

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.I.1963 (P 105 144)

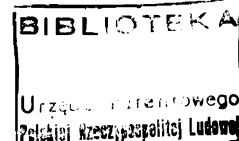
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.XII.1964

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 5142

UKD



Twórca wynalazku: mgr inż. Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wolną grupę aminową, jednopodstawioną grupę aminową, dwupodstawioną grupę aminową, pierścień heterocykliczny zawierający azot połączony z cząsteczką pirymidyny poprzez atom azotu lub podstawioną resztę guanidynową bądź hydrazynową.

Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu terapeutycznym.

Według wynalazku wyżej wymienione związki, w których R_1 i R_2 są jednakowe otrzymuje się wkraplając do 2, 4, 6-trójkloropirymidyny rozpuszczonej w rozpuszczalniku obojętnym jak np. w etanolu, dioksanie, benzenie, ksylenie, dwumetyloformamidzie roztwór amoniaku, aminy jednopodstawionej lub aminy dwupodstawionej w rozpuszczalniku obojętnym, w podwyższonej temperaturze zwłaszcza około 60°.

Wyżej wymienione związki w których R_1 i R_2 są różne, otrzymuje się działając na otrzymywane w znany sposób 2-alkiloamino-4,6-dwuchloropirymidyny lub 4-alkiloamino-2,6-dwuchloropirymidyny rozpuszczone w rozpuszczalniku obojętnym jak np. wyżej podany roztworem amoniaku, aminy jednopodstawionej lub aminy dwupodstawionej w rozpuszczalniku obojętnym w podwyższonej temperaturze zwłaszcza do około 60°.

2

W obu przypadkach reakcja może zachodzić wobec nadmiaru aminowych składników reakcyjnych lub wobec trzeciorzędowych amin użytych jako czynniki wiążące chlorowódor.

5 Jako przykład amin odpowiednich do reakcji z 2,4,6-trójkloropirymidyną, 2-alkiloamino-4,6-chloropirymidyną i 4-alkiloamino-2,6-dwuchloropirymidyną mających na celu otrzymanie związków o wzorze przedstawionym na rysunku można wymienić między innymi następujące: amoniak, metyloamina, dwumetyloamina, dwuetyloamina, etyloamina, etanoloamina, izopropylamina, N-metyloanilina, N-etyloanilina, morfolina, piperidyna, N-metylopiperazyna.

15 Związki otrzymane według wynalazku mają następujące temperatury topnienia:

2,4-dwupiperidyno-6-chloropirymidyna	115—116°
2,4-dwumorfolino-6-chloropiridyna	140—141°
2,4-dwuetyloamino-6-chloropiridyna	153—154°
20 2,4-bis-(dwuetyloamino)-6-chloropiridyna	46—47°
2,4-bis-(dwumetyloamino)-6-chloropiridyna	45—46°
2-amino-4-morfolino-6-chloropiridyna	212—213°
2-amino-4-dwumetyloamino-6-chloropiridyna	162—163°

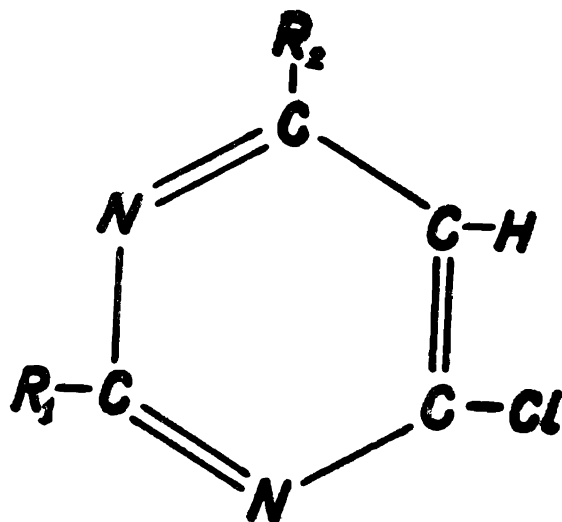
25 Przykład I. 2,4-dwupiperidyno-6-chloropirymidyna. Do roztworu 73,6 g (0,4 mola) 2,4,6-trójkloropirymidyny w 400 ml bezwodnego etanolu, wkrapla się w ciągu 1,5 godzin roztwór 136 g (0,8 mola) piperidyny w 400 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60° i w tej tempera-

turze utrzymuje się w ciągu 2 godzin. Następnie ochładza się, odsącza krystaliczny produkt, przemycwa wodą, suszy i krystalizuje z metanolu. Wydajność 70 g (63% wydajności teoretycznej). Do analizy związek kilkakrotnie przekrystalizowano z metanolu, otrzymano błyszczący krystaliczny proszek (blaszka) o temperaturze 115—116°.

Przykład II. 2-amino-4-morfolino-6-chloropirymidyna. Do roztworu 65,6 (0,4 mola) 2-amino-4,6-dwuchloropirymidyny w 400 ml bezwodnego metanolu wkrapla się w ciągu 1,5 godziny roztwór 70 g (0,8 mola) morfoliny w 400 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60° i w tej temperaturze utrzymuje w ciągu 2 godzin. Następnie ochładza się, odsącza krystaliczny produkt, przemycwa wodą i suszy. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 75 g krystalicznego związku, o temperaturze topnienia 212—113°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o wzorze przedstawionym na rysunku,



w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wolną grupę aminową, jednopodstawioną grupę aminową, dwupodstawioną grupę aminową, pierścień heterocykliczny zawierający azot połączony z cząsteczką pirymidyny poprzez atom azotu lub podstawioną resztę guanidynową bądź hydrazynową **znamienny tym**, że 2-4-6-trójkloropirymidynę lub 2-alkiloamino-4,6-dwuchloropirymidynę lub 4-alkiloamino-2,6-dwuchloropirymidynę rozpuszcza się w rozpuszczalniku obojętnym i działa roztworem amoniaku, aminy jednopodstawionej, aminy dwupodstawionej lub związku heterocyklicznego zawierającego atom azotu w pierścieniu, w rozpuszczalniku obojętnym, w podwyższonej temperaturze zwłaszcza około 60°.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności amin trzeciorzędowych jako czynników wiążących chlorowodór.