

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55812

Patent dodatkowy
do patentu _____

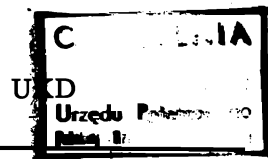
Kl. 12 q. 6/02

Zgłoszono: 13. XII. 1965 (P 112 023)

Pierwszeństwo: 15. XII. 1964 Szwajcaria

MKP C 07 C 101/54

Opublikowano: 25. X. 1968



Współtwórcy wynalazku: Max Matter, Fritz Rudolf Staehelin

Właściciel patentu: Haco A. G., Gümligen (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu antranilowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych kwasu antranilowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub halogenu, rodnik fenyłowy, fenyloaminowy lub fenyloalkilowy, niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkoaminowy, dwualkiloaminowy, R_2 oznacza atom wodoru lub halogenu lub niższy rodnik alkoksylowy, a R_3 oznacza atom wodoru albo halogenu lub grupę nitrową, jak też farmaceutycznie dopuszczalnych soli powyższych związków powstałych wskutek obecności grupy karboksylowej.

Nowe pochodne kwasu antranilowego wykazują cenne właściwości farmakologiczne i dlatego można je stosować w medycynie i weterynarii. Związki te wykazują zwłaszcza bardzo aktywne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne; z tej przyczyny można je stosować do zwalczania chorób, w których występują procesy zapalne, takich jak na przykład schorzenia reumatyczne i zakrzepowe zapalenia żył.

Według wynalazku nowe pochodne kwasu antranilowego o wzorze 1 wytwarza się na drodze kondensacji w znany sposób kwasu antranilowego lub jego soli z pochodną pirymidyny o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom halogenu, korzystnie chloru lub bromu a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, z tym że R_1 i/lub R_2 oznaczają atomy chlorowca, otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają atom halogenu a R_3 ma wyżej podane zna-

2

czenie. Związki te można przekształcać w inne pochodne o wzorze 1 w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają wodór, niższy rodnik alkoksylowy, lub R_1 oznacza także niższy rodnik alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, fenyloaminowy, fenyłowy lub fenyloalkilowy, a R_3 ma wyżej podane znaczenie. Produkt otrzymany w postaci wolnego kwasu przeprowadza się ewentualnie w sól lub też otrzymaną sól przeprowadza w wolny kwas.

10 Przy kondensacji kwasu antranilowego ze związkiem o ogólnym wzorze 2 korzystnie postępuje się w ten sposób, że 1 mol soli alkalicznej kwasu antranilowego, na przykład soli sodowej lub potasowej poddaje się reakcji z 1 molem pirymidyny
15 o wzorze 2 w środowisku wodnym lub mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym mieszającym się z wodą, w temperaturze 0—150° prze-
ważnie poniżej 100°. W przypadku kiedy pochodne 4-halogenopirymidyny przejawiają wysoką aktyw-
20 ność chemiczną, proces prowadzi się poniżej temperatury pokojowej. Jako rozpuszczalniki stosuje się alkohole takie, jak metanol, etanol lub 2-metoksyetanol.

Otrzymane na drodze opisanej kondensacji po-
25 chodne kwasu antranilowego o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają atom halogenu można o ile jest to pożądane, przeprowadzić inne pochodne przez wymianę atomów halogenu znajdujących się przy pierścieniu pirymidynowym
30 w położeniu 2 i/lub 6, na inne grupy określone

powyżej dla symboli R_1 i R_2 , otrzymując w ten sposób dalsze pochodne kwasu N-pyrimidyloantranilowego o wzorze 1.

Wiadomo z literatury, że przy wymianie atomów halogenowych w pochodnych 2,6-dwuhalogenopyrimidyny na inne podstawniki podstawieniu ulega z reguły najpierw atom halogenu znajdujący się w położeniu 2. Dotyczy to także nowych pochodnych kwasu N-/2,6-dwuhalogeno-4-pyrimidylo/-antranilowego. I tak na przykład w pochodnych tego kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym Hal oznacza atom halogenu, a R_3 ma wyżej podane znaczenie można wymienić najpierw w znany sposób atom halogenu znajdujący się w położeniu 2, otrzymując przy tym z bardzo dobrą wydajnością pochodne kwasu N-/6-halogeno-4-pyrimidylo/-antranilowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. W otrzymanych w ten sposób związkach o ogólnym wzorze 4, można następnie ewentualnie także wymienić atom halogenu znajdujący się w położeniu 6 na takie rodniki aby otrzymać związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. W przypadku kiedy R_1 i R_2 oznaczają te same rodniki, można także równocześnie podstawić oba atomy halogenu odpowiednimi rodnikami.

Wymiany atomu halogenu znajdującego się w położeniu 5 przy pierścieniu pyrimidynowym w nowych związkach o ogólnym wzorze 1 nie da się z reguły dokonać, tak że rodniki znajdujące się w położeniu 5 muszą się już znajdować w pochodnych pyrimidyny o ogólnym wzorze 2, przed kondensacją z kwasem antranilowym.

Do wytwarzania pochodnych kwasu N-pyrimidyloantranilowego sposobem według wynalazku, stosuje się substraty otrzymane znanymi sposobami.

Jak już wyżej wspomniano z soli nowych pochodnych kwasu N-pyrimidyloantranilowego można uzyskiwać wolne kwasy w zwykły sposób i odwrotnie, pochodne wolnego kwasu N-pyrimidyloantranilowego można znanymi sposobami przeprowadzać w ich sole. Do tworzenia dających się stosować pod względem terapeutycznym soli nadają się także nieorganiczne zasady jak wodorotlenek sodu, węglan sodu, amoniak, wodorotlenek potasu, wodorotlenek wapnia, lub zasady organiczne takie jak dwuetyloamina, dwuetanoloamina, dwuetyloaminoetanol, etylenodwuamina, lub też terapeutycznie czynne zasady, jak wodorotlenek czteroetyloaminowy.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako leki na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych. Preparaty te wytwarza się z pochodnych kwasu N-pyrimidyloantranilowego lub ich soli i nośników organicznych lub nieorganicznych nadających się do stosowania enteralnego, perenteralnego lub miejscowego. Jako nośniki wchodzi w rachubę substancje takie jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobią, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy roślinne, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesterol. Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład w postaci tabletek, drażetek, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub

emulsje. Mogą one być sterylizowane i/lub mogą zawierać substancje pomocnicze takie, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforujące. Mogą one także zawierać jeszcze dodatkowe substancje, cenne pod względem terapeutycznym, jak na przykład środki do lokalnego znieczulenia. Wytwarzanie takich preparatów farmaceutycznych odbywa się zwykłymi sposobami.

Wynalazek opisano w poniższych przykładach, nie ograniczających jednak jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 13,7 g kwasu antranilowego rozpuszcza się w 100 ml ługu sodowego w temperaturze pokojowej. Do tak otrzymanego przezroczystego roztworu soli sodowej kwasu antranilowego dodaje się 14,9 g 4,6-dwuchloropyrimidyny, po czym mieszaninę ogrzewa się wolno na łaźni olejowej do temperatury 85—90° przy ciągłym mieszaniu. Już w krótkim czasie po rozpuszczeniu się dwuchloropyrimidyny wydziela się w krystalicznej postaci żądany kwas N-/6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy. W celu przeprowadzenia kondensacji do końca, masę reakcyjną miesza się dalej w ciągu około 2 godzin w wyżej podanej temperaturze. Następnie jeszcze w temperaturze podwyższonej dodaje się rozcieńczonego kwasu octowego doprowadzając odczyn masy reakcyjnej do pH = 5—6. Wydzielony już w bardzo czystej postaci produkt odsącza się po oziębieniu na nucz, po czym przemywa 2% kwasem octowym, wodą i w końcu metanolem. Temperatura topnienia produktu wynosi 220° (rozkład). W celu dalszego oczyszczenia można substancję rozpuścić w 1 n ługu sodowym i dodać węgla aktywnego, ewentualnie dodatkowo przemyć ją jeszcze eterem. Zabiegi te można naturalnie przeprowadzić z mieszaniną reakcyjną bezpośrednio po ukończeniu kondensacji. Otrzymany kwas N-/6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy lub jego sól sodową — ewentualnie po rozcieńczeniu małą ilością metanolu — wytrąca ponownie przez dodanie rozcieńczonego kwasu octowego i wmywa w sposób wyżej opisany.

W analogiczny sposób można uzyskiwać następujące substancje:

Przykład	Nazwa związku	Temperatura topnienia w °C
II	Kwas N-/2-metylo-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy	229 /rozkład/
III	Kwas N-/2-propylo-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy	195 /rozkład/
IV	Kwas N-/2-benzylo-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy	212 /rozkład/

Zastosowana jako materiał wyjściowy w przykładzie IV 2-benzylo-4,6-dwuchloropyrimidyna (temperatura topnienia 60°) została wytworzona na drodze kondensacji 13,4 g octanu fenyloacetylidyny i 24 g estru dwuetylowego kwasu malo-

raturze 0°. Następnie pozwala się na wzrost temperatury do temperatury pokojowej, wytworzony kwas N-(5-nitro-6-chloro-4-pyrimidylo)-antranilowy wytrąca się przez domieszanie rozcieńczonego kwasu octowego (30 ml wody i 2 ml kwasu octowego lodowatego). Po krótkim mieszanii odsącza się go na nuczycielu i przemywa wodą i metanolem. Otrzymany związek topi się w temperaturze około 180° z rozkładem. Można go w celu oczyszczenia, jeśli to jest konieczne przekrystalizować z 30 części kwasu octowego lodowatego, przy czym przesączony klarowny roztwór rozcieńcza się jeszcze na ciepło około 20%-wym dodatkiem wody w celu zupełnego wytrącenia. Otrzymuje się produkt w postaci przeźroczystych jak szkło kryształów o żółtym zabarwieniu.

Przykład XI. 3,7 g 4, 5, 6-trójkloropirymidyny dodaje się w temperaturze pokojowej do roztworu złożonego z 2,75 g kwasu antranilowego w około 40 ml 0,5 n ługu sodowego (pH=7), po czym mieszaninę stale mieszając ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 65°. Następnie rozcieńcza się 50 ml wody i doprowadza przez dodanie 1 ml kwasu octowego lodowatego do wartości pH = 4. Następnie surowy produkt odsącza się na nuczycielu i dokładnie przemywa wodą i metanolem. W celu dalszego oczyszczenia rozpuszcza się go w 100 ml wody i 15 ml 2n ługu sodowego. Roztwór wytrząsa się eterem, oczyszcza węglem aktywnym, po czym produkt wytrąca się ponownie rozcieńczonym kwasem octowym przy pH = 4. Uzyskuje się 4,6 g kwasu N-/5,6-dwuchloro-4-pyrimidylo/-antranilowego. Otrzymana substancja jest bezbarwnym proszkiem. Topi się z rozkładem w temperaturze 240°, po uprzednim przekształceniu w podłużne słupki.

Przykład XII. Na 5,7 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylo/-antranilowego (przykład V) nalewa się 50 ml etanolu, po czym dodaje 5,7 g 33% etanolowego roztworu dwumetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się w naczyniu ciśnieniowym stale mieszając, w ciągu 8 godzin do temperatury 100°. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną miesza się z 100 ml wody do której dodano 5 ml kwasu octowego lodowatego. Po należytej homogenizacji wytrąconego osadu odsącza się go na nuczycielu, przemywa dużą ilością wody, a na koniec małą ilością metanolu po czym suszy. Następnie surowy produkt, jak to opisano w przykładzie VIII, oczyszcza się drogą rozpuszczenia, za pomocą ługu sodowego w metanolu i ponownego wytrącenia za pomocą kwasu octowego, w wyniku czego otrzymuje się żądany kwas N-/2-dwumetyloamino-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy w postaci włóknistych kryształów które topią się z rozkładem w temperaturze 212°. Otrzymany związek można przekrystalizować z octanu etylu lub alkoholu.

Przykład XIII. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XII otrzymuje się z 5,7 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylo/-antranilowego (przykład V) i z 3,1 g dwumetyloaminy w 50 ml etanolu, kwas N-/2-dwumetyloamino-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowy o temperaturze topnienia 192° (lekki rozkład).

Przykład XIV. Do roztworu złożonego

z 0,95 g sodu w 40 ml n-butanolu dodaje się w temperaturze pokojowej 5,0 g kwasu N-/6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowego (przykład I). Mieszaninę ogrzewa się, stale mieszając, powoli do wrzenia po czym utrzymuje w tym stanie w ciągu 7 godzin. Następnie rozcieńcza się 200 ml wody, zakwasza 25 ml 2n kwasu solnego, a uzyskany kwas N-/6-n-butoksy-4-pyrimidylo/-antranilowy odsącza się na nuczycielu i przemywa wodą oraz niewielką ilością metanolu. Otrzymany tym sposobem surowy produkt z wydajnością w przybliżeniu ilościową jest bardzo czysty. Po przekrystalizowaniu go z octanu etylu otrzymuje się produkt w postaci mikroskopijnych bezbarwnych igiełek, które topią się w temperaturze 169° (lekki rozkład).

Przykład XV. Roztwór 4,8 g kwasu N-/2-n-butyloamino-6-chloro-4-pyrimidylo/-antranilowego (przykład IX) w 16 ml 2n ługu sodowego oraz 25 ml etanolu poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej w obecności 0,85 g węgla platynowanego (5%) i 0,85 g węgla palladowanego (5%). Po pobraniu teoretycznej ilości wodoru, co następuje po około 30 minutach, odsącza się od katalizatora i przemywa alkoholem zawierającym ślady ługu sodowego. Następnie drogą zakwaszenia rozcieńczonym kwasem octowym do pH = 4 wytrąca się kwas N-/2-n-butylo-amino-4-pyrimidylo/-antranilowy. Związek ten jest niezwykle trudno rozpuszczalny w najczęściej używanych rozpuszczalnikach. W celu dalszego oczyszczenia rozpuszcza się go na przykład w 25 ml metanolu i 15 ml 2n ługu sodowego, po czym roztwór oczyszcza się węglem i przesącza przez celit. Do przeźroczystego jasnego przesączu dodaje się następnie 50 ml dwumetyloformamidu, po czym omawiany związek wytrąca się ponownie w temperaturze około 40° przez domieszanie 5 ml lodowatego kwasu octowego, rozpuszczonego w 30 ml dwumetyloformamidu, odsącza na nuczycielu i dokładnie przemywa metanolem. Drobnymi ziarnistymi kryształami przekształcają się przy próbie topnienia począwszy od około 240° przy równoczesnej sublimacji w szkliste blaszki, które topią się z rozkładem w temperaturze 287°.

Przykład XVI. 2,84 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylo/-antranilowego (przykład V) ogrzewa się, stale mieszając, w naczyniu ciśnieniowym ze szkła w ciągu 6 godzin do temperatury 100° z roztworem 0,7 g sodu w 40 ml metanolu. Do uzyskanego roztworu (pH około 6) dodaje się 200 ml wody i uwalnia w próżni od nadmiaru metanolu, po czym po oczyszczeniu roztworu węglem aktywnym, wytrąca się kwas N-/2,6-dwumetoksy-4-pyrimidylo/-antranilowy przez dodanie kwasu octowego i doprowadzenie środowiska do wartości pH = 4. Związek ten wydziela się początkowo w postaci żywicowatej, jednakże po pozostawieniu w łaźni z lodem utwardza się do produktu ziarnistego, z którego na drodze przekrystalizowania z rozcieńczonego alkoholu lub benzenu uzyskuje się biały proszek krystaliczny, który topi się w niezupełnie ostrych granicach w temperaturze 165°.

Przykład XVII. Do roztworu złożonego z 9 g 2-fenilo-4,6-dwuchloropirymidyny w 200 ml

nowego w obecności roztworu otrzymanego z 7,35 g sodu w 100 ml absolutnego metanolu — w ciągu pięciogodzinnego ogrzewania reagentów pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia i dwugodzinnego ogrzewania otrzymanej w ten sposób 2-benzyl-4,6-dwuoksy-pyrimidyny (temperatura topnienia 300°, rozkład) z 59 g tlenochlorku fosforu i z 11,7 g dwuetyloaniliny pod chłodnicą zwrotną.

Przykład V. Do roztworu złożonego z 92 g 2,4,6-tróchloropirymidyny w 200 ml 2-metoksyetanolu wkrapla się, stale mieszając, w temperaturze 25–30° w ciągu 30–40 minut roztwór złożony z 70 g kwasu antranilowego w 2n ługu sodowym o odczynie wykazującym pH = 7–8 przy czym roztwór reagujący lekko się oziębia. Następnie roztwór reakcyjny ogrzewa się stale mieszając, na łaźni olejowej. Na początku ogrzewania, po uzyskaniu temperatury około 40°, zapoczątkowuje się wydzielanie produktu kondensacji drogą zaszczepiania, w celu otrzymania go w postaci, nadającej się dobrze do sączenia. Po jednogodzinnym mieszaniu w temperaturze 60° masę reakcyjną pozostawia się do oziębienia, po czym dodaje się — w celu doprowadzenia procesu wydzielania się produktu kondensacji do końca — 500 ml wody zakwaszonej 10 ml kwasu octowego lodowatego, a następnie po upływie kilku godzin, w czasie których zostawia się masę reakcyjną w temperaturze około 10°, odsącza się produkt na nuczy, przemycza rozcieńczonym metanolem i suszy. Uzyskany kwas N-/2,6-dwuchloro-4-pirymidyl-/antranilowy ma postać proszku lekko zabarwionego. Jest on praktycznie czysty, spiekanie następuje w temperaturze około 173° (rozkład).

Przykład VI. Do mieszaniny składającej się z 14,2 g drobno sproszkowanego kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pirymidyl-/antranilowego (przykład V) i z 50 ml absolutnego metanolu wkrapla się stale mieszając w ciągu 45 minut 2,35 g sodu rozpuszczonego w 60 ml absolutnego metanolu, w temperaturze 25–30°. Następnie, stale mieszając, ogrzewa się mieszaninę reakcyjną powoli do temperatury wrzenia po czym ogrzewa ją dalej w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu rozcieńcza się roztwór 200 ml wody, klaruje węglem aktywnym, po czym wytrąca się produkt kondensacji przez dodanie 25 ml 2n kwasu solnego. Po odsączeniu osadu na nuczy i przemyciu go wodą z małą ilością metanolu otrzymuje się 13,5 g kwasu N-/2-metoksy-6-chloro-4-pirymidyl-/antranilowego. Otrzymana substancja wykazuje temperaturę rozkładu około 175°. Jeśli jest to konieczne można ją przekrystalizować z metanolu.

Przykład VII. Do mieszaniny złożonej z 5,7 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pirymidyl-/antranilowego i 20 ml absolutnego butanolu wkrapla się roztwór złożony z 0,95 g sodu w 30 ml absolutnego butanolu w temperaturze 25–30° w ciągu około 15 minut. Tworząca się początkowo zawiesina przechodzi łatwo do roztworu. Po 2,5 godzinnym mieszaniu w temperaturze 75° rozcieńcza się 100 ml wody, a uzyskany kwas N-/2-n-butoksy-6-chloro-4-pirymidyl-/antranilowy wytrąca się dodatkiem 10 ml 50% kwasu octowego. Po dłuż-

szym mieszaniu w temperaturze około 10° odsącza się na nuczy, a otrzymany z dobrą wydajnością produkt kondensacji przemycza się wodą i niewielką ilością metanolu. Produkt ten można, jak to opisano w przykładzie I oczyścić przez rozpuszczenie i powtórne wytrącenie, po czym można go przekrystalizować z benzenu w wyniku czego otrzymuje się go w postaci drobno krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 178°.

10 Przykład VIII. Do 11,4 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pirymidyl-/antranilowego (przykład V) zawieszonego w 80 ml absolutnego metanolu dodaje się 7,9 g 33% roztworu metyloaminy w metanolu po czym ogrzewa się w naczyniu ciśnieniowym, stale mieszając, w ciągu 8 godzin do temperatury 100°. 15 Po oziębieniu do temperatury 30° odsącza się żółtawą zawiesinę poreakcyjną na nuczy po czym przemycza wodą i metanolem. Po wysuszeniu uzyskuje się kwas N-/2-metyloamino-6-chloro-4-pirymidyl-/antranilowy w postaci jasno-beżowego mikrokryształicznego proszku. Topi się on z rozkładem w temperaturze około 225°. Jeśli to jest konieczne można go dalej oczyszczać w następujący sposób: kwas rozpuszcza się w temperaturze 25 40° w 60 ml metanolu z dodatkiem 1n ługu sodowego do uzyskania wartości pH = 10 po czym otrzymany roztwór oczyszcza się węglem aktywnym. W celu ponownego wytrącenia kwasu roztwór doprowadza się w temperaturze 50–60° do 30 pH = 5 za pomocą 50% kwasu octowego. Po dłuższym oziębianiu odsącza się osad na nuczy w temperaturze 10° i ponownie przemycza metanolem, wodą i metanolem.

Przykład IX. 14,2 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pirymidyl-/antranilowego (przykład V) ogrzewa się razem z roztworem złożonym z 7,6 g n-butyloaminy w 150 ml absolutnego etanolu w naczyniu ciśnieniowym stale mieszając, w ciągu 15 godzin do temperatury 110°. Po oziębieniu roztwór 40 rozcieńcza się 300 ml wody, doprowadza pH środowiska do wartości 10 2n ługiem sodowym, po czym roztwór zawierający węgiel aktywny sączy się przez celit, a następnie po ogrzaniu do temperatury 60° doprowadza kwasem octowym do wartości pH = 5, po czym po intensywnym mieszaniu 45 wydzielony w postaci drobno krystalicznej kwas N-/2-n-butyloamino-6-chloro-4-pirymidyl-/antranilowy odsącza się w tej temperaturze na nuczy i przemycza alkoholem, wodą i metanolem. Otrzymana 50 substancja jest trudno rozpuszczalna we wszystkich zwykle używanych rozpuszczalnikach i w przypadku gdy to jest konieczne oczyszcza się ją najlepiej przez rozpuszczenie i ponowne wytrącenie, jak to opisano w przykładzie VIII.

55 Temperatura topnienia około 214° (rozkład).

Przykład X. 5,8 g 4,6-dwuchloro-5-nitro-pirymidyny rozpuszcza się w temperaturze 30° w 30 ml 2-metoksyetanolu po czym po oziębieniu do temperatury 0° przy stałym mieszaniu większą 60 część wytrąca się ponownie w postaci dobrze wykształconych kryształów. Do tej zawiesiny wkrapla się w ciągu 35 minut w temperaturze 0–5° roztwór złożony z 4,1 g kwasu antranilowego w około 15 ml 2n ługu sodowego (pH = 8) po 65 czym miesza się dalej w ciągu 5 godzin w tempe-

2-metoksyetanolu ogrzanego do temperatury 75° wkrapla się, stale mieszając, roztwór złożony z 5,5 g kwasu antranilowego w 2 n ługu sodowym, nastawiony na pH = 8. Po ukończonym wkraplaniu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w celu doprowadzenia do końca procesu kondensacji w ciągu kilku godzin przy lekkim ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie jeszcze na ciepło dodaje się ostrożnie 100 ml wody zakwaszonej 5 ml kwasu octowego lodowatego, w wyniku czego wytrąca się krystaliczny kwas N-/2-fenilo-6-chloro-4-pyrimidylu/-antranilowy. Po oziębieniu do temperatury pokojowej odsącza się uzyskany związek na nuczcy, przemywa wodą i metanolem, po czym, jeśli to jest konieczne, oczyszcza się go dalej przez rozpuszczenie w temperaturze 60° w około 70-krotnej ilości alkoholu z węglem aktywnym, przesączenie roztworu i zainicjowanie krystalizacji przez dodatek kilku ml wody. Wytrąca się związek w postaci białej, mikrokryształicznej substancji o temperaturze topnienia 225° (rozkład).

Przykład XVIII. 5,7 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylu/-antranilowego (przykład V) ogrzewa się w ciągu 8 godzin do temperatury 100° z 3,8 g aniliny i 60 ml absolutnego etanolu. Po oziębieniu do temperatury pokojowej odsącza się gęstą zawiesinę prawie białego osadu na pompie, po czym przemywa go metanolem, wodą i ponownie metanolem. W celu dalszego oczyszczenia kwas N-/2-anilino-6-chloro-4-pyrimidylu/-antranilowy rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w około 50 ml metanolu i 15 ml 2n ługu sodowego, oczyszcza roztwór węglem aktywnym, podgrzewa do temperatury 50°, po czym wytrąca z niego produkt przez zakwaszenie 50%-owym kwasem octowym aż do uzyskania pH = 4,5. Uzyskuje się drobnokrystaliczny produkt o temperaturze topnienia 236° (rozkład).

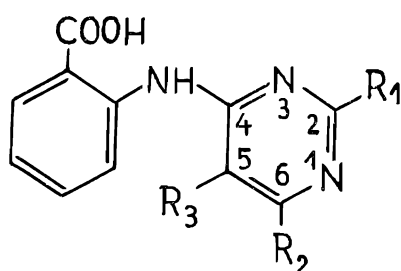
Przykład XIX. 5,7 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylu/-antranilowego (przykład V) ogrzewa się w naczyniu ciśnieniowym ze szkła w ciągu 15 godzin do temperatury 110° z 1,8 g etyloaminy i 40 ml absolutnego etanolu. Po oziębieniu uzyskany kwas N-/2-etyloamino-6-chloro-4-pyrimidylu/-antranilowy poddaje dalszym zabiegom i oczyszczaniu w zupełnie analogiczny sposób, jak to opisano w przykładzie VIII. Otrzymana substancja stanowi mikrokryształiczny prawie bez-

barwny proszek o temperaturze topnienia 217° (rozkład).

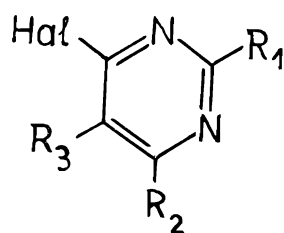
Przykład XX. 2,85 g kwasu N-/2,6-dwuchloro-4-pyrimidylu/-antranilowego (przykład V) ogrzewa się w ciągu 15 godzin do temperatury 100° z 1,8 g n-propyloaminy i 20 ml absolutnego etanolu. Po oziębieniu mniej więcej do temperatury pokojowej odczyn mieszaniny reakcyjnej nastawia się kwasem octowym na pH = 4,5, a uzyskany kwas N-/2-n-propyloamino-6-chloro-4-pyrimidylu/-antranilowy odsącza się na nuczcy i przemywa metanolem, wodą i znowu metanolem. Jeżeli jest to konieczne prowadzi się dalsze oczyszczanie produktu sposobem opisanym w przykładzie VIII, lub przez przekrystalizowanie z dwumetyloformamidu w następujący sposób: otrzymany związek rozpuszcza się w temperaturze 40° w około 20 częściach dwumetyloformamidu po czym z tego roztworu, oczyszczonego węglem aktywnym wytrąca się drobnokrystaliczny produkt za pomocą 30 części metanolu, w temperaturze 40°. Po oziębieniu w łaźni z lodem odsącza się kwas na nuczcy i przemywa metanolem. Temperatura topnienia 228° (rozkład).

Zastrzeżenie patentowe

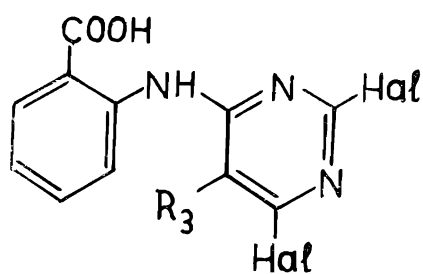
Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu antranilowego o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub halogenu, rodnik fenylo- 30 oznacza atom wodoru lub halogenu, rodnik fenylo-owy, fenyloalkilowy, lub niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, R₂ oznacza atom wodoru lub halogenu, lub niższy rodnik alkoksylowy, a R₃ oznacza atom wodoru albo halogenu lub grupę nitrową, jak również ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, 35 znamienny tym, że kwas antranilowy lub jego sól poddaje się kondensacji z pochodną pirymidyny o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom halogenu, korzystnie chloru lub bromu, a R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, z tym, że R₁ i/lub R₂ oznaczają atomy chlorowca, po czym w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R₁ i/lub R₂ oznaczają atomy halogenu — ewentualnie 45 podstawia się chlorowiec innym rodnikiem o budowie określonej wyżej dla podstawników R₁ i R₂ i otrzymany wolny kwas przeprowadza się ewentualnie w sól lub otrzymany kwas w postaci soli przeprowadza się ewentualnie w wolny kwas.



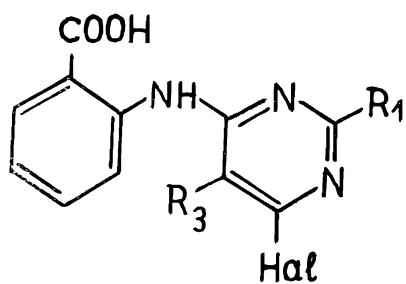
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4