

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 29649.

Kl. 12 p, 4/01
MKP 607d 99/1

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Bazyleja.

Sposób wytwarzania aneuryny.

Zgłoszono 10 czerwca 1938 r.

Udzielono 12 marca 1941 r.

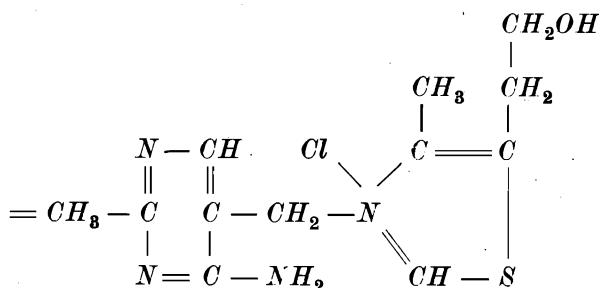
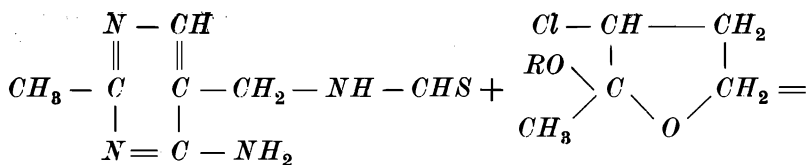
Pierwszeństwo: 22 lipca 1937 r. (Szwajcaria).

Stwierdzono, że 2 - metylo - 2 - alkoksy - 3 - chloroczerohydrofurany, które można otrzymywać łatwo przez działanie pierwszorzędowymi alkoholami alifatycznymi na aceto-chlorobutyrolakton w obecności kwasu siarkowego, dają się kondensować z 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidyną na aneurynę. Przeprowadzanie 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidyny w aneurynę jest wprawdzie samo przez się znane (Journal of the Chemical Society, London, 1937, str. 367). Do tego celu stosuje się 1 - acetoksy - 3 - chloropentanon - (4). Osiągnięta wydajność nie jest we wspomnianym źródle podana, przy przeprowadzaniu zaś sposobu według opubliko-

wanych danych osiągnięto bardzo małą wydajność. Według sposobu niniejszego osiąga się znacznie lepsze wyniki.

Nie można było przewidzieć, aby atom chloru w 2 - metylo - 2 - alkoksy - 3 - chloroczerohydrofuranach był tak łatwo zdolny do reakcji, iż działanie na 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidynę przebiega w warunkach bardzo łagodnych. Rzeczą jeszcze bardziej zdumiewającą jest fakt, iż w tych samych warunkach tworzy się pierścień tiazolowy, co jest możliwe tylko na skutek rozerwania pierścienia furanowego.

Przebieg reakcji można przedstawić za pomocą następującego schematu:



Oczywiście, iż również i inne *N* - jednopodstawione pochodne tioamidów można przeprowadzić w związki 4 - metylo - 5 - oksetylotiazolowe.

Do przeprowadzania reakcji korzystnie jest stosować rozpuszczalnik. Najodpowiedniejszymi są: woda w obecności równoważnika kwasu mineralnego, stężony kwas octowy i stężony kwas mrówkowy. Można również stosować środki kondensacyjne.

Przykład I. 18,2 części wagowych 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidyny rozpuszcza się w mieszaninie, składającej się z 16,5 części wagowych 2 - metylo - 2 - etoksy - 3 - chloroczerohydrofuranu i 35 części wagowych 95% - owego kwasu mrówkowego, i ogrzewa w ciągu 30 godzin do 45 — 50°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 100 częściach wagowych 3 n. kwasu solnego i otrzymany roztwór przesącza się. Przezroczysty roztwór po przesączeniu zagęszcza się w próżni w temperaturze umiarkowanej do 50 — 60 części wagowych i do pozostałości dodaje się 400 części wagowych alkoholu absolutnego, wskutek czego utworzona aneuryrna osadza się w postaci kryształów. Uzyskuje się ją z wydajnością wynoszącą 15 części wagowych. Całkowicie oczyszczony produkt

można uzyskać np. przez strącenie pikrynianu z roztworu alkoholowego.

Przykład II. W 40 częściach wagowych 80% - owego kwasu octowego rozpuszcza się 11 części wagowych bromku wapieniowego (o zawartości 20% wody) i dodaje 18,2 części wagowych 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidyny. Po upływie krótkiego czasu osadza się bromowoderek związku pirymidynowego, przy czym cała masa krzepnie. Wówczas dodaje się 15 części wagowych 2 - metylo - 2 - metoksy - 3 - chloroczerohydrofuranu i miesza w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°C. Po upływie tego czasu tworzy się prawie jednorodny roztwór, z którego przy przeróbce według przykładu I otrzymuje się 18 części wagowych aneuryny.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania aneuryny, znamienny tym, że 2 - metylo - 2 - alkoksy - 3 - chloroczerohydrofuranami działa się na 2 - metylo - 4 - amino - 5 - tioformyloaminometylopirymidynę.

F. H o f f m a n n - L a R o c h e & C o .

A k t i e n g e s e l l s c h a f t .

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.