



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4202934/23-04

(22) 10.07.87

(31) 2856/86

(32) 10.07.86

(33) HU

(46) 07.04.90. Бюл. № 13

(71) Рихтер-Гедеон Ведьесети Дьяр РТ
(HU)

(72) Андраш Ведреш, Чаба Сантаи, Бела
Штефко, Янош Крайдль, Андраш Немеш,
Габор Блашко, Эрик Богш, Денеш Мате,
Иштван Хегедюш, Адриенн Суховски и Та-
маш Мештер (HU)

(53) 547.859.4.07(088.8)

(56) Патент Венгрии № 177601,
кл. C 07 D 401/04, 1981.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИ-
РИМИДИНА

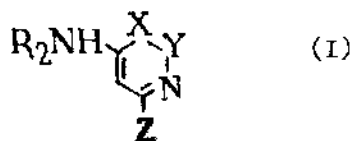
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению производных пиримидина

Ф-лы $\text{CH}=\text{C}(\text{NHR}_1)\text{-X-Y-N}=\text{CZ}$, где X-Y -

группа $\text{N}(\text{O})=\text{CNHR}_1$, где $\text{R}_1\text{-H}$ (Id), или
группа COR, где R-C₁-C₆-алкил (Ib),
а $\text{R}_2\text{-H}$ или X-Y - группа $\text{N}(\text{OCOR})\text{C}$
(=NH)-, где R-C₁-C₆-алкил, а $\text{R}_2\text{-H}$
(Ia), или группа RCO-, где R - C₁-C₆-
алкил (Ic); Z-Cl, Br или замещенная
однократно или многократно C₁-C₃-ал-
килом в случае необходимости арил-
сульфонилоксигруппа, которые являются
исходными продуктами в синтезе гипо-
тензивного средства. Цель - упрощение
процесса, повышение выхода целевого
продукта и расширение ассортимента
получаемых продуктов. Получение ведут
реакцией окисления 2,6-диаминопириди-

на Ф-лы $\text{Z}=\text{CH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}$, где
Z указано выше, перекисью водорода в
присутствии ангидрида кислоты Ф-лы
 $(\text{RCO})_2\text{O}$, где R - C₁-C₆-алкил, и 2 -
20 моль воды и полученное соединение
(Ia) или (Ib), или (Ic), или смесь
(Ia), (Ic) выделяют или гидролизуют
для получения соединения (Id). Выход
49-50%. Способ исключает использова-
ние легкоразлагающихся перекисей.

Изобретение относится к улучшенно-
му способу получения производных пиримидина
общей формулы



где X - Y - группа $\text{N}(\text{O})=\text{CNHR}_1$, где
 $\text{R}_1\text{-водород}$ (Id) или

группа COR, где R - C₁-C₆-
алкил (Ib), а $\text{R}_2\text{-водород}$,

или X и Y - группа $\text{N}(\text{OCOR})\text{C}(\text{=NH})\text{-}$,
где R - C₁-C₆-алкил, а
 $\text{R}_2\text{-водород}$ (Ia), или
группа RCO-, где R - C₁-C₆-
алкил (Ic), Z - хлор, бром
или замещенная однократно
или многократно C₁-C₃-алки-

лом, в случае необходимости арилсульфонилокси-группа, исходных продуктов в синтезе гипотензивного средства - 6-амино-1,2-дигидро-1-гидрокси-2-амино-4-пиперидинопири-
5

имидина.
Цель изобретения - упрощение процесса, повышение выхода целевого про-
дукта и расширение ассортимента по-
лучаемых продуктов.

Пример 1. 2-Ацетамидо-4-хлор-6-аминопири-
мидин-1-оксид (Iв) и 6-ами-
но-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-
-хлорпири-
10

мидин (Iа).
5,0 г (0,035 моль) 2,6-диамино-4-
-хлорпири-
мидина растворяют в 70 мл
безводного этанола и к этому раствору
при перемешивании при 40°C в течение
0,5 ч прибавляют по каплям 7 мл 70%-
ного водного раствора перекиси водо-
рода и 14 мл уксусного ангидрида.
Смесь перемешивают при 60°C еще 2 ч.
После охлаждения отфильтровывают хло-
пьевидные кристаллы, промывают эта-
нолом и затем сушат. Получают 2,67 г
(38%) 2-ацетамидо-4-хлор-6-аминопи-
ри-
15

мидин-1-окси.
ИК-спектр (KBr): 3400, 1690, 1640,
1610 см⁻¹.

Маточный раствор упаривают в ваку-
уме, остаток смешивают с 20 мл воды,
смесь оставляют на ночь в холодильном
шкафу. Кристаллы отфильтровывают, про-
мывают водой и затем сушат. Получают
1,7 г (24%) 6-амино-1,2-дигидро-1-аце-
токси-2-имино-4-хлорпири-
20

мидина.
ИК-спектр (KBr): 3420, 1730, 1660,
1570, 1550 см⁻¹.

УФ-спектр (EtOH), λ_{max}: 247, 276,
325 нм.

ЯМР-спектр (CDCl₃ + TFA=d): 2,47
(s, 3H); 7,98 (s, 1H).

Пример 2. 6-Амино-1,2-дигид-
ро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпири-
мидин.

5 г (0,035 моль) 2,6-диамино-4-
-хлорпири-
мидина растворяют в 50 мл
безводного тетрагидрофурана, к раст-
вору при 40°C в течение 0,5 ч прибав-
ляют по каплям 7 мл 70%-ного водного
раствора перекиси водорода и 16 мл
уксусного ангидрида. Смесь перемешива-
ют при 60°C еще 2 ч. После упарива-
ния тетрагидрофурана остаток смешива-
ют с 50 мл воды и оставляют на ночь
в холодильном шкафу. Получают 4,00 г
(57%) указанного соединения. Дальней-
шее охлаждение дает вторую фракцию
30

кристаллов 0,77 г (11%) соединения.

ИК-, УФ- и ЯМР спектры продукта иден-
тичны указанному в примере 1.

Пример 3. 6-Ацетамидо-1,2-ди-
гидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпири-
мидин и 6-амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-
2-имино-4-хлорпири-
10

мидин.
В 170 мл трет-бутанола при 50°C
вносят 17,28 г (0,12 моль) 2,6-диами-
но-4-хлорпири-
мидина и затем добавляют
17 мл 30%-ного водного раствора пере-
киси водорода. К полученному раство-
ру при 55-60°C добавляют в течение
1 ч 36 мл уксусного ангидрида. Смесь
перемешивают еще 1 ч при указанной
температуре, затем охлаждают до 15°C
и оставляют на 2 ч. Выпавшие кристал-
лы отфильтровывают, промывают дважды
(всего 20 мл) водой, затем дважды
(каждый раз по 20 мл) этанолом и
сушат. Получают 15 г (62%) продукта,
который состоит из 30% диацетильного
соединения и 70% моноацетильного сое-
динения. К маточному раствору добав-
ляют раствор 6 г пиросульфита натрия
в 12 мл воды и затем еще 170 мл воды.
Смесь перемешивают при комнатной тем-
пературе 0,5 ч, потом упаривают в ва-
кууме до половины объема и доводят
до pH 6 водным раствором натриевой
щелочи. Смесь охлаждают в течение но-
чи, отфильтровывают выпавший продукт,
промывают трижды (каждый раз 20 мл)
водой и сушат. Получают 2,4 г (10%)
моноацетильного соединения, ИК- и
ПМР-спектры соединения идентичны сое-
динению в примере 1.

ИК-спектр диацетильного соединения
(KBr): 1720, 1690, 1600, 1570 см⁻¹.

Пример 4. 6-Ацетамидо-1,2-ди-
гидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпири-
мидин.

Смесь 3,2 г (0,02 моль) 6-амино-1,
2-дигидро-1-гидрокси-2-имино-4-хлор-
пири-
мидина и 30 мл уксусного ангидри-
да перемешивают при комнатной темпе-
ратуре 1 ч и затем смешивают с 200 мл
простого эфира. Белые кристаллы от-
фильтровывают, промывают простым эфи-
ром и затем сушат. Получают 3,9 г
(80%) соединения, физические констан-
ты которого совпадают с указанными в
примере 3.

Пример 5. 6-Амино-1,2-дигид-
ро-1-гидрокси-2-имино-4-хлорпири-
мидин.

1,5 г (10 моль) 2,6-диамино-4-хлор-
пири-
мидина растворяют в 20 мл безвод-

ного тетрагидрофурана. К полученному раствору при перемешивании при кипячении в течение 30 мин добавляют смесь 10 мл уксусного ангидрида и 2 мл 70%-ного водного раствора перекиси водорода. Смесь кипятят 4 ч, упаривают в вакууме до трети объема, и остаток доводят до pH 8 водным 40%-ным раствором натриевой щелочи. Смесь охлаждают в течение ночи. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и затем сушат. Получают 1,0 г (63%) целевого соединения.

ИК-спектр (KBr): 3400, 3310, 1660, 1630 см^{-1} .

УФ-спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс}}$: 230, 294 нм.

Пример 6. 6-Амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидин и 6-ацетамидо-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидин.

4,32 г (0,03 моль) 2,6-диамино-4-хлорпиримидина и 9,3 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода растворяют при 60°C в 150 мл воды. К раствору добавляют при 55-60°C при перемешивании в течение 40 мин по каплям 18 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивают при указанной температуре еще 1,5 ч, затем охлаждают до 15°C и через 2 ч отфильтровывают осадок. Продукт промывают водой и затем сушат. Получают 1,45 г (20%) 6-ацетамидо-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидина.

Маточный раствор доводят до pH 6 водным раствором натриевой щелочи и оставляют охлаждаться в течение ночи. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и затем сушат. Получают 1,2 г (20%) 6-амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидина. Физические константы продукта идентичны с указанными в примерах 3 и 1 данными соответствующих продуктов.

Пример 7. 6-Ацетамидо-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-п-толуол-сульфонилпиримидин.

84 г (0,3 моль) 2,6-диамино-4-тозилпиримидина суспендируют в 1200 мл безводного тетрагидрофурана. К суспензии при комнатной температуре добавляют по каплям при перемешивании 40 мл 70%-ного водного раствора перекиси водорода, в результате чего образуется прозрачный раствор. К последнему добавляют при перемешивании при 40°C в течение 1 ч 200 мл уксус-

ного ангидрида. Смесь затем перемешивают еще 2 ч при 60°C, потом удаляют растворитель в вакууме, остаток охлаждают в течение ночи. Выпавшее вещество отфильтровывают, промывают тетрагидрофураном и затем сушат. Получают 77 г (68%) целевого соединения, т.пл. 196-200°C.

ИК-спектр (KBr): 1720, 1690, 1600, 1580, 1500 см^{-1} .

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$: 252, 285, 321 нм.

ЯМР-спектр (CDCl_3 + TFA = d): 2,38 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 7,42 (s, 3H); 7,46 и 7,98 (dd, 4H).

Пример 8. 6-Амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-п-толуол-сульфонилпиримидин.

2,8 г (0,001 моль) 2,6-диамино-4-тозилпиримидина суспендируют в 70 мл безводного этанола. К полученной суспензии при 40°C при перемешивании добавляют по каплям 5 мл 70%-ного водного раствора перекиси водорода и после этого 3 мл уксусного ангидрида. При нагревании до 60°C получают прозрачный раствор, который при стоянии медленно принимает опаловый цвет. Тонкослойной хроматографией устанавливают, что реакция закончена и наряду с указанным соединением образуется также небольшое количество ди-ацетильного соединения. Фильтрованием отделяют 0,35 г твердого вещества.

Этанол упаривают и остаток охлаждают. После декантации воды и поглощения остатка в этаноле получают кристаллический продукт. Выход 1,95 г (54%) указанного соединения.

ИК-спектр (KBr): 3440, 1720, 1560, 1660, 1600 см^{-1} .

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$: 244, 260Sh, 322 нм.

ЯМР-спектр (CDCl_3 + TFA = d) 2,44 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 7,53 (s, 1H); 7,48 и 8,00 (dd, 4H).

Пример 9. 6-Амино-1,2-дигидро-1-пропионокси-2-имино-4-хлорпиримидин.

8,54 г (0,06 моль) 2,6-диамино-4-хлорпиримидина растворяют при 40°C в смеси из 80 мл трет-бутанола и 5,3 мл 70%-ного водного раствора перекиси водорода. Раствор нагревают до 60°C и при перемешивании добавляют по каплям 18 мл ангидрида пропионовой кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была бы

60±2°C. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивают 2 ч при указанной температуре и затем охлаждают до комнатной температуры. Через 2 ч выпавший продукт отфильтровывают, промывают холодным этанолом и затем сушат. Получают 6,34 г (49%) указанного соединения. Из маточного раствора выпадает в течение ночи еще 0,6 г (4%) продукта.

ИК-спектр (KBr): 1760 см⁻¹ (C=O).

ЯМР-спектр (DMSO-d₆): 1,16 (с, 3H, CH); 2,65 (g, 2H, CH); 7,60 (s, 1H, C₅-H); 7,62 (широкий, 1H, HN=).

Пример 10. 6-Амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидин и 6-ацетамидо-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидин.

В смеси 43 мл этилацетата и 3 мл 70%-ного водного раствора перекиси водорода растворяют при 50°C 4,32 г (0,03 моль) 2,6-диамино-4-хлорпиримидина. К раствору при 55-60°C добавляют в течение 90 мин 12 мл уксусного ангидрида. Смесь перемешивают при указанной температуре еще 0,5 ч, затем оставляют на ночь охлаждаться. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат. Получают 1,80 г (25%) 6-ацетамидо-1,2-дигидро-2-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидина.

Маточный раствор экстрагируют 40 мл 10%-ного водного раствора натриевой щелочи и дважды 40 мл воды. Затем органическую фазу упаривают в вакууме до половины ее объема, осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 1,25 г (20%) 6-амино-1,2-дигидро-1-ацетокси-2-имино-4-хлорпиримидина. Из объединенной водно-щелочной фазы в течение ночи выпадает еще 0,6 г (10%) продукта.

Пример 11. 6-Ацетамидо-1-ацетокси-2-имино-4-метилсульфонил-оксипиримидин.

В снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой круглодонной колбе объемом 1000 мл суспендируют 45,8 г (0,15 моль) 2,4-диамино-6-метилсульфонил-оксипиримидина в 600 мл тетрагидрофурана. К суспензии добавляют при перемешивании 20 мл (27,2 г) 70%-ного водного раствора перекиси водорода, образуется прозрачный раствор. Раствор нагревают постепенно на масляной бане. Когда температура достигает 40°C, добав-

ляют по каплям 100 мл (108,1 г, 1,06 моль) уксусного ангидрида со скоростью, чтобы температура не превышала 60°C. По окончании прибавления смесь перемешивают при 60°C еще 2 ч. Затем на бане с температурой 60°C удаляют в вакууме тетрагидрофуран и остаток оставляют охлаждаться. Выпавшее вещество отфильтровывают и промывают тетрагидрофураном. Получают 34,6 г (56,5%) указанного соединения в форме белого кристаллического вещества, которое плавится с разложением при 162-163°C.

Найдено, %: C 49,94; H 4,94; N 13,95; S 7,76.

C₁₇H₂₀N₄O₈S

Вычислено, %: 49,99; H 4,94; N 13,72; S 7,85.

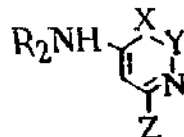
ИК-спектр (KBr): 3400, 1720, 1695, 1580, 1200, 1175, 1050 см⁻¹.

ЯМР-спектр (DMF): 2,10, 2,25, 2,35 (3H, S); 2,6 (6H); 2,6 (-CH); 6,6 (1H, S, 5-H); 6,85 (2H, S 3', 5'-H).

Способ по изобретению позволяет повысить выход целевого соединения с 20-21 до 49-50% и исключить использование легкоразлагающихся перекисей.

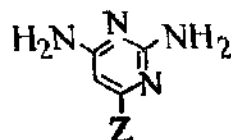
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных пиримидина общей формулы



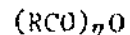
где X-Y - группа N(O)=CNHR₁, где R₁ - водород (Id), или группа COR, где R - C₁-C₆-алкил (Ib), а R₂ - водород, или X-Y - группа N(OCOR)C(=NH)-, где R - C₁-C₆-алкил, а R₂ - водород (Ia), или группа RCO-, где R - C₁-C₆-алкил (Ic), Z - хлор, бром или замещенная однократно или многократно C₁-C₃-алкилом, в случае необходимости арилсульфонил-сигруппа,

путем окисления 2,6-диаминопиримидина общей формулы



где Z имеет указанные значения, перекисным соединением, отличающемся тем, что, с целью упрощения процесса, повышения выхода целевого продукта и расширения ассортимента получаемых продуктов, в качестве перекисного соединения используют перекись водорода и процесс проводят в

присутствии ангидрида кислоты общей формулы



где R — C_1 - C_6 -алкил, и 2-20 моль воды и полученное соединение (Ia) или (Ib), или (Ic), или смесь (Ia), (Ic) выделяют или гидролизуют для получения соединения (Id).

Редактор Н. Бобкова Составитель В. Волкова Техред М. Ходанич Корректор М. Самборская

Заказ 567 Тираж 327 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

