

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49888

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.VII.1962 (P 104 024)

Pierwszeństwo: 21.VII.1961 Szwajcaria

Opublikowano: 13.IX.1965

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07

UKD

BIBLIOTEKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Joseph Kiss, Hans Spiegelberg

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania związków pirymidynowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków pirymidynowych o ogólnym wzorze 1, w którym X_1 oznacza wodór, grupę alkoksylową, hydroksylową lub chlorowic, a X_2 — grupę alkoksylową, hydroksylową lub chlorowic, przy czym przynajmniej jedna z reszt X_1 i X_2 oznacza grupę alkoksylową lub chlorowic.

Szczególnie interesujące są takie związki, w których X_1 i X_2 oznacza niższą grupę alkoksylową, zwłaszcza grupę metoksylową.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że poddaje się kondensacji alkoksyacetylamidynę z α — alkoksymetyleno- β -alkoksy-propionitrylem i otrzymaną 2,5-bis-(alkoksymetylo)-4-amino-pirymidynę ewentualnie poddaje następnie halogenolizie, po czym ewentualnie hydrolizie, alkoholizacji lub wodorolizacji, a otrzymaną pochodną pirymidynową ewentualnie przeprowadza w sól.

Stosowane jako substancje wyjściowe podstawione acetamidyny można otrzymać z odpowiednich alkoksy-acetonitryli przez traktowanie ich alkoholem w kwaśnym środowisku, a następnie amoniakiem. Synteza przebiega według schematu A przedstawionego na rysunku.

Alkoksyamidyny otrzymywane w postaci soli przeprowadza się w wolne zasady za pomocą środków zasadowych, takich jak wodne roztwory alkaliów, a zwłaszcza alkoholatów alkaliów, jak metylan sodowy lub potasowy, etylan sodowy lub potasowy, etylan sodowy lub potasowy, albo izopro-

2

pylan sodowy lub potasowy. Środek alkaliczny dodaje się korzystnie w ilości nieco mniejszej od stechiometrycznej przy nadmiarze alkoholu. Alkaliczny roztwór zasady, otrzymany po jej uwolnieniu, ogrzewa się w celu jej kondensacji z podstawionym propionitrylem korzystnie do wyższych temperatur, mniej więcej od 50° do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym do reakcji wprowadza się celowo mniej więcej molarne ilości obydwu reagentów.

Kondensacja przebiega korzystnie w obecności polarne lub niepolarnego rozpuszczalnika, najkorzystniej w obecności alkoholu etylowego lub izopropylowego. Obecność rozpuszczalnika nie jest jednak niezbędna do przeprowadzenia reakcji.

Przerób mieszaniny reakcyjnej można prowadzić w znany w zasadzie sposób. Nieprzereagowane substancje wyjściowe i produkty uboczne można oddzielać przez traktowanie mieszaniny reakcyjnej ciepłymi roztworami wodnymi alkaliów i ekstrakcję pożądanego produktu reakcji za pomocą nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorku metylenu. Dalsze oczyszczanie można prowadzić przez destylację oraz przekrystalizowanie z mieszaniny estru octowego i eteru naftowego i tym podobnych rozpuszczalników.

Jak już wyżej wspomniano można otrzymany produkt kondensacji poddać halogenolizie, przy czym otrzymuje się 2-alkoksymetylo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidyny. Te ostatnie można

przez wodorolizę przekształcić w odpowiednie pochodne 5-metylowe, przez hydrolizę — w odpowiednie pochodne 5-hydroksymetylowe, a przez alkoholizę — w odpowiednie pochodne 5-alkoksymetylowe.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, jak również produkty ich przemiany, są substancjami wyjściowymi do wytwarzania heterocyklicznie podstawionych 4-aminopirymidyn, działających kókcydiostatycznie.

Przykład I. Do roztworu 50,0 g metoksyacetonytrylu w 41 ml absolutnego alkoholu etylowego wprowadza się strumień suchego chlorowodoru aż do początku krystalizacji. Wytrącający się chlorowodorek metoksyacetaminoetyloeteru przemywa się po odsączeniu alkoholem aż do uwolnienia od kwasu solnego. Śnieżnobiały krystaliczny proszek topnieje w temperaturze 110 °C z rozkładem. 60,0 g tego produktu przenosi się do 800 ml absolutnego alkoholu etylowego, który zawiera 45 g suchego amoniaku. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym substancja przechodzi stopniowo do roztworu. Po zapieszczeniu rozpuszczalnika w temperaturze 40 °C pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 100 ml destylację przerywa się. Wytrącony chlorek amonu oddziela się i zagęszcza mieszaninę reakcyjną do suchości w wyżej podanych warunkach. Wytrącający się oleisty chlorowodorek metoksyacetamidyny krystalizuje się w temperaturze — 10 °C z mieszaniny octanu etylowego i alkoholu izopropylowego (1:1). Białe higroskopijne kryształy po wysuszeniu w próżni topnieją w temperaturze 65 °C.

W ciągu 15 minut wprowadza się kolejno do roztworu 8,0 g metalicznego sodu w 300 ml bezwodnego alkoholu izopropylowego, 46,0 g chlorowodoru metoksyacetamidyny i w końcu 43,8 g α-metoksy-metyleno-β-metoksypropionitrylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 2,5 godziny pod chłodnicą zwrotną i oddziela wytrącającą się przy ochłodzeniu sól kuchenną. Przesącz zagęszcza się w temperaturze łaźni 40 °C pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony krystaliczny produkt rozpuszcza się w 175 ml wody i następnie po dodaniu 45,5 ml 33%-owego ługu sodowego roztwór ogrzewa do wrzenia w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór ekstrahuje się następnie dokładnie chlorkiem metylenu. Wyciąg wysuszony siarczanem sodowym odparowuje się, krystaliczną pozostałość oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

2,5-bis-(metoksymetylo)-4-aminopirymidyna wrze w temperaturze 140 °C/0,4 mm Hg. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny octanu etylowego i eteru naftowego tworzy bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 86—88 °C.

Przykład II. Do ogrzanej na łaźni olejowej do temperatury 100 °C mieszaniny 50,0 g 2,5-bis-(metoksymetylo)-4-aminopirymidyny w 250 ml alkoholu n-butyloвого wprowadza się suchy chlorowódor. Po około 2 godzinach rozpoczynają się wytrącać białe kryształy. Po upływie 4—5 godzin cała mieszanina reakcyjna krystalizuje. Następnie przerywa się ogrzewanie i w ciągu dalszych 4—8

godzin wprowadza się gazowy chlorowódor. Po zarobieniu z 250 ml eteru odsącza się wytrącone kryształy, przemywa kolejno 100 ml alkoholu izopropylowego i 100 ml eteru. Czysty chlorowodorek 2-metoksymetylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny tworzy śnieżnobiałe kryształy o temperaturze topnienia 201—202 °C (rozkład).

Wydajność można podwyższyć, jeżeli do ługu macierzystego wprowadza się gazowy chlorowódor i wytrącony związek pirymidynowy wydziela w analogiczny sposób.

Przykład III. Roztwór 4,5 g chlorowodoru 2-metoksymetylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny w 50 ml wody uwodarnia się w obecności katalizatora palladowego na węglu. Po pochłonięciu w ciągu godziny, przewidzianej teoretycznie ilości wodoru, odsącza się katalizator i przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony krystaliczny produkt reakcji przekrystalizowuje się następnie z mieszaniny alkoholu etylowego i octanu etylowego. Dla wydzielenia wolnej zasady, rozpuszczony w małej ilości wody chlorowodorek traktuje się wodorotlenkiem sodowym, aż do silnie alkalicznej reakcji i ekstrahuje uwolnioną zasadę chlorkiem metylenu. Wyciąg wysuszony siarczanem sodowym odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. 2-metoksymetylo-4-amino-5-metylopirymidyna topnieje w temperaturze 124—125 °C.

Przykład IV. 5,0 chlorowodoru 2-metoksymetylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny ogrzewa się w ciągu 5 godzin w 10 ml wody na łaźni parowej, ochłodzony roztwór alkalizuje się silnie i ekstrahuje wolną zasadę chlorkiem metylenu. Następnie odparowuje się wysuszony siarczanem sodowym chlorek metylenu i pozostałą zasadę przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje się długie, białe igły o temperaturze topnienia 128—130 °C.

Przykład V. Roztwór 2,0 g metoksymetylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną w 40 ml absolutnego alkoholu etylowego, rozpuszczalnik oddziela się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość roztwarza w wodzie. Silnie zalkalizowany stężonym ługiem sodowym wodny roztwór ekstrahuje się dokładnie chlorkiem metylenu. Następnie odparowuje się wysuszony siarczanem sodowym wyciąg do suchości. Pozostałość oczyszcza się przez destylację. 2-metoksymetylo-4-amino-5-etoksymetylopirymidyna wrze w temperaturze 180 °C/0,3 mm Hg. Przekrystalizowana z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego zasada topnieje w temperaturze 63—65 °C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące dalsze związki 5-alkoksymetylopirymidyny:

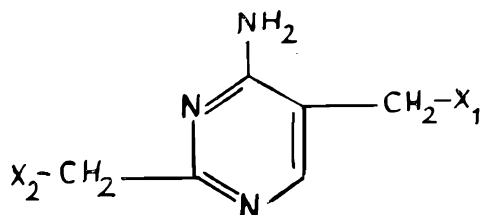
- 2-metoksymetylo-4-amino-5-izopropylometylopirymidynę, temperatura topnienia 69—70 °C.
- 2-metoksymetylo-4-amino-5-n-propoksymetylopirymidynę, temperatura topnienia 47—48 °C.

Zastrzeżenia patentowe

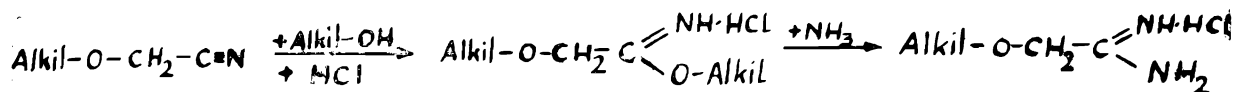
1. Sposób wytwarzania nowych związków pirymidynowych o ogólnym wzorze 1, w którym X₁ oznacza wodór, grupę alkoksylową, hydroksy-

lową lub chlorowiec, a X_2 — grupę alkoksylową, hydroksylową lub chlorowiec, przy czym co najmniej jedna z reszt X_1 i X_2 oznacza grupę alkoksylową lub chlorowiec, **znamienny tym**, że alkoksyamidynę poddaje się reakcji z α -alkoksy-metyleno- β -alkoksy-propionitrylem i otrzymaną

5 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się kondensacji metoksyacetamidynę z α -metoksy-metyleno- β -metoksypropionitrylem.



Wzór 1



Schemat A