

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56624

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.III.1967 (P 119 586)

Pierwszeństwo: 21.III.1966 Szwajcaria

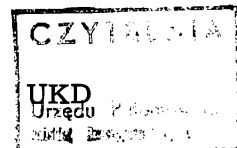
Opublikowano: 30.I.1969

Kl. 12 p. 7/01

MKP

C 07 d

54/44



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfaniloamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfaniloamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chloru, niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy lub alkilotio, R_2 oznacza wodór, atom chloru, niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy lub alkilotio albo grupę cyklopropylową, a R_3 oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo grupę cyklopropylową, przy czym jeden z symboli R_2 i R_3 oznacza grupę cyklopropylową, oraz ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami. Stwierdzono, że związki te posiadają doskonałe działanie przeciwbakteryjne i dzięki tej właściwości nadają się do leczenia chorób zakaźnych.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 , R_2 i R_3 jako niższe rodniki alkilowe stanowi rodnik metylowy, etylowy, propylowy i izopropylowy, a jako niższe rodniki alkoksylowe stanowi rodnik metoksylowy lub etoksylowy. Dalej R_1 i R_2 jako niższe grupy alkilotio stanowią grupę metylotio lub etylotio.

W celu wytworzenia tych nowych związków o wzorze 1, związek o wzorze ogólnym 2, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, w których to wzorach X oznacza grupę aminową lub grupę zawierającą azot i dającą się przeprowadzić w grupę aminową, jeden z symboli A_1 i A_2 oznacza grupę iminową ($-NH-$), a drugi wiązanie bezpośrednie, Y i Z oznaczają zdolne do reakcji rodniki, da-

2

jące się razem odszczepić, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane dla wzoru 1, przy czym otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają znaczenie podane dla wzoru 1, grupę X w produkcie reakcji ewentualnie przeprowadza się w wolną grupę aminową i produkt reakcji zawierający atomy chloru jako rodniki R_1 i ewentualnie R_2 , ewentualnie poddaje się reakcji ze związkiem metalicznym niższego alkanolu lub alkanotolu lub redukuje w celu usunięcia atomu chloru R_1 lub R_2 , albo atomów chloru R_1 i R_2 produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się z nieorganiczną lub organiczną zasadą w sól.

Jeżeli A_1 oznacza grupę iminową, a A_2 wiązanie bezpośrednie, to Y stanowi kation jednowartościowy, zwłaszcza jon metalu alkalicznego lub normalny równoważnik kationu wielowartościowego, a Z oznacza atom chloru, dalej rodnik cyanoaminowy lub nitroaminowy, lub niższy rodnik alkilosulfonylowy o ile R_1 i ewentualnie R_2 nie stanowią grupy alkilotio. Jeżeli zaś A_1 oznacza bezpośrednie wiązanie, a A_2 grupę iminową, to Y jest atomem chloru lub rodnikiem acyloksylowym, na przykład rodnikiem o wzorze ogólnym 4 b, a Z stanowi atom wodoru, przy czym X w tym przypadku korzystnie nie jest wolną grupą aminową.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 2, ze związkami o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid, acetamid, N,N-dwumetyloaceta-

mid lub sulfotlenek metylu, stosując ogrzewanie. Jeżeli jako wydzielony związek Y-Z miałby powstać kwas, to reakcji dokonuje się w obecności środka wiążącego kwas, na przykład pirydyny lub trójmetyloaminy w chlorku metylenu. Dalej wolne kwasy sulfonowe (A_1 wiązanie bezpośrednie, $Y = OH$) można poddać reakcji z pochodnymi 2-acetamido-pirymidyny ($A_2 = NH$, $Z = CH_3 - CO$), na przykład w niższym alkanolu.

W razie potrzeby następne przeprowadzenie grupy X w produkcie reakcyjnym o wzorze ogólnym 4, w wolną grupę aminową odbywa się zależnie od rodzaju tej grupy przez hydrolizę lub redukcję. Rodnikami X dającymi się przeprowadzić w grupę aminową na drodze hydrolizy są na przykład rodniki acyloaminowe, jak rodnik acetamidowy, lub niższe rodniki alkoksycarbonylo-aminowe, albo podstawione rodniki metylenoaminowe, jak rodnik benzylienoaminowy lub p-dwumetyloaminobenzylienoaminowy. Hydroliza odpowiednich związków o wzorze ogólnym 4 w celu uwolnienia grupy aminowej może odbywać się w kwaśnym środowisku, przez ogrzewanie w rozcieńczonym roztworze metanolem kwasu solnego, lub w warunkach alkalicznych, na przykład za pomocą $1n - 2n$ roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze $20 - 100^\circ$.

Jako rodniki dające się przeprowadzić drogą redukcji w grupę aminową wchodzi w rachubę grupa nitrowa lub podstawione rodniki azowe, jak rodnik fenyloazowy lub p-dwumetyloaminofenyloazowy, dalej rodnik benzyloksycarbonyloaminowy i rodnik benzylienoaminowy. Redukcję tych dających się zredukować lub redukcyjnie rozszcześcić grup można prowadzić na ogół na drodze katalitycznej, na przykład za pomocą wodoru w obecności niklu Raney'a, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, aczkolwiek wchodzi w rachubę także niekatalityczne sposoby, jak redukcja grup nitrowych, a także azowych za pomocą żelaza w kwasie octowym lub solnym.

Rodnikiem dającym się zredukować do grupy aminowej jest również taki rodnik nitrylowy, który jest związany jedną ze swych trzech wartościowości $N \equiv$ z pierścieniem benzenowym. W przypadku tym wzór ogólny 2 stanowi rodnik dwuwartościowy o wzorze 2a, który z powstaniem centralnej grupy azowej związany jest z takim samym rodnikiem na pochodną kwasu azobenzenu-4,4' -dwusulfonowego, którą poddaje się reakcji z 2 cząsteczkami pochodnej pirymidyny o wzorze ogólnym 3.

Reakcje związków o wzorze ogólnym 4, w których R_1 i ewentualnie R_2 oznaczają atomy chloru, ze związkami metali, zwłaszcza metali alkalicznych, na przykład ze związkami sodowymi niższych alkanoli przebiegają najprościej w odnośnych alkanolach jako rozpuszczalniku, przy ogrzewaniu na przykład do temperatury wrzenia lub w temperaturze podwyższej w zamkniętym naczyniu.

Dalej jako rozpuszczalniki wchodzi w rachubę także sulfotlenek metylu lub dwumetyloformamid. Te same rozpuszczalniki i te same temperatury odpowiednie są również dla reakcji związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i ewentualnie R_2 oznaczają atomy chloru, z alkilomerkaptydami, zwłaszcza z alkilomerkaptydami metali alkalicz-

nych. Redukcyjne usuwanie atomu chloru R_1 i ewentualnie R_2 odbywa się na przykład przez katalityczne uwodornienie w obecności zasady. Na przykład jako katalizator stosuje się pallad na siarczanie baru, a jako środowisko reakcyjne — wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Związki o wzorze ogólnym 4, biorące udział w wyżej wymienionych reakcjach, mogą stanowić bezpośrednie produkty głównej reakcji, albo można je z nich otrzymać przez przeprowadzenie grupy X w wolną grupę aminową. Zastąpienie atomu chloru R_1 i ewentualnie R_2 wodorem może nastąpić ewentualnie w podobnym procesie jak redukcja odpowiedniej grupy X, na przykład grupy nitrowej.

Do wytwarzania pierwszej grupy substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3, w którym A_2 oznacza wiązanie bezpośrednie, Z oznacza niższą grupę alkilosulfonylową lub atom chloru, R_1 i R_2 oznaczają atomy chloru, grupy alkoksylowe lub alkilotio, a R_3 stanowi grupę cyklopropyloową, wychodzi się na przykład z estrów alkilowych kwasu cyklopropylomalonalowego, zwłaszcza z estru etylowego (por. L. J. Smith i inni, J. Org. Chem. 15, 74 (1950) i wymienione estry kondensuje się z tiomocznikiem do 2-merkaptio-5-cyklopropylo-4,6-piryminodiolu, który metyluje się na przykład siarczanem metylu w obecności środka wiążącego kwas do 2-metylotio-5-cyklopropylo-4,6-piryminodiolu, który również można otrzymać w jednym stopniu przez kondensację wspomnianego malonianu etylu z S-metyloizotiomocznikiem.

Następnie w otrzymanym pirymidynodiolu przez traktowanie nieorganicznym chlorkiem kwasowym, takim jak tlenochlorek fosforu, w obecności trzeciorzędowej organicznej zasady, takiej jak N,N-dwuetyloanilina, grupy wodorotlenkowe zastępuje się chlorem i o ile to pożądane, otrzymaną 2-metylotio-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloropiryminę poddaje reakcji ze związkiem metalicznym niższego alkanolu, otrzymując 2-metylotio-5-cyklopropylo-4,6-dwualkoksypiryminę. Z wymienionych 2-metylotio- związków otrzymuje się z środkiem utleniającym na przykład kwasem nadoctowym, odpowiednio 2-metylosulfonylo-5-cyklopropylopirymidyny, to jest 2-metylosulfonylo-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloro- i 2-metylosulfonylo-5-cyklopropylo-4,6-dwualkoksypiryminę.

Można także wspomniany 2-metylotio-5-cyklopropylo-4,6-piryminodiol, przez ogrzewanie do wrzenia z 10% wodnym kwasem chlorooctowym albo ze stężonym kwasem solnym przeprowadzić w 5-cyklopropylo-2,4,6-piryminotriol (kwas 5-cyklopropylobarbiturowy) i ten ostatni przez potraktowanie nieorganicznym chlorkiem kwasowym, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, na przykład tlenochlorkiem fosforu i N,N-dwuetyloaniliną przeprowadzić w 2,4,6-trójkloro-5-cyklopropylopirymidynę.

Tę już jako związek odpowiadający ogólnemu wzorowi 3 można stosować bezpośrednio jako substancję wyjściową, o ile tylko można się pogodzić z jednoczesnym powstaniem izomeru N¹-(2,6-dwuchloro-5-cyklopropylo-4-piryminylo) -sulfanilamidu. Dalej można otrzymywać związki dające się zastosować bezpośrednio jako substancje wyjściowe,

jeżeli na przykład wspomnianą trójchloropirymidynę z niższym alkilomerkaptanem, w obecności niższego alkoholanu sodowego przeprowadza się w 2,4-dwuchloro- 5-cyklopropylo- 6-alkilotiopirymidynę. Z pirymidyny tej w reakcji według wynalazku powstają N¹-(4-chloro- 5-cyklopropylo-6-alkilotio-2-pirymidynylo) -sulfaniloamidy.

Dla wytwarzania drugiej grupy substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3, w którym A₂ oznacza wiązanie bezpośrednie, Z oznacza atom chloru lub niższą grupę alkilosulfonylową, R₁ oznacza atom chloru lub niższą grupę alkoksylową albo alkilotio, R₂ oznacza grupę cyklopropylową, a R₃ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, wychodzi się na przykład ze znanych estrów kwasu β-keto-cyklopropanowego, zwłaszcza estru etylowego lub metylowego lub z odpowiednich estrów alkilowych kwasu α-alkilo- β-keto- lub α-alkoksy-β-keto-cyklopropanopropionowego i wymienione estry kondensuje z tiomocznikiem do 2-merkaptio-6-cyklopropylo-, 2-merkaptio- 5-alkilo- 6-cyklopropylo- lub 2-merkaptio- 5-alkoksy- 6-cyklopropylo-4-pirymidynolu.

Jeżeli zamiast tiomocznika jako składnik kondensacji stosuje się S-alkilotiomocznik, to zamiast wymienionych 2-merkaptio- 4-pirymidynoli otrzymuje się odpowiednie 2-alkilotio- 4-pirymidynole. Te produkty pośrednie można analogicznie jak przy wytwarzaniu pierwszej grupy substancji wyjściowych, przekształcić w 2-alkilosulfonylopirymidyny lub 2-alkilotiopirymidyny i przeprowadzić przez 2-pirymidynole w 2-chloropirymidyny. Dalej można analogicznie, grupy wodorotlenowe w pozycji 4 przeprowadzić w grupy chloru lub alkoksylowe. Otrzymuje się więc na przykład następujące substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3: 2-metylosulfonylo- 4-chloro- 6-cyklopropylo-, 2-metylosulfonylo- 4-metoksy- 6-cyklopropylo-, 2,4-dwuchloro-6-cyklopropylo-pirymidyny i ich niższe pochodne 5-alkilowe- lub 5-alkoksylowe oraz odpowiednie dalsze 2-alkilosulfonylopirymidyny.

Wymienione jako składniki kondensacji, estry alkilowe kwasu α-alkilo- β-keto-cyklopropanopropionowego otrzymuje się, na przykład z estrów alkilowych kwasu α-alkilo- β-keto-cyklopropanopropionowego i jodków alkili w obecności niższego alkoholanu sodowego, a odpowiednie estry alkilowe kwasu α-alkoksy- β-keto-cyklopropanopropionowego z estrów alkilowych kwasu α-dwuazo-β-keto-cyklopropanopropionowego i niższego alkanolu w obecności miedzi i związku kompleksowego eteru i trójfluorku boru.

Dla wytwarzania trzeciej grupy substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3, w którym A₂ oznacza wiązanie bezpośrednie, Z oznacza niższą grupę alkilosulfonylową albo atom chloru, R₁, R₂ i R₃ oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe, a jeden z symboli R₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową, kondensuje się na przykład związek dwuketo związku o wzorze ogólnym 6 lub acetal, eter enolu, enaminę albo ketal takiego związku w obecności alkalicznego lub kwaśnego środka kondensacji, z tiomocznikiem lub S-alkiloizotiomocznikami.

Otrzymywane z S-alkiloizotiomocznikami, ewentualnie alkilowane 2-alkilotio- 5-cyklopropylo- lub

2-alkilotio- 6-cyklopropylo-pirymidyny można utlenić na przykład za pomocą kwasu nadoctowego, bezpośrednio do odpowiednich 2-alkilosulfonylopirymidyn o wzorze ogólnym 3. Odpowiednie produkty kondensacji z tiomocznika, to jest ewentualnie alkilowane 2-merkaptio- 5-cyklopropylo- lub 2-merkaptio- 6-cyklopropylo-pirymidyny przeprowadza się na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z 10% wodnym kwasem chlorooctowym lub z stężonym kwasem solnym w odpowiednie 2-pirymidynole, a te produkty pośrednie poddaje się następnie reakcji z nieorganicznymi chlorkami kwasowymi w obecności trzeciorzędowej organicznej zasady, na przykład z tlenochlorkiem fosforu i N,N-dwuetyloaminią otrzymując odpowiednie, ewentualnie alkilowane 2-chloropirymidyny, odpowiadające ogólnemu wzorowi 3, na przykład 2-chloro-5-cyklopropylo- lub 2-chloro- 6-cyklopropylopirymidyny, a także ich niższe 4- i ewentualnie 6- albo 4-i ewentualnie 5-alkilo- albo dwualkilopochodne.

Wyżej wymienione 2-merkaptopirymidyny można także alkilować, to jest poddać reakcji w obecności środka wiążącego kwas, z niższymi siarczanami alkili lub chlorkami alkili, po czym otrzymane 2-alkilotio-związki utlenia się jak wyżej podano do związków 2-alkilosulfonylowych. Przykładami takich związków o wzorze ogólnym 3 są 2-metylosulfonylo- 5-cyklopropylo-, i 2-metylosulfonylo- 6-cyklopropylopirymidyna, a także ich niższe 4- i ewentualnie 6-, albo 4- i ewentualnie 5-alkilo- albo dwualkilopochodne.

Czwartą grupę substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3, w którym A₂ oznacza grupę iminową, Z oznacza wodór, a R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie podane dla wzoru 1, otrzymuje się na przykład ze związków 2-alkilosulfonylowych pierwszych trzech grup, jeżeli poddać je reakcji z amoniakiem. Jednakże można otrzymać je także w inny sposób, przez reakcję guanidyny z estrami alkilowymi kwasu cyklopropylomalonowego, kwasu β-keto-cyklopropanopropionowego, kwasów α-alkilo-β-keto-cyklopropanopropionowych lub kwasów α-alkoksy-β-keto-cyklopropanopropionowych, po czym produkty reakcji 2-amino-5-cyklopropylo-4,6-pirymidynoli, 2-amino- 6-cyklopropylo-4-pirymidynoli, lub 2-amino- 5-alkilo- 6-cyklopropylo- 4-pirymidynole lub 2-amino-5-alkoksy- 6-cyklopropylo- 4-pirymidynole przeprowadza się za pomocą tlenochlorku fosforu w 2-amino- 5-cyklopropylo-4,6-dwuchloropirymidynę, 2-amino- 4-chloro-6-cyklopropylopirymidynę, 2-amino- 4-chloro-5-alkilo-6-cyklopropylopirymidynę lub w 2-amino- 4-chloro- 5-alkoksy- 6-cyklopropylopirymidynę. Z tych podstawionych chloropirymidyn można ponownie otrzymać z sodem i niższym alkanolem lub alkanotiolem, odpowiednie niższe alkoksy- lub alkilotiopirymidyny.

Dalej otrzymane podstawione 2-aminopirymidyny można za pomocą kwasu azotowego przeprowadzić w odpowiednie 2-nitroaminopirymidyny, które stanowią piątą grupę substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3.

Przedstawicielem szóstej grupy substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 3, jest podstawiona 2-cyanoaminopirymidyna, którą otrzymuje się na

przykład przez reakcję dwucyjanodwuamidu z 1-cyklopropylo-1,3-butanodionem z powstaniem 2-cyanoamino-4-metylo- 6-cyklopropylopirymidyny. Dalsze związki tego rodzaju można otrzymywać w analogiczny sposób.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związek o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane dla wzoru 2, ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_2 oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo grupę cyklopropyloową, a R_3 ma znaczenie podane dla wzoru 1, przy czym jeden z symboli R_2 i R_3 oznacza grupę cyklopropyloową, albo z acetalem, eterem enolu, enaminą lub ketalem takiego związku, w obecności alkalicznego lub kwaśnego środka kondensującego, otrzymując związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1' oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_2' oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub cyklopropyloową, R_3 ma znaczenie podane dla wzoru 1, a X ma znaczenie podane dla wzoru 2, przy czym jeden z symboli R_2' i R_3 stanowi grupę cyklopropyloową i w razie potrzeby podstawnik X w produkcji reakcji o wzorze ogólnym 7 przeprowadza się w wolną grupę aminową i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się z nieorganiczną lub organiczną zasadą w sól.

Kondensacja związków β -dwuketo o wzorze ogólnym 6 lub ich pochodnych, ze związkami o wzorze ogólnym 5, odbywa się na przykład za pomocą alkoholów metali alkalicznych, na przykład metanolu sodowego lub etanolu sodowego w odpowiednich niższych alkanolach jako rozpuszczalniku, przy ogrzewaniu na przykład w temperaturze wrzenia alkanolu. Powstają przy tym pośrednio związki metali alkalicznych ze związkami β -dwuketo. Kondensacja z dwuketonami może odbywać się także w lodowatym kwasie octowym lub w alkanolowym roztworze kwasu solnego.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 6, wchodzi w rachubę pochodne aldehydu β -keto-cyklopropanopropionowego, na przykład enaminy, jak 1-cyklopropylo- 3-dwumetyloamino-propen-2-on-1 i β -dwuketony, jak 1-cyklopropylobutanodion-1, 3,1-cyklopropylopentadion-1,3 lub 1-cyklopropyloheksanodion-1,3. Te β -dwuketony można otrzymać na przykład z cyklopropylometylo-ketonu i niższych estrów alkilowych kwasu alkanokarboksylowego w obecności środka kondensującego jak wodorek sodowy. Dalej można je otrzymywać sposobem dwustopniowym, jeżeli związki sodowe lub magnezowe odpowiednich estrów alkilowych kwasu alkanooctowego skondensuje się z chlorem cyklopropanokarbonylu do estrów alkilowych kwasu dwuacylooctowego i otrzymane związki w wodnym lub wodno-organicznym środowisku hydrolizuje i odkarboksyluje. Wymienioną enaminę, 1-cyklopropylo-3-dwumetyloamino-propen-2-on-1 można wytwarzać z cyklopropylometyloketonu i bis-dwumetyloaminometoksymetanu w etanolu.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 5 nadaje się zwłaszcza wolna sulfaguanidyna (N^1 -guanylosulfanilamid), ale można stosować również związki, które jako rodnik X zawierają jedną z wy-

mienionych wyżej grup dających się przeprowadzić drogą hydrolizy lub hydrogenolizy w grupę aminową, zwłaszcza związki występujące przy wytwarzaniu sulfaguanidyny jako produkty pośrednie.

Według drugiej odmiany sposobu, według wynalazku, związek o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane dla wzoru 2, z niższym estrem alkilowym kwasu β -keto-karboksylowego o wzorze ogólnym 8, w którym R_2' oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub cyklopropyloową, a R_3 ma znaczenie podane dla wzoru 1, przy czym jeden z symboli R_2' i R_3 oznacza grupę cyklopropyloową, albo z niższym estrem dwualkilowym kwasu cyklopropylomalonalowego, otrzymując związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_2'' oznacza wodór, niższą grupę alkilową, grupę cyklopropyloową lub wodorotlenową, R_3 ma znaczenie podane dla wzoru 1, a X ma znaczenie podane dla wzoru 2, przy czym jeden z symboli R_2'' i R_3 stanowi grupę cyklopropyloową, i produkt reakcji o wzorze ogólnym 9, w którym R_2'' oznacza ewentualnie grupę wodorotlenową traktuje się nieorganicznym chlorem kwasowym w celu wprowadzenia jednego lub dwóch atomów chloru w miejsce jednej lub dwóch grup wodorotlenowych, i o ile to pożądane na produkt reakcji działa się związkiem metalicznym niższego alkanolu lub alkanotolu, albo redukuje w celu usunięcia atomu lub atomów chloru, dalej w razie potrzeby grupę X w produkcji reakcji przeprowadza się w wolną grupę aminową i jeżeli to pożądane otrzymamy związek przeprowadza się z nieorganiczną lub organiczną zasadą w sól.

Kondensacja według wynalazku odbywa się na przykład przy pomocy alkoholów metali alkalicznych, na przykład metanolu lub etanolu sodowego, w odpowiednich niższych alkanolach jako rozpuszczalnikach, przy ogrzewaniu na przykład w temperaturze wrzenia alkanolu. Pośrednio powstają przy tym związki metali alkalicznych z β -keto-estrami. Jeżeli otrzymuje się takie związki, na przykład przy kondensacji cyklopropylometyloketonu z węglanem etylu w obecności wodoru sodowego na ester etylowy kwasu β -keto-cyklopropanopropionowego, to można je wprowadzać bezpośrednio do kondensacji zamiast wolnych substancji wyjściowych i oddzielnego alkalicznego środka kondensującego.

Jako substancje wyjściowe dla tego sposobu według wynalazku wchodzi w grę niższe estry alkilowe, zwłaszcza estry metylowe lub etylowe związków o wzorze ogólnym 8, lub kwasu cyklopropylomalonalowego. Sposoby wytwarzania tych związków nie opisanych w literaturze, podano już przy omawianiu pierwszego sposobu według wynalazku.

Przykładami niższych estrów alkilowych o wzorze ogólnym 8 są ester metylowy lub etylowy kwasu β -keto-cyklopropanopropionowego, a także ich pochodne α -metylowa, α -etylowa, α -propyloowa, α -izopropylowa, α -metoksylowa, α -etoksylowa, α -propoksylowa lub α -izopropoksylowa, a dalej odpowiednie niższe estry alkilowe kwasu α -cyklopropylo- β -keto-masłowego lub kwasu α -cyklopropylo- β -keto-walerianowego.

Jako substancja wyjściowa o wzorze ogólnym 5, nadaje się zwłaszcza wolna sulfaguanidyna (N^1 -guanylosulfaniloamid), można jednak stosować także związki zawierające jako rodnik X, jedną z wyżej wymienionych grup dających się przeprowadzić przez hydrolizę lub hydrogenolizę w grupę aminową, zwłaszcza związki występujące jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu sulfaguanidyny.

W celu dalszej przemiany produktów reakcji o wzorze ogólnym 9, zawierających jedną lub dwie grupy wodorotlenowe w pozycji 4- lub 4- i 6- pierścienia pirymidynowego, związki te najpierw, przez traktowanie nieorganicznym chlorkiem kwasowym w obecności środka wiążącego kwas, na przykład tlenochlorkiem fosforu i N,N -dwuetyloaniliną, przeprowadza się w odpowiednie związki 4-chlorowe lub 4,6-dwuchlorowe. Dane dotyczące dalszej reakcji tych ostatnich związków w celu wprowadzenia niższych grup alkoksylowych lub alkilotio albo wodoru w pozycję 4- lub 4- i 6-rodnika pirymidynowego, a także dane odnośnie ewentualnego przeprowadzenia rodnika X w wolną grupę aminową podane są przy omawianiu pierwszego sposobu według wynalazku.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku ewentualnie przeprowadza się następnie w ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami. Wytwarzanie takich soli odbywa się przez reakcję związków o wzorze ogólnym 1 z równoważną ilością zasady w odpowiednim wodnoorganicznym lub organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład metanol, etanol, eter, chloroform lub chlorek metylenu.

Do stosowania jako środki lecznicze, zamiast wolnych związków o wzorze ogólnym 1 można używać ich sole z zasadami. Odpowiednimi solami są te, których kationy w dawkach wchodzących w rachubę, nie wywierają żadnego fizjologicznego działania. Dalej korzystnym jest, jeżeli sole stosowane jako środki lecznicze dobrze krystalizują i nie są higroskopijne lub tylko w małym stopniu. Odpowiednimi solami są na przykład sole sodowe, potasowe, magnezowe, wapniowe i amonowe, a także sole z etyloaminą, dwumetyloaminą, dwuetyloaminą, trójetyloaminą, etylenodwuaminą, choliną, benzyloaminą, dwubenzyloaminą, pirydyną, piperydyną, morfoliną, N -etylopiperydyną, aminoetanolem, dwuetyloaminoetanolem, dwuetanoloaminą, trójetanoloaminą i 1-(2-hydroksyetylo)-piperydyną.

Nowe pochodne sulfaniloamidu odpowiadające ogólnemu wzorowi 1 nadają się do przygotowywania leków do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego, na przykład do leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie gramdodatnie, jak gronkowce, paciorkowce, pneumokoki, a także bakterie gramujemne, jak *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotąd nieopisanych produktów pośrednich, bez ograniczania zakresu wynalazku. Temperatury podane zostały w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 2,53 g sodu rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego etanolu i dodaje 8,75 g tiomocznika

i 15,6 g estru etylowego kwasu β -keto-cyklopropanopropionowego, po czym mieszaninę mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w kąpeli o temperaturze $80-85^\circ$ w ciągu 7 godzin. Bez wydzielania 6-cyklopropylo-2-merkaptio-4-pirymidynolu (6-cyklopropylo-2-tiouracylu) dodaje się bezpośrednio do jeszcze gorącej mieszaniny najpierw 20 ml wody, a następnie po kropli 9,3 ml siarczanu metylu.

Reakcja jest egzotermiczna, tak, że dodawanie siarczanu metylu do mieszaniny reakcyjnej doprowadza do lekkiego wrzenia. Następnie ogrzewa się nadal do wrzenia w ciągu 15 minut, po czym mętny roztwór przesącza i odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 90 ml wody, doprowadza do wartości $\text{pH} = 9$ małą ilością 2n roztworu wodorotlenku sodowego i roztwór dwukrotnie ekstrahuje eterem. Wodną fazę zakwasza się 5n kwasem solnym do wartości $\text{pH} 1-2$, w ciągu jednej godziny miesza w trakcie chłodzenia lodem, po czym odsącza 6-cyklopropylo-2-metylotio-4-pirymidynol. Ma on temperaturę topnienia $196-198^\circ$.

6-cyklopropylo-2-metylotio-4-pirymidynol otrzymuje się także, jeżeli 16,7 g siarczanu S-metyloizotiomocznika w 40 ml bezwodnego metanolu poddaje się reakcji z roztworem 5,06 g sodu w 40 ml bezwodnego metanolu, po czym dodaje się w trakcie chłodzenia lodem 15,6 g estru etylowego kwasu β -keto-cyklopropanopropionowego, następnie miesza w ciągu 20 godzin przy ochładzaniu lodem i przez 4 dni w temperaturze $20-25^\circ$. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 100 ml wody. Roztwór zakwasza się do wartości $\text{pH} = 1$ przez dodanie 5n kwasu solnego, wytrącony 6-cyklopropylo-2-metylotio-4-pirymidynol odsącza, przemywa małą ilością wody i suszy. Temperatura topnienia wynosi $196-199^\circ$.

b) Mieszaninę 34 ml tlenochlorku fosforu, 6,8 ml N,N -dwuetyloaniliny i 6,8 g 6-cyklopropylo-2-metylotio-4-pirymidynolu miesza się w ciągu 45 minut w kąpeli o temperaturze 90° . Następnie jasnobrażowy roztwór odparowuje się w próżni do sucha, oleistą pozostałość zadaje lodem i trzykrotnie ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe przemycia się lodowatym 5% roztworem kwaśnego węglanu sodowego, następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru pozostaje surowa 6-cyklopropylo-4-chloro-2-metylotiopirymidyna, która jest dostatecznie czysta dla stosowania w następujących reakcjach.

c) 1,9 g 6-cyklopropylo-4-chloro-2-metylotiopirymidyny zawiesza się w trakcie mieszania w 21 ml 10% roztworu kwasu octowego w lodowatym kwasie octowym w temperaturze $7-9^\circ$. Reakcja egzotermiczna powoduje wzrost temperatury do 15° . Następnie miesza się w ciągu 10 minut przy temperaturze wewnętrznej 30° , po czym przez 3 minuty przy temperaturze 80° . Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod ciśnieniem 12 torów, koncentrat zadaje wodą i w ciągu 2 godzin chłodzi lodem. Surowy sulfon, 6-cyklopropylo-4-chloro-2-metylosulfonopirymidynę odsącza się. Ma ona temperaturę topnienia $102-104^\circ$.

d) 1,5 g surowego sulfonu miesza się z 2,52 g sulfaniloamidu sodowego w 14 ml dwumetyloformamidu w kąpeli o temperaturze 80° w ciągu 20 godzin. Następnie dwumetyloformamid oddestylowuje się pod wysoką próżnią, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Przez dodanie stałego kwasu węglowego (suchego lodu) doprowadza się wartość pH roztworu do 8–9, miesza w ciągu 1 godziny w kąpeli z lodu i odsąca wytrącony sulfaniloamid. Następnie przesącz doprowadza się do wartości pH 5–6 za pomocą 5n kwasu solnego i po jednogodzinnym chłodzeniu na kąpeli z lodu, odsąca się surowy produkt. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny izopropanolu i wody (2:1) otrzymuje się czysty N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid. Topnieje on w temperaturze 167–168° z wydzielaniem się gazu.

e) W otrzymanym w ten sposób związku atom chloru zastępuje się grupą alkoksylową jak następuje: 1 g N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 godzin z 0,23 g sodu do powstania roztworu. Następnie oddestylowuje się metanol, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Po dodaniu 5n kwasu solnego do uzyskania wartości pH = 5, wytrąca się surowy produkt, który przekrystalizowuje się z mieszaniny izopropanolu i wody i suszy w ciągu 30 godzin w temperaturze 80° pod ciśnieniem 0,1 tora. Przy tym substancja nieznacznie spieka się i w trakcie suszenia miesza się ją raz dobrze. N¹-(6-cyklopropylo-4-metoksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 140–141°.

f) W związku z otrzymanym sposobem podanym w przykładzie I pod d) atom chloru można zastąpić wodorem w sposób następujący: Z 3,25 g N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu tworzy się zawiesinę w 500 ml wody i zadaje ją 20 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego oraz 2 g katalizatora z 5% palladu na siarczanie barowym i uwodornia w temperaturze 20° pod normalnym ciśnieniem. W ciągu 24 godzin zostaje wchłonięte 95% teoretycznej ilości wodoru. Katalizator odsąca się, przemywa wodą, a przesącz zakwasza 5n kwasem solnym do wartości pH 5–6. Wytrąca się przy tym osad, który odsąca się i przekrystalizowuje z wodnego etanolu. Otrzymane kryształy suszy się w próżni w temperaturze 70°, po czym czysty N¹-(6-cyklopropylo-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid topnieje z rozkładem w temperaturze 241–243°.

Przykład II. a) 1,15 g sodu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego metanolu i dodaje 10,7 g bezwodnej sulfaguanidyny. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w trakcie mieszania, po czym dodaje po kropli 7,8 g estru etylowego kwasu β-keto-cyklopropanopropionowego. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym w ciągu 3 godzin ochładza lodem i odsąca wytrącony surowy produkt. Produkt ten rozpuszcza się w 50 ml wody i roztwór doprowadza do wartości pH 4–5 za pomocą lodowatego kwasu octowego. Po dwugodzinnym ochładzaniu i mieszaninu w kąpeli z lodu, odsąca się surowy N¹-(6-cyklopropylo-4-hydroksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid.

Dalszą ilość produktu reakcji można otrzymać z powyższego metanolowego przesączu, jeżeli przesącz odparuje się do sucha, pozostałość wyekstrahuje wodnym roztworem wodorotlenku sodowego o pH = 10, a z alkalicznego ekstraktu wytrąca produkt reakcji przez dodanie lodowatego kwasu octowego do wartości pH = 4–5.

Przez dwukrotne przekrystalizowanie z mieszaniny etanolu i wody (1:1) otrzymuje się czystą substancję o temperaturze topnienia 226–228°.

b) 1 g N¹-(6-cyklopropylo-4-hydroksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu dodaje się do mieszaniny 15 ml tlenochloru fosforu i 2 ml N,N-dwuetyloaminy i miesza w ciągu 2 godzin na łaźni o temperaturze 100°. Następnie oddestylowuje się pod ciśnieniem 12 torów nadmiar tlenochloru fosforu i pozostałość oleistą wlewa do 150 ml lodowatego 2n roztworu węglanu sodowego. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 20–25°, po czym ekstrahuje eterem. Fazę wodną doprowadza się do wartości pH = 3–4 za pomocą 5n kwasu solnego i odstawia na kilka godzin w temperaturze 4°. Bezpostaciowy osad odsąca się, suszy nad pięciotlenkiem fosforu i ekstrahuje w sposób ciągły gorącym benzenem w ciągu 8 godzin. Z wyciągu eterowego otrzymuje się przez odparowanie surowy N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid o temperaturze topnienia 160–162°. Przez przekrystalizowanie z benzenem lub z mieszaniny izopropanolu i wody (2:1) otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 167–168°.

Substancja jest polimorficzna. Przy krystalizacji z mieszaniny izopropanolu i wody zaobserwowano, że ma temperaturę topnienia 137–139°. Po następnym przekrystalizowaniu tej substancji z benzenem jej temperatura topnienia wynosiła 167–168°.

Przykład III. a) 3,4 g 6-cyklopropylo-2-merkaptu-4-pyrimidynolu (wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I, wydzielonego przez wytrącenie 5n kwasem solnym) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z roztworem 6,5 g kwasu chlorooctowego i 60 ml wody w ciągu 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się w kąpeli z lodem i wytrącony surowy 6-cyklopropylo-uracyl odsąca. Ma on temperaturę topnienia 211–217° i jest dostatecznie czysty, aby stosować go do następnych reakcji.

b) Do 15,5 ml tlenochloru fosforu dodaje się 3,1 ml N,N-dwuetyloaniliny, po czym rozprasza w roztworze tym 3,1 g surowego 6-cyklopropylo-uracylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w kąpeli o temperaturze 90°. Następnie ciemnobrązowy roztwór zagęszcza się pod ciśnieniem 12 torów, przy słabym ogrzewaniu. Pozostałość wylewa się na lód i mieszaninę ekstrahuje trzykrotnie eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się jeden raz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i następnie odparowuje. Otrzymuje się surową 6-cyklopropylo-2,4-dwuchloropirymidynę w postaci oleju.

c) 7,8 g sulfaniloamidu sodowego i 3,1 g surowej 6-cyklopropylo-2,4-dwuchloropirymidyny miesza się w 15 ml dwumetyloformamidu jedną godzinę w temperaturze 20° i w ciągu 14 godzin w kąpeli o temperaturze 40°. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod ciśnieniem około 0,1 tora i pozostałość

rozpuszcza w wodzie. Przez dodanie dwutlenku węgla doprowadza się wartość pH wodnego roztworu do 8—9, ochładza w ciągu 1 godziny w kąpeli z lodem i odsąca nadmiar sulfaniloamidu. Przesącz doprowadza się do wartości pH 4—5 za pomocą 5n kwasu solnego, po czym wytrąca się najpierw maziasty, a następnie krystaliczny brązowy surowy produkt. Suszy się go nad pięciotlenkiem fosforu, po czym ekstrahuje wrzącym benzenem w aparacie ekstrakcyjnym Soxhleta. Ekstrakt benzenowy ekstrahuje się następnie 1n roztworem węglanu sodowego. Fazę wodnoalkaliczną zadaje się 5n kwasem solnym do uzyskania wartości pH 5—6, przy czym wytrąca się biały, krystaliczny N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid. Chromatograf warstewkowy wykazuje wartość $R_f = 0,53$ (środek rozwijający: chloroform-metanol 4:1; żel krzemionkowy G Merck'a; wywoływacz: p-dwumetyloaminobenzaldehyd), a produkt jest identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie I pod d) i II pod b).

Przykład IV. a) Roztwór 5,3 g sodu w 50 ml metanolu miesza się energicznie, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zadaje porcjami 10,1 g węglanu guanidyny. Gorącą zawiesinę odstawia się na 20 minut, po czym odsąca, a osad przemywa bezwodnym metanolem. Przezroczysty przesącz miesza się, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zadaje po kropli 15,6 g estru etylowego kwasu β -keto-cyklopropanopropionowego. Mieszanie i ogrzewanie do wrzenia mieszaniny reakcyjnej kontynuuje się w ciągu 5 dalszych godzin, po czym oddestylowuje się metanol. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml gorącej wody i roztwór nastawia lodowatym kwasem octowym do wartości pH 5—6. Następnie mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 16 godzin w temperaturze 4°, odsąca osad, przemywa go wodą, a przesącz rozcieńcza wodą. Wytrąca się przy tym surowy 2-amino-6-cyklopropylo-4-pirymidynol, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 202—203°.

b) 3,0 g surowego pirymidynolu, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie IV pod a) dodaje się do mieszaniny 20 ml tlenochlorku fosforu i 4 ml N,N-dwuetylaniliny i mieszaninę ogrzewa do temperatury 90° w ciągu 45 minut. Nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się pod próżnią, brunatną pozostałość rozkłada się lodem i zawiesinę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się małą ilością wody i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surową 2-amino-6-cyklopropylo-4-chloropirymidynę.

c) 7,1 g surowego chlorku, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie IV pod b) dodaje się do roztworu 2,3 g sodu w 110 ml bezwodnego metanolu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 18 godzin w kąpeli o temperaturze 80—90°. Następnie zawiesinę odparowuje się w próżni, pozostałość miesza z 40 ml wody i zawiesinę ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i wody, a otrzymane kryształy suszy w próżni w temperaturze 20° nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymana 2-amino-4-me-

toksy-6-cyklopropylopirymidyna topnieje w temperaturze 72—74°.

d) 1,3 g 2-amino-4-metoksy-6-cyklopropylopirymidyny rozpuszcza się w 4 ml suchej pirydyny i w trakcie mieszania w temperaturze 20° zadaje porcjami 2,07 g estru metylowego kwasu p-chloro-sulfonylokarbanilowego [(p-metoksykarbonyloamino)-benzenosulfochlorok]. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 25 minut w temperaturze 20° i przez 1 godzinę w temperaturze 60°. Następnie brunatny roztwór reakcyjny zagęszcza się w próżni. Pozostałość miesza się w 40 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego w ciągu 1 godziny w kąpeli o temperaturze 90—100°. Otrzymany mętny roztwór przesącza się, a przesącz doprowadza 5 normalnym kwasem solnym do wartości pH 5—6. Wytrąca się przy tym surowy produkt, który odsąca się, przemywa wodą, przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu i wody i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 60°. Otrzymany N¹-(6-cyklopropylo-4-metoksy-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 140—141°.

Przykład V. a) 9,6 g wodoru sodowego miesza się z 35,2 g octanu etylu i dodaje do tego 2 krople bezwodnego etanolu. Po upływie kilku minut widoczne jest wywiązywanie się wodoru, po czym dodaje się po kropli roztwór 16,8 g cyklopropylo-metyloketonu w 50 ml bezwodnego eteru w temperaturze 25—30°. Mieszaninę reakcyjną, która stopniowo staje się papkowata rozcieńcza się 200 ml bezwodnego eteru, zawiesinę miesza się w ciągu 14 godzin w kąpeli o temperaturze 40—50 i ochładza do 20°. Następnie dodaje się 100 ml eteru i 30 ml etanolu, naczynie reakcyjne wmywa azotem i dodaje w jednej porcji mieszaninę 80 ml 5n kwasu solnego i 300 g lodu w kawałkach. Tworzą się dwie fazy. Fazę wodną oddziela się i przemywa świeżym eterem. Następnie połączone ekstrakty eterowe przemywa się rozcieńczonym roztworem kwaśnego węglanu sodowego oraz wodą, suszy nad siarczanem sodowym, destyluje i frakcjonuje. Otrzymany 1-cyklopropylobutanodion-1,3 wrze w temperaturze 70—73° pod ciśnieniem 14 torów.

b) 7,2 g dwuketonu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie V pod a) miesza się z 23 ml alkoholu n-amyłowego, 4,55 ml lodowatego kwasu octowego i 12,25 g sulfaguanidyny i w ciągu 15 godzin miesza się w łaźni o temperaturze 145—150°. Powstaje ciemnożółta zawiesina, którą rozcieńcza się 5 ml alkoholu n-amyłowego, po czym ogrzewa w ciągu dalszych 5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni i pozostały olej miesza z 50 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrącony osad, stanowiący nieprzereagowaną sulfaguanidynę odsąca się i po raz drugi ekstrahuje 2n roztworem wodorotlenku sodowego. Połączone ekstrakty przemywa się eterem i fazę wodną zakwasza 5n kwasem solnym do wartości pH 5—6. Wytrąca się przy tym surowy produkt, który przekrystalizowuje się dwukrotnie z octanu etylu, przy czym ługi macierzyste oczyszcza się węglem aktywowanym. Otrzymany czysty N¹-(6-cyklopropylo-4-metylo-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 146—148°.

Przykład VI. a) Do roztworu 1,35 g sodu

w 35 ml bezwodnego metanolu dodaje się 4,45 g siarczanu 2-metyloizotiomocznika i 5,8 g cyklopropylomalonianu etylu i otrzymaną mieszaninę miesza w ciągu 4 dni w temperaturze 30° bez dostępu wilgoci. Następnie zagęszcza się ją w próżni, otrzymaną pozostałość rozpuszcza w 20 ml wody i roztwór zakwasza 6n kwasem solnym do uzyskania wartości pH = 6. Wytrąca się surowy 2-metylotio-5-cyklopropylo-pirymidynodiol-4,6. Zawiesinę odstawia się na 8 godzin w temperaturze 5°, odsącza surowy produkt, przemywa go wodą i suszy w próżni w temperaturze 60°.

b) 9 g surowego produktu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VI pod a) dodaje się w trakcie chłodzenia lodem do 63 ml tlenochloru fosforu i do mieszaniny tej wkrapla 4,5 ml N,N-dwuetyloaniliny. Następnie naczynie reakcyjne umieszcza się w łaźni, którą w ciągu 15 minut ogrzewa się do temperatury 90—100°, przy czym powstaje przezroczysty roztwór. Temperaturę kąpieli utrzymuje się przez 1,5 godziny, po czym oddestylowuje w próżni nadmiar tlenochloru fosforu, a pozostałość wylewa na lód. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru krystalizuje surowa 2-metylotio-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloropirymidyna o temperaturze topnienia 65—70°. Przekrystalizowanie z eteru naftowego podwyższa temperaturę topnienia do 78—80°.

c) 8 g związku metylo-5, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VI pod b) dodaje się w temperaturze 7—9° w ciągu 30 minut do 74 ml 10% (procenty wagowe) roztworu kwasu nadoctowego w lodowatym kwasie octowym. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się 10 minut w temperaturze 20° i 10 minut w temperaturze 80—90°, po czym zagęszcza ją w próżni. Pozostałość zadaje się wodą, odsącza i po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu przekrystalizowuje z mieszaniny eteru i heksanu. Czysta 2-metylosulfonylo-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloropirymidyna topnieje w temperaturze 134—136°.

d) 2,30 g produktu otrzymanego według sposobu opisanego w przykładzie VI pod c) i 3,34 g sulfanilamidu sodowego w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 6 godzin w kąpieli o temperaturze 80°. Rozpuszczalnik usuwa się w wysokiej próżni, pozostałość miesza z 20 ml wody i zakwasza 2n kwasem solnym do wartości pH 3—4. Z początku tworzy się mazisty osad, który po pewnym czasie zestala się. Rozpuszcza się go w wodnym roztworze węglanu sodowego, roztwór przesącza, a przesącz doprowadza 6n kwasem solnym do wartości pH 4—5. Wytrąca się przy tym surowy produkt, który przekrystalizowuje się z wodnego etanolu. Otrzymany N¹-(5-cyklopropylo-4,6-dwuchloro-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 193—195°.

e) W otrzymanym związku można atomy chloru zastąpić wodorem w sposób następujący: 3,1 g N¹-(5-cyklopropylo-4,6-dwuchloro-2-pirymidynylo)-sulfanilamid rozpuszcza się w 1 litrze wody i 50 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i w obecności katalizatora, pallad/siarczan barowy,

odchłorowcowuje pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze 20°. Mieszaninę uwodornioną przesącza się, przemywa 50 ml wody i przesącz doprowadza 6n kwasem solnym do wartości pH = 5.

5 Powstałą zawiesinę pozostawia się na kilka godzin w temperaturze 5°, po czym osad odsącza, przemywa wodą i przekrystalizowuje z wodnego etanolu. Otrzymany czysty N¹-(5-cyklopropylo-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 225—226°.

Przykład VII. a) 16,8 g cyklopropylometyloketonu zadaje się 182 ml bezwodnego etanolu. Powstałą mieszaninę miesza się i dodaje do niej po kropli w temperaturze 65—70° w ciągu 3 godzin roztwór 32,8 g bis-(dwumetyloamino)-metoksymetanu (H. Brederick i inni, Chem. Ber. 98, 1078/1965) w 122 ml bezwodnego etanolu, po czym w ciągu 15 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się etanol, a pozostałość 20 frakcjonuje. Czysty 1-cyklopropylo-3-dwumetyloamino-propenon-1 wrze w temperaturze 100—103° pod ciśnieniem 0,007 tora i po zestaleniu się topnieje w temperaturze 44—46°.

b) 7,1 g ketonu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VII pod a) miesza się z 11 g węglanu guanidyny w 100 ml eteru jednoetylowego glikolu etylenowego i poddaje reakcji w czasie 16 godzin w łaźni o temperaturze 140—150°. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 20°, rozcieńcza wodą i ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Te trzy ekstrakty przemywa się kolejno 25 2 razy wodą, po czym łączy je i suszy nad siarczanem sodu. Po oddestylowaniu chlorku metylenu pozostaje surowa krystaliczna 2-amino-6-cyklopropylopirymidyna o temperaturze topnienia 135—137°.

c) 4,3 g surowej aminy otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie VII pod b) miesza się z 13 ml suchej pirydyny, i do powstałej zawiesiny dodaje porcjami 7,98 g chlorku N-acetylosulfanililu. Przy słabej egzotermicznej reakcji powstaje żółty roztwór. Po 18 godzinach mieszania w temperaturze 20—25° mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 130 ml wody, doprowadza do wartości pH = 1 za pomocą 2n kwasu solnego i odsącza surowy N⁴-acetylo-N¹-(6-cyklopropylo-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid, który przemywa się wodą i suszy w próżni w temperaturze 100°. Topnieje on z rozkładem w temperaturze 250°. Czysty związek o temperaturze topnienia 265° (z rozkładem) otrzymuje się przez 50 jednorazowe przekrystalizowanie z wodnego eteru jednometylowego glikolu etylenowego.

d) 7,9 g związku acetylowego opisanego w przykładzie VII pod c) hydrolizuje się za pomocą 84 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego w kąpieli o temperaturze 110° w ciągu 2,5 godziny. Roztwór traktuje się węglem aktywowanym, przesącza, a przesącz zakwasza 5n kwasem solnym do wartości pH = 5. Wytrącony surowy N¹-(6-cyklopropylo-2-pirymidynylo)-sulfaniloamid odsącza się, przemywa wodą i surowy produkt przekrystalizowuje z wodnego eteru jednometylowego glikolu etylenowego. Jego temperatura topnienia (z rozkładem) wynosi 241—243° i jest on identyczny ze związkiem wytworzonym sposobem opisanym w przykładzie I pod f).

Przykład VIII. a) 2,68 g sodu dodaje się do 37 ml bezwodnego metanolu, otrzymany roztwór energicznie miesza i ogrzewa do wrzenia. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 5,05 g węglanu guanidyny, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, po czym odsąca wytrącony osad. Przesącz miesza się, ogrzewa do wrzenia i w atmosferze azotu zadaje po kropli 10 g cyklopropylomalonianu etylu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, odparowuje w próżni i otrzymaną pozostałość rozpuszcza w ciepłej wodzie. Roztwór odbarwia się węglem aktywowanym i przesącz zakwasza 5n kwasem solnym do wartości pH 4. Wytrącony surowy 2-amino-5-cyklopropylo-pyrimidynodiol-4,6 odsąca się, przemywa wodą i suszy w próżni w temperaturze 100°. Jego temperatura topnienia z rozkładem wynosi 260°.

b) Do 73 ml lodowatego tlenochloru fosforu dodaje się po kropli 7,35 ml suchej pirydyny, po czym dodaje 7,3 g pyrimidynodiolu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VIII pod a). Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2,5 godziny w kąpeli o temperaturze 100°, a otrzymany brunatny roztwór odparowuje w próżni. Pozostałość rozkłada się lodem i w temperaturze 0° doprowadza do wartości pH = 5 za pomocą 2n roztworu węglanu sodowego. Osad odsąca się, suszy w próżni w temperaturze 60° i ekstrahuje trzykrotnie po 100 ml ciepłego eteru. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i heksanu otrzymuje się czystą 2-amino-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloro-pyrimidynę o temperaturze topnienia 166—167°.

c) 1,2 g sodu dodaje się do 50 ml bezwodnego metanolu i otrzymany roztwór z 3,55 g 2-amino-5-cyklopropylo-4,6-dwuchloropyrimidyny ogrzewa w autoklawie do temperatury 120° w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, a pozostałość ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po oddestylowaniu chlorku metylenu pozostaje bezpostaciowa substancja, którą miesza się z wodą w ciągu 1 godziny. Otrzymany surowy produkt odsąca się i po wysuszeniu pod próżnią w temperaturze 30°, przekrystalizowuje z heksanu. Czysta 2-amino-5-cyklopropylo-4,6-dwumetoksypirimidyna ma temperaturę topnienia 86—88°.

d) 1,45 g aminy otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie VIII pod c) rozpuszcza się w 3,8 ml suchej pirydyny, po czym mieszając dodaje się 1,92 g chlorku N-acetylosulfanililu. Momentalnie tworzy się żółty roztwór, który odstawia się na 22 godziny w temperaturze 20°. Po dodaniu 50 ml wody i 5n kwasu solnego do uzyskania wartości pH = 2, wytrąca się surowy N⁴-acetylo-N¹-(5-cyklopropylo-4,6-dwumetoksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid.

e) 4 g surowego wilgotnego związku acetylowego, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VIII pod d) ogrzewa się z 40 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego w ciągu 2 godzin w kąpeli o temperaturze 100°. Wytrąca się przy tym osad, który rozpuszcza się po dodaniu gorącej wody. Gorący roztwór odbarwia się węglem aktywowanym, węgiel aktywowany odsąca, a przesącz po ochłodzeniu doprowadza do wartości pH 4—5 za pomocą

5n kwasu solnego. Mieszaninę ochładza się w ciągu 1 godziny w kąpeli z lodem, po czym odsąca wytrącony osad. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z wodnego etanolu otrzymuje się czysty N¹-(5-cyklopropylo-4,6-dwumetoksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid o temperaturze topnienia 220—222°.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładzie I pod e) 5,5 g N¹-(5-cyklopropylo-4-chloro-6-metoksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu z 2 g katalizatora 10% palladu na węglu odchlorowcowuje się wodorem. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny metoksyetanolu i wody. Czysty N¹-(5-cyklopropylo-6-metoksy-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid topnieje w temperaturze 242—244°C.

Przykład X. a) 8,3 g sodu i 190 ml bezwodnego etanolu poddaje się reakcji z 13,7 g tiomocznika i 25,5 g estru etylowego kwasu α-metylo-β-keto-cyklopropano-propionowego analogicznie jak w przykładzie I, po czym metyluje 18,9 g siarczanu metylu. Otrzymany surowy 6-cyklopropylo-5-metylo-2-metylotio-4-pyrimidynol topnieje w temperaturze 201—211° i stosuje się go bezpośrednio do kolejnej reakcji.

b) 16,7 g 6-cyklopropylo-5-metylo-2-metylotio-4-pyrimidynolu poddaje się reakcji jak w przykładzie I pod b) z 117 ml tlenochloru fosforu i 8,35 ml N,N-dwuetyloaniliny i surową oleistą 6-cyklopropylo-4-chloro-5-metylo-2-metylotiopirimidynę stosuje bezpośrednio do dalszej reakcji.

c) 13,3 g surowego związku chlorowego, otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie X pod b) utlenia się 113 ml 10% roztworu kwasu nadoctowego w kwasie octowym, analogicznie jak w przykładzie I pod c). Surowa 6-cyklopropylo-4-chloro-5-metylo-2-metylosulfonopirimidyna topnieje w temperaturze 110—113° i stosuje się ją wprost do dalszej reakcji.

d) 12,3 g surowego sulfonu otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie X pod c) poddaje się reakcji z 21,4 g sulfaniloamidu sodowego w 45 ml suchego dwumetyloformamidu, analogicznie jak w przykładzie I pod d). Wytrącony surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny metoksyetanolu i wody, otrzymując w ten sposób czysty N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-5-metylo-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid o temperaturze topnienia 208° (z rozkładem).

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie I pod f) 6 g N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-5-metylo-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu odchlorowcowuje się 2 g katalizatora palladu na węglu i wodorem. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z mieszaniny metoksyetanolu i wody otrzymuje się czysty N¹-(6-cyklopropylo-5-metylo-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamid o temperaturze topnienia 246—248°.

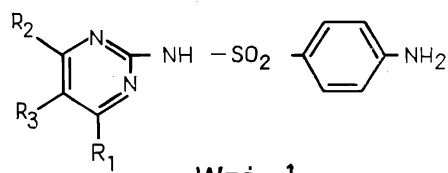
Przykład XII. 2,54 g metanolanu sodowego i 5,35 g N¹-(6-cyklopropylo-4-chloro-5-metylo-2-pyrimidynylo)-sulfaniloamidu ogrzewa się w 30 ml suchego dwumetyloformamidu w ciągu 63 godzin na łaźni o temperaturze 50—60°. Jasnobrunatną mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się po ochłodzeniu 30 ml wody i doprowadza 2n kwasem solnym do wartości pH 5—6. Po jednogodzinnym pozostawianiu

w kąpieli z lodem, osad odsącza się i dwukrotnie przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i wody. Otrzymuje się czysty N¹-(6-cyklopropylo-4-metoksy-5-metylo-2-pirydynylo)-sulfaniloamid o temperaturze topnienia 211,5—213,5°.

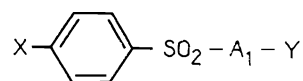
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfaniloamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór, atom chloru, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub alkilotio, R₂ oznacza wodór, atom chloru, niższą grupę alkilową, alkoksylową lub alkilotio albo grupę cyklopropylową, a R₃ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową albo grupę cyklopropylową, przy czym jeden z symboli R₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę aminową lub grupę zawierającą azot i dającą się przeprowadzić w grupę aminową, jeden z symboli A₁ i A₂ oznacza grupę iminową, a drugi wiązanie bezpośrednie, Y i Z oznaczają zdolne do reakcji rodniki, dające się razem odszczepić, a R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, otrzymany związek o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂, R₃ i X mają wyżej podane znaczenie ewentualnie przeprowadza w związek zawierający wolną grupę aminową i ewentualnie produkt reakcji zawierający jako rodnik R₁ i ewentualnie R₂ atomy chloru, ewentualnie poddaje się reakcji ze związkiem metalicznym niższego alkanolu lub alkanotiolu, albo redukuje w celu usunięcia atomu chloru R₁ lub R₂ albo atomów chloru R₁ i R₂ i związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym R'₁ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R'₂ oznacza wodór lub niższą grupę al-

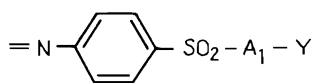
- kilową albo grupę cyklopropylową, a R₃ ma znaczenie podane w zastrz. 1 dla wzoru 1, przy czym jeden z symboli R'₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową, albo z acetalem, eterem enolu, enaminą lub ketalem takiego związku w obecności alkalicznego lub kwaśnego środka kondensującego, otrzymamy związek o wzorze ogólnym 7, w którym R'₁ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R'₂ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub grupę cyklopropylową, R₃ ma znaczenie podane w zastrz. 1 dla wzoru 1, a X — znaczenie podane dla wzoru 2, przy czym jeden z symboli R'₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową ewentualnie przeprowadza w związek zawierający wolną grupę aminową i produkt reakcji ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z niższym estrem alkilowym kwasu β-ketokarboksylowego o wzorze ogólnym 8, w którym R'₂ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub grupę cyklopropylową, a R₃ ma znaczenie podane w zastrz. 1 dla wzoru 1, przy czym jeden z symboli R'₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową, albo z niższym estrem dwualkilowym kwasu cyklopropylomalonowego, otrzymany związek o wzorze ogólnym 9, w którym R''₂ oznacza wodór, niższą grupę alkilową, grupę cyklopropylową albo wodorotlenową, R₃ ma znaczenie podane w zastrz. 1 dla wzoru 1, a X — dla wzoru 2, przy czym jeden z symboli R''₂ i R₃ oznacza grupę cyklopropylową w przypadku gdy R''₂ oznacza grupę wodorotlenową ewentualnie traktuje się nieorganicznym chlorkiem kwasowym w celu wprowadzenia jednego lub dwóch atomów chloru w miejsce jednej lub dwóch grup wodorotlenowych, produkt reakcji poddaje się reakcji ze związkiem metalicznym niższego alkanolu lub alkanotiolu albo redukuje w celu usunięcia atomu lub atomów chloru, a grupę X ewentualnie przeprowadza się w wolną grupę aminową i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.



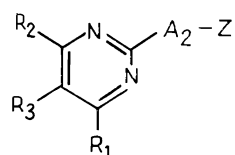
Wzór 1



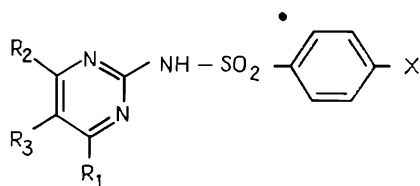
Wzór 2



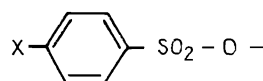
Wzór 2a



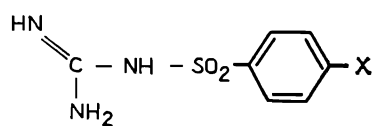
Wzór 3



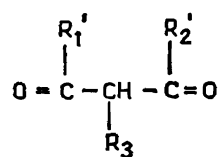
Wzór 4



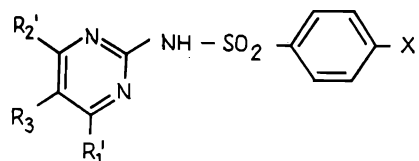
Wzór 4a



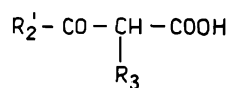
Wzór 5



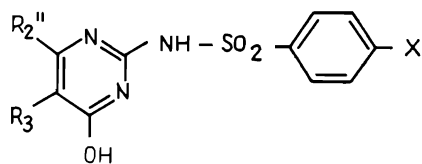
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9