekrystalizowano z etanolu i uzyskano żądany związek o temperaturze topnienia 296—298°C (rozkład).

Przykład VII. Wytworzenia 5-n-butylo-4-hydroksy-6-metylo-2-ureidopiryrimidyny o wzorze 35. Poddano hydrolizie 5-n-butylo-2-cyanoamino-4-hydroksy-6-metylopiirydy przez ogrzewanie z 10% roztworem wodnym kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1 godziny. Otrzymano żądany związek o temperaturze topnienia 207°C, po krystalizacji z wody.

Przykład VIII. Wytworzenia 5-n-butylo-4-(2'-dwuetanoloaminoetoksy)-2-dwuetyloamino-4-metylopiirydy, o wzorze 36. Do roztworu 0,46 g (0,02 mola) sodu w 30 g 2-dwuetyloaminoetanolu dodano 0,02 mola 5-n-butylo-4-chloro-2-dwuetyloamino-6-metylopiirydy i mieszano w temperaturze 130—140°C w ciągu 3 godzin, po czym nadmiar 2-dwuetyloaminoetanolu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną chlorku metylenu i wody. Warstwę chlorku metylenu osuszono bezwodnym siarczanem sodu, po czym rozpuszczalnik odparowano i pozostałość przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano związek o temperaturze wrzenia 126°C przy 0,23 mm Hg, $n_D^{25} = 1.5046$.

W taki sam sposób otrzymano związek oznaczony numerem 109 i temperaturze wrzenia 126°C przy 0,4 mm Hg, $n_D^0 = 1,5250$.

Przykład IX. Wytworzenie 5-n-butylo-2-dwuetyloamino-4-merkaptio-6-metylopiirydy, o wzorze 37. Mieszaninę 58 g 5-n-butylo-2-dwuetyloamino-4-hydroksy-6-metylopiirydy i 110 g pięciosiarczku fosforu w 550 ml ksyleny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym ochłodzono ksylen zdekantowano i pozostałość wyekstrahowano 5% roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Alkaliczną warstwę wodną odsączono, następnie przesącz oziębiono i zakwaszono lodowatym kwasem octowym do wartości pH 6,0. Wytrącony osad odsączono i po odbarwieniu węglem aktywowanym przekrystalizowano z uwodnionego etanolu. Otrzymano 50 g żadanego związku, o temperaturze topnienia 104—105°C.

W taki sam sposób otrzymano związek oznaczony numerem 116 i temperaturze topnienia 140—141°C.

Przykład X. Wytworzenie 5-n-butylo-2-dwuetyloamino-4-(2-dwuetyloaminoetylo)-tio-6-metylopiirydy, o wzorze 38. Do mieszaniny 5,76 g (0,04 mola) chlorowodoru chloru 2-dwuetyloaminoetylu i 4,5 g (0,02 mola) 5-n-butylo-2-dwuetyloamino-4-merkaptio-6-metylopiirydy w 50 ml wody dodano powoli w temperaturze pokojowej 8 ml 10 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i mieszano w ciągu około 12 godzin, po czym wyekstrahowano chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemyto wodą, wysuszono bezwodnym siarczanem sodu, odsączono i przesącz odparowano do suchości. Pozostałość przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żądany związek o temperaturze wrzenia 152—153°C, przy 0,23 mm Hg, $n_D^{25} = 1,5452$.

W taki sam sposób otrzymano związek oznaczony numerem 118, o temperaturze wrzenia 160°C przy 0,33 mm Hg, $n_D^{25} = 1,5670$.

Przykład XI. Wytworzenie 5-allilo-2-dwumetyloamino-4-hydroksypirymidyny, o wzorze 39. Roztwór 1 g 4-alliloksy-2-dwumetyloaminopirymidyny w 75 ml suchego etanolu umieszczono w kolbie kwarcowej i naświetlano ultrafioletem w ciągu 16 godzin, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w eterze naftowym, a następnie oczyszczono chromatograficznie na kolumnie z żelom krzemionkowym (1 cm × 20 cm), stosując jako eluent chloroform. Otrzymano 200 mg produktu, z którego po przekrystalizowaniu z małej ilości etanolu otrzymano igły o temperaturze topnienia 94°C.

Przykład XII. Wytworzenie 2-guanidyno-4-hydroksy-6-metylo-5-n-propylopirymidyny, o wzorze 40. Do oziębionej zawiesiny 43,4 g siarczanu dwuguanidyny w 50 ml etanolu, stale mieszając dodano porcjami 40 ml 11N roztworu wodnego wodorotlenku sodu, po czym utrzymywano temperaturę poniżej 10°C. Po upływie 5 minut nie przerywając mieszania dodano porcjami 37,8 g α-n-propylo-acetylooctanu etylu utrzymując temperaturę poniżej 10°C i po upływie 5 minut podwyższono temperaturę do temperatury pokojowej i mieszano w ciągu 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną odsączono, osad przemyto etanolem, wytrząsnięto z 200 ml wody, przemyto zimną wodą czterokrotnie po 50 ml, po czym wysuszono w temperaturze 100°C. Otrzymano 45 gżądanego związku, o temperaturze topnienia 291—293°C.

Przykład XIII. Wytworzenia 5-allilo-4-hydroksy-6-metylo-2-(m-nitrobenzenosulfamido)-pirymidyny, o wzorze 41. Do zawiesiny 4,96 (0,03 mola) 5-allilo-2-amino-4-hydroksy-6-metylopirymidyny w 40 ml suchego dwumetyloformamidu dodano 6,66 g (0,03 mola) chlorku m-nitrobenzenosulfonylu i mieszając w temperaturze pokojowej wkroplono roztwór 3,09 (0,03 mola) trójmetyloaminy w 5 ml dwumetyloformamidu i mieszano w ciągu 2 godzin po czym wiano do 250 ml wody. Zawiesinę wodną pozostawiono w temperaturze 0°C w ciągu około 12 godzin, po czym odsączono i osad wysuszono, a następnie przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 4,2 g związku o temperaturze topnienia 233—234°C.

Przykład XIV. Wytworzenie chlorowodoru 2-dwumetyloamino-5-dwumetyloaminometylo-4-hydroksy-6-metylopirymidyny, o wzorze 42. Mieszaninę 15,3 g (0,1 mola) 2-dwumetyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidyny, 0,1 mola 37% formalina i 7,8 g (0,1 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy w 70 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym odsączono na gorąco i pozostawiono do ochłodzenia. Wytrącony osad odsączono i po wysuszeniu na sączku otrzymano 9,2 g produktu. Po krystalizacji z etanolu otrzymano związek o temperaturze topnienia 280—290°C.

Przykład XV. Wytworzenie hydroksypirymidyny o wzorze 43. Do roztworu 0,92 g (0,04 mola) sodu w 15 ml etanolu, dodano w atmosferze azotu 5 g (0,04 mola) merkaptanu benzylowego i miesza-

no w ciągu 5 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodano 90 ml etano-1,2-diolu i 10,1 g (0,044 mola) 5-bromo-2-dwumetyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidyny i mieszano w ciągu 5 godzin w temperaturze 140°C. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono i wiano do 500 ml wody, a następnie zobojętniono kwasem octowym do wartości pH 6,0—7,0 odsączono wytrącony osad i po krystalizacji z etanolu otrzymano związek o temperaturze topnienia 175—176°C.

Przykład XVI. Wytworzenie chlorowodoru 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek 4). Zawiesinę 10 g 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny w stężonym kwasie solnym o ciężarze właściwym 1,18, po dokładnym wymieszaniu odsączono i otrzymano 11,7 g chlorowodoru 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny, który po krystalizacji z mieszaniny izopropanolu i benzenu wykazał temperaturę topnienia 167°C.

W taki sam sposób otrzymano chlorowodore. 2-etyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek na 30).

Przykład XVII. Wytworzenie roztworu wodnego chlorowodoru 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek 4). Do 10 ml wody dodano porcjami energicznie mieszając, 10 g 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny i 3,8 g stężonego kwasu solnego, po czym ogrzewano w temperaturze 50°C aż do otrzymania klarownego roztworu. Po ochłodzeniu, dodano do roztworu 40 ml wody i otrzymano roztwór zawierający 29,3% wagowych 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny, w postaci chlorowodoru.

W ten sam sposób otrzymywano roztwór wodny chlorowodoru 2-etyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek nr 30).

Przykład XVIII. Wytworzenie roztworu wodnego azotanu 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek nr 4). Do roztworu 10 g 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny w 30 ml wody dodano 4,3 g 70% kwasu azotowego i ogrzewano aż do rozpuszczenia osadu, po czym dodano 100 ml wody. Otrzymano roztwór zawierający 13,1 g/100 ml 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidynę w postaci soli z kwasem azotowym.

Przykład XIX. W sposób jak opisano w przykładzie XXVI otrzymano roztwory wodne soli 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny, z kwasem siarkowym i kwasem fosforowym, stosując zamiast kwasu azotowego odpowiednio ilości kwasu siarkowego lub kwasu fosforowego. Otrzymano roztwory wodne zawierające 12,3 g/100 ml soli 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny z kwasem siarkowym.

Przykład XX. Wytworzenie soli potasowej 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek nr 4). W 30 ml absolutnego etanolu rozpuszczono na gorąco 4 g 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butylo-6-hydro-

ksypirymidynę i otrzymany roztwór dodano do roztworu 1,16 g wodorotlenku potasu w 25 ml absolutnego etanolu, po czym mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny i odparowano rozpuszczalnik. Stałą pozostałość wysuszono w temperaturze 100°C nad pięciotlenkiem fosforu i otrzymano sól potasową 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny, o temperaturze topnienia 310–316°C (rozkład).

Przykład XXI. Wytworzenie soli sodowej 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny (tablica I, związek nr 4). W 30 ml absolutnego etanolu rozpuszczono na gorąco 4 g 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny i otrzymany roztwór dodano do roztworu 0,44 g sodu w 25 ml absolutnego etanolu, po czym ogrzewano w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny i odparowano rozpuszczalnik. Stałą pozostałość wysuszono w temperaturze 100°C nad pięciotlenkiem fosforu i otrzymano sól sodową 2-dwumetyloamino-4-metylo-5-n-butyl-6-hydroksypirymidyny o temperaturze topnienia 285°C (rozkład), w postaci białego produktu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub fenyloalkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkilokarbonylowy, chlorowcometylokarbonylowy lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, rodnikiem alkil- lub alkoksylkarbonylowym, lub rodnik cyjanowy, aminowy, karbamylowy, anilinowy, sulfonylonitrofenylenowy, cykloheksylowy, pirydyłowy lub alkenylomorfolinowy lub R_1 i R_2 razem z przyległym atomem azotu tworzą grupę guanidynową, chlorowcofenylenoguanidynową, benzylidenohydrazynową, pirydyłową, pirolinową, pirazynylową, morfolinową lub triazynylową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca lub rodnik alkilowy, alkilotioalkilowy, fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub rodnikiem alkoksylowym, R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkoksylalkilowy, alkilosulfonyłowy, hydroksychlorowcoalkilowy, fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca i/lub rodnikiem alkilowym lub rodnik fenoksylowy, tioalkilofenyłowy, tioalkilofenylenowy, tiochlorowcofenylenowy, fenyloazowy, dwualkiloaminoalkilowy lub grupę nitrową lub aldehydową, lub R_3 i R_4 razem tworzą mostkowe wiązanie alkilenowe lub alkenyldynowe, R_5 oznacza atom wodoru, rodnik hydroksyalkilowy, alkoksylalkilowy, alkenylowy, fenyloalkilowy, alkilokarbonyloalkilowy, alkoksylkarbonyloalkilowy, dwualkiloaminoalkilowy lub tiotriazynylowy podstawiony rodnikami alkilowymi, a X oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że guanidynę poddaje

się kondensacji z estrem alkilowym β -ketonokwasu, lub 2-aminopirymidynę poddaje się acylowaniu, lub 2-alkilotiopirymidynę poddaje się reakcji z aminą, lub poddaje się hydrolizie pochodną pirymidyny zawierającą w pozycji 2 grupę cyanoaminową i wytwarza pochodną 2-ureidową, lub 6-hydroksypirymidynę przetwarza się w 6-merkaptopirymidynę, korzystnie przez poddanie reakcji pochodnej 6-hydroksylowej z pięciosiarczkiem fosforu, lub 6-chlorowcopirymidynę poddaje się reakcji podstawienia dla wytworzenia pochodnej 6-OR-pirymidyny, lub 6-merkaptopirymidynę poddaje się reakcji z halogenkiem organicznym, lub pochodną pirymidyny poddaje się fotochemicznemu przegrupowaniu Claisena, lub pochodną 1-aminopirymidyny poddaje się reakcji z chlorowcopochodną alifatycznego lub aromatycznego kwasu sulfonowego, lub niepodstawioną w pozycji 5 pochodną pirymidyny poddaje się kondensacji Mannicha, lub pochodną 5-chlorowcopirymidyny poddaje się reakcji z merkaptanem dla wytworzenia odpowiedniego 5-tioeteru pochodnej pirymidyny, a następnie otrzymaną pochodną pirymidyny ewentualnie przetwarza się w jej sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji guanidyny z estrem alkilowym β -ketonokwasu prowadzi się korzystnie w obecności zasady.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję podstawienia w pozycji 6 pochodnej 6-chlorowcopirymidyny, dla wytworzenia pochodnej 6-OR-pirymidyny, prowadzi się przez poddanie reakcji pochodnej 6-chlorowcopirymidyny z dwualkiloaminoalkanolem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję 6-merkaptopirymidyny z halogenkiem organicznym prowadzi się korzystnie przez poddanie pochodnej merkaptopirymidyny z dwualkiloaminoalkilohalogenkiem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną pirymidyny poddawaną fotochemicznemu przegrupowaniu Claisena stosuje się 4-alliloksyprymidynę, przy czym otrzymuje się pochodną 4-hydroksy-5-allilopirymidynę odpowiadającą strukturze związku o wzorze 1.

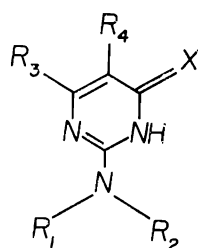
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako halogenek alifatycznego lub aromatycznego kwasu sulfonowego w reakcji z pochodną 1-aminopirymidyny korzystnie stosuje się chlorek benzenosulfonyłowy lub chlorek m-nitrobenzenosulfonyłowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako aminę w reakcji kondensacji Mannicha z niepodstawioną w pozycji 5 pochodną pirymidyny korzystnie stosuje się dwumetyloaminę.

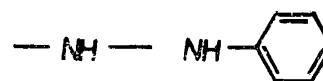
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako merkaptan w reakcji wytworzenia 5-tioeteru pochodnej pirymidyny korzystnie stosuje się benzylomerkaptan.



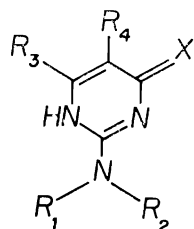
WZÓR 1



WZÓR 2



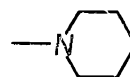
WZÓR 10



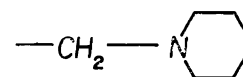
WZÓR 3



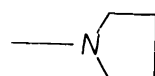
WZÓR 4



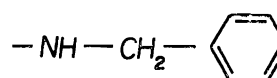
WZÓR 11



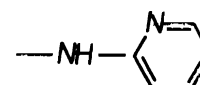
WZÓR 12



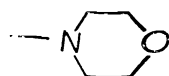
WZÓR 5



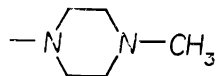
WZÓR 13



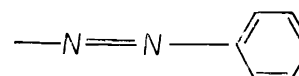
WZÓR 14



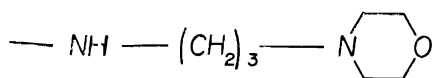
WZÓR 6



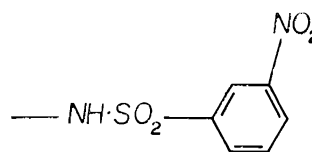
WZÓR 7



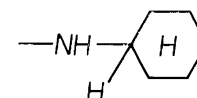
WZÓR 15



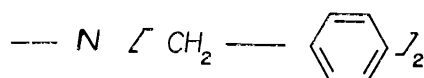
WZÓR 8



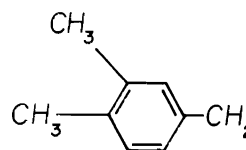
WZÓR 16



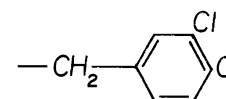
WZÓR 17



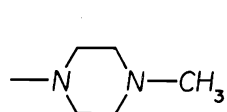
WZÓR 9



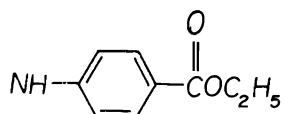
WZÓR 18



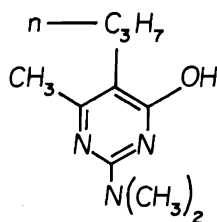
WZÓR 19



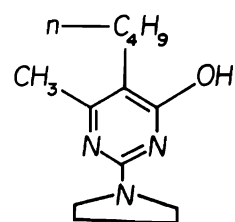
WZÓR 20



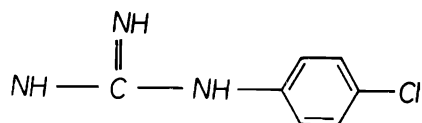
WZÓR 21



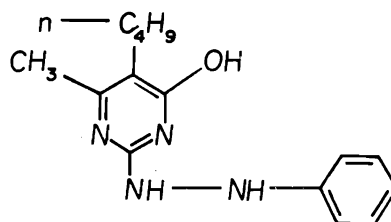
WZÓR 29



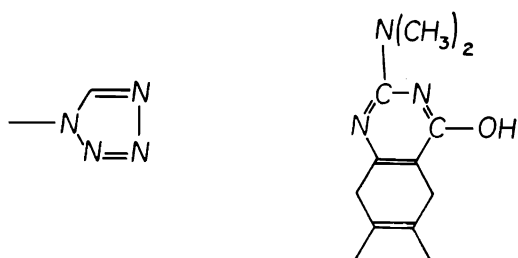
WZÓR 30



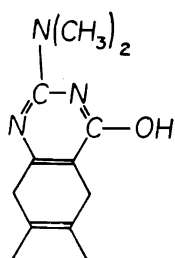
WZÓR 22



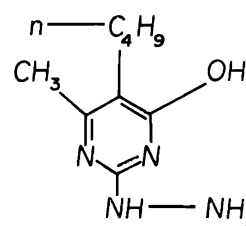
WZÓR 31



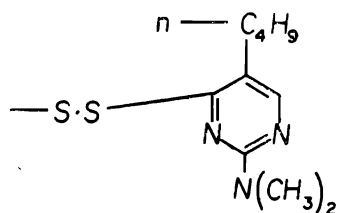
WZÓR 23



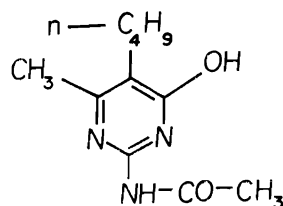
WZÓR 24



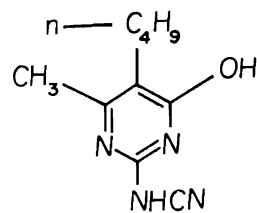
WZÓR 32



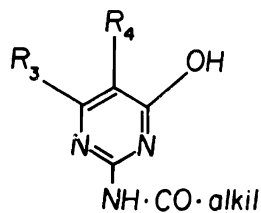
WZÓR 25



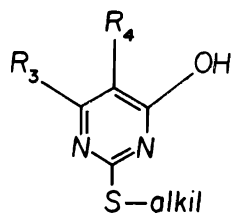
WZÓR 33



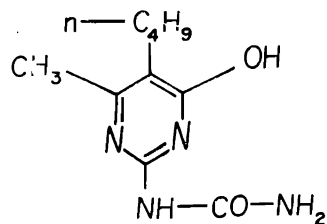
WZÓR 34



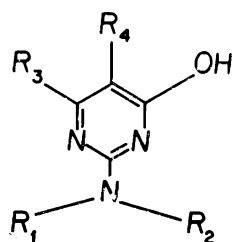
WZÓR 26



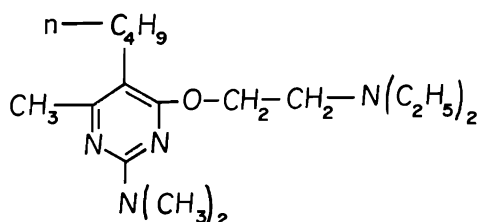
WZÓR 27



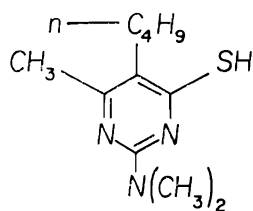
WZÓR 35



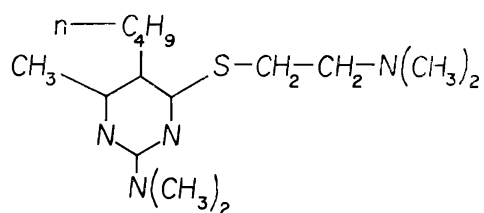
WZÓR 28



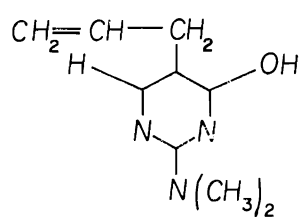
WZÓR 36



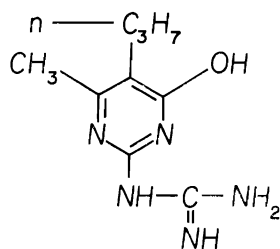
WZÓR 37



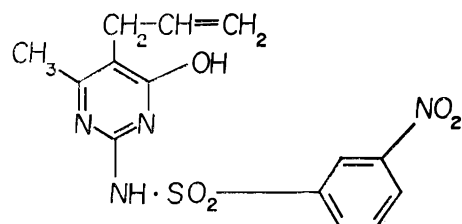
WZÓR 38



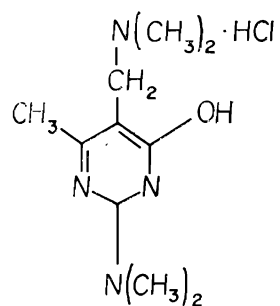
WZÓR 39



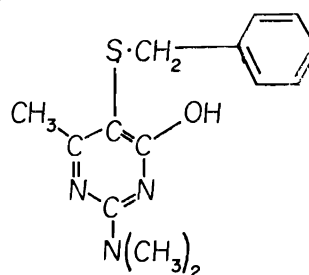
WZÓR 40



WZÓR 41



WZÓR 42



WZÓR 43

ERRATA

łam 8 tabl. II

jest: $N(C_2H_6)_2$ winno być: $N(C_2H_5)_2$ jest: $-O \cdot CH_2 \cdot CH \cdot CH_3$ winno być: $-O \cdot CH_2 \cdot CH \cdot CH_2$

łam 8 tabl. III

jest: n_D^5 winno być: n_D^{25}

łam 12 wiersz 31

jest: n_D^0 winno być: n_D^{20} **Cena 10 zł**