



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

21 Numer zgłoszenia: 296745

51 IntCl<sup>6</sup>:  
C07D 239/42  
C07D 239/94

22 Data zgłoszenia: 24.11.1992

CZYTELNIA  
OGÓLNA

54

Sposób otrzymywania pochodnych 4-amino-1,3-diazyn

43 Zgłoszenie ogłoszono:  
30.05.1994 BUP 11/94

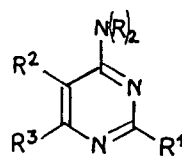
45 O udzieleniu patentu ogłoszono:  
31.05.1996 WUP 05/96

73 Uprawniony z patentu:  
Politechnika Śląska, Gliwice, PL

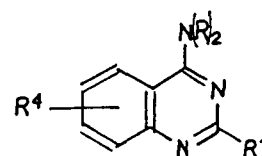
72 Twórcy wynalazku:  
Wojciech Zieliński, Gliwice, PL  
Monika Mazik, Ptakowice, PL

74 Pełnomocnik:  
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska

57 1. Sposób otrzymywania pochodnych 4-amino-1,3-diazyn, w szczególności pochodnych 4-aminopirymidyny o ogólnym wzorze 1 oraz pochodnych 4-aminochinazolin o ogólnym wzorze 2, gdzie R oznacza wodór, alkil lub aryl, R<sup>1</sup> i R<sup>3</sup> oznacza alkil lub aryl, R<sup>2</sup> oznacza wodór, alkil lub fenyl podstawiony w pozycji o-, m- lub p- grupą R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksyłową, chlorowiec, grupę nitrową lub aminową, **znamienny tym**, że związki te poddaje się reakcji N-podstawione związki imidoilowe o ogólnym wzorze 3, gdzie R<sup>5</sup> oznacza winyl podstawiony grupami R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> lub fenyl podstawiony w pozycji o-, m- lub p- grupą R<sup>4</sup>, w którym R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza ujemną grupę łatwo opuszczającą, korzystnie chlorowiec, grupę dichlorofosforanową lub trifenylfosfinową, z cyjanamidem lub jego pochodnymi podstawionymi przy azocie aminowym o ogólnym wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, utrzymując je w temperaturze 0 ÷ 50°C, korzystnie 20°C, przez 1 ÷ 5 godzin w zależności od budowy wyjściowego N-podstawionego związku imidoilowego, a otrzymaną ośrodką sól związku 1,3-diazabutadienowego o ogólnym wzorze 5, w którym R, R<sup>5</sup> i X mają podane wyżej znaczenie, poddaje się heterocyklizacji sposobem zależnym od budowy R<sup>5</sup>.



Wzór 1



Wzór 2

# Sposób otrzymywania pochodnych 4-amino-1,3-diazyn

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pochodnych 4-amino-1,3-diazyn, w szczególności pochodnych 4-aminopirymidyny o ogólnym wzorze 1 oraz pochodnych 4-aminochinazoliny o ogólnym wzorze 2, gdzie R oznacza wodór, alkil lub aryl,  $R^1$  i  $R^3$  oznacza alkil lub aryl,  $R^2$  oznacza wodór, alkil lub fenyl podstawiony w pozycji o-, m- lub p- grupą  $R^4$ ,  $R^4$  oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksylową, chlorowiec, grupę nitrową lub aminową, **znamienny tym**, że związki te poddaje się reakcji N-podstawione związki imidoilowe o ogólnym wzorze 3, gdzie  $R^5$  oznacza winyl podstawiony grupami  $R^2$  i  $R^3$  lub fenyl podstawiony w pozycji o-, m- lub p- grupą  $R^4$ , w którym  $R^2$ ,  $R^3$  i  $R^4$  mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza ujemną grupę łatwo opuszczającą, korzystnie chlorowiec, grupę dichlorofosforanową lub trifenylofosfinową, z cyjanamidem lub jego pochodnymi podstawionymi przy azocie aminowym o ogólnym wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, utrzymując je w temperaturze  $0 \div 50^\circ\text{C}$ , korzystnie  $20^\circ\text{C}$ , przez  $1 \div 5$  godzin w zależności od budowy wyjściowego N-podstawionego związku imidoilowego, a otrzymaną pośrednią sól związku 1,3-diazabutadienowego o ogólnym wzorze 5, w którym R,  $R^5$  i X mają podane wyżej znaczenie, poddaje się heterocyklizacji sposobem zależnym od budowy  $R^5$ .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że heterocyklizację soli związku 1,3-diazabutadienowego o ogólnym wzorze 5, w którym  $R^5$  jest grupą winylową  $R^2\text{-CH-CR}^3$ , gdzie  $R^2$  i  $R^3$  ma wyżej podane znaczenie prowadzi się tak, że sól związku 1,3-diazabutadienowego neutralizuje się w bezwodnym środowisku do wolnego związku, który rozpuszcza się w rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie toluenie i ogrzewa w temperaturze  $50 \div 200^\circ\text{C}$ , korzystnie  $110^\circ\text{C}$  przez  $1 \div 5$  godzin, korzystnie 3 godziny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że heterocyklizację soli związku 1,3-diazabutadienowego o ogólnym wzorze 5, w którym  $R^5$  jest grupą fenylową  $R^4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ , a  $R^4$  ma wyżej podane znaczenie prowadzi się tak, że do soli związku 1,3-diazabutadienowego rozpuszczonego w rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie benzenie, dodaje się równomolową ilość związku typu kwasu Lewisa, korzystnie  $\text{TiCl}_4$  lub  $\text{SbCl}_5$  i ogrzewa się w temperaturze  $50 \div 150^\circ\text{C}$ , korzystnie  $80^\circ\text{C}$  przez  $0,5 \div 2$  godziny.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 4-amino-1,3-diazyn, a w szczególności pochodnych 4-aminopirymidyn o ogólnym wzorze 1 oraz pochodnych 4-aminochinazolin o ogólnym wzorze 2, gdzie R oznacza wodór, alkil lub aryl,  $R^1$  i  $R^3$  oznacza alkil lub aryl,  $R^2$  oznacza wodór, alkil lub o, m, p- $R^4\text{-C}_6\text{H}_4$ ,  $R^4$  oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksylową, chlorowiec, grupę nitrową lub aminową.

4-Aminodiazyny występują w wielu centrach istotnych dla metabolizmu. Z tego też powodu wiele syntetycznych pochodnych 4-aminodiazyn o podobnej budowie znajduje zastosowanie jako antymetabolity, które selektywnie mogą blokować działanie enzymów odpowiedzialnych za przebieg procesów biochemicznych. Szczególna rola 4-amino-1,3-diazyn polega na możliwości regulacji syntezy DNA oraz innych procesów odpowiedzialnych za biochemiczną organizację komórek. Dlatego związki z tej grupy znalazły zastosowanie jako leki działające bakteriostatycznie, w zwalczaniu niektórych nowotworów, obniżające ciśnienie krwi, a nawet przeciw wirusowi HIV-1, jako leki weterynaryjne oraz fungicydy.

Znana jest metoda syntezy 4-aminopirymidyn poprzez reakcję heterocyklizacji fragmentów  $[3 + 3]$ , najczęściej  $\beta$ -karbonylonitryli z mocznikiem lub jego pochodnymi. Ze względu na rodzaj stosowanych substratów metodą tą można otrzymać jedynie 4-aminopirymidyny niepodstawione przy azocie aminowym. Inna znana metoda otrzymywania 4-aminopirymidyn polega na reakcji

amoniaku lub amin z pochodnymi pirymidyny podstawionymi w pozycji 4 podstawnikami dającymi się łatwo wymienić w reakcji substytucji nukleofilowej. Metoda ta jest zwykle procesem wieloetapowym, w wielu przypadkach prowadzącym do produktu z niskimi wydajnościami. Najczęściej stosowana, znana metoda otrzymywania 4-aminochinazolin polega na reakcji nukleofilowego podstawienia amoniakiem lub aminami chloru w 4-chlorochinazolinach otrzymanych w wieloetapowym procesie z pochodnych kwasu antranilowego. Wydajności tych reakcji, z uwagi na wieloetapowość procesu, są z reguły niskie. Inna znana metoda syntezy 4-aminochinazolin, polegająca na zamknięciu pierścienia pirymidynowego w reakcji o-aminobenzonitrylu z acetonitrylem lub benzonitrylem, prowadzi do pochodnych 4-aminochinazolin niepodstawionych przy azocie aminowym. Reakcja ta jak dotąd była badana jedynie fragmentarycznie i ma marginalne znaczenie w syntezie pochodnych 4-aminochinazolin.

Znane metody syntezy 4-amino-1,3-diazyn w wielu przypadkach prowadzą do produktów z niskimi wydajnościami, a ograniczenia wynikające z dostępności surowców i metod syntezy nie pozwalają często zsyntezować związków o pożądanej ze względu na potencjalne własności biologiczne strukturze.

Celem wynalazku jest opracowanie ogólnego sposobu otrzymywania pochodnych 4-amino-1,3-diazyn z łatwo dostępnych surowców, z dobrymi wydajnościami.

Istota wynalazku polega na zastosowaniu do otrzymywania 4-amino-1,3-diazyn reakcji N-podstawionych związków imidoilowych o ogólnym wzorze 3, w którym  $R^1$  oznacza alkil lub aryl,  $R^5$  oznacza grupę winylową  $R^2-CH=CR^3$ - lub fenyłową  $R^4-C_6H_4$ , gdzie  $R^2$  oznacza wodór, alkil  $R^4-C_6H_4$ ,  $R^3$  oznacza alkil lub aryl,  $R^4$  oznacza wodór, grupę alkilową alkoksyłową, aminową, chlorowic, grupę nitrową, X oznacza ujemną grupę łatwo opuszczającą, jak np. chlorowic, grupa dichlorofosforanowa, trifenylfosfinowa itp., z cyjanamidem lub jego pochodnymi podstawionymi przy azocie aminowym o ogólnym wzorze 4, gdzie R oznacza wodór, alkil lub aryl.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do roztworu w rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie benzenie, N-podstawionego związku imidoilowego otrzymanego na jednej ze znanych dróg takich, jak przegrupowanie Beckmanna odpowiednich oksymów, działanie na N-podstawione amidy kwasowe  $PCl_5 P(C_6H_5)_3 + CCl_4$ ,  $SOCl_2$  itp., reakcja alkiloketonów z nitrylami wobec  $POCl_3$ , wprowadza się roztwór cyjanamidu lub jego pochodnymi podstawionymi w rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie benzenie. Cyjanamid lub jego pochodne stosuje się w ilości 1 ÷ 5 moli na 1 mol N-podstawionego związku imidoilowego, korzystnie 2 mole. Układ reakcyjny utrzymuje się w temperaturze 0 ÷ 50°C, korzystnie 20°C, przez 1 ÷ 5 godzin, w zależności od budowy N-podstawionego związku imidoilowego. W tych warunkach następuje reakcja między N-podstawionym związkiem imidoilowym i cyjanamidem lub jego pochodnymi do soli związku 1,3-diazabutadienowego o ogólnym wzorze 5, gdzie R,  $R^1$ ,  $R^5$  i X mają wyżej podane znaczenie. Związek 1,3-diazabutadienowy w postaci soli amoniowej wypada ze środowiska reakcji i można go oddzielić i oczyścić przez ekstrakcję niepolarnymi rozpuszczalnikami. Jak wykazały nasze badania, sól związku 1,3-diazabutadienowego nie jest podatna na cyklizację. W sposobie według wynalazku stosuje się dwie metody heterocyklizacji soli związku 1,3-diazabutadienowego w zależności od budowy podstawnika  $R^5$ .

W przypadku, gdy  $R^5$  jest grupą winylową  $R^2-CH=CR^3$ -, sól związku 1,3-diazabutadienowego neutralizuje się w bezwodnym środowisku do wolnego związku, który rozpuszcza się w bezwodnym rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie toluenie i ogrzewa w temperaturze 50 ÷ 200°C, korzystnie 110°C przez 1 ÷ 5 godzin, korzystnie 3 godziny. Po wydzieleniu w normalny sposób i oczyszczeniu, otrzymuje się 4-aminopirymidyny z dobrymi wydajnościami do wyjściowych substratów.

W przypadku, gdy  $R^5$  jest grupą fenyłową  $R^4-C_6H_4$ -, w sposobie według wynalazku można stosować metodę opisaną powyżej, jednakże, jak wykazały nasze badania, do heterocyklizacji soli związku 1,3-diazabutadienowego w tym przypadku korzystnie jest zastosować katalizatory typu kwasów Lewisa. Stosując takie katalizatory, jak  $TiCl_4$  lub  $SbCl_5$  w ilościach równomolowych i ogrzewają mieszaninę reakcyjną w rozpuszczalniku węglowodorowym, korzystnie benzenie, w temperaturze 50 ÷ 150°C, korzystnie 80°C przez 0,5 ÷ 2 godzin otrzymywano 4-aminochinazolinę z dobrymi wydajnościami.

Sposób według wynalazku stwarza nowe możliwości w syntezie 4-amino-1,3-diazyn tak w zakresie syntezy nowych pochodnych, jak i zwiększenia wydajności dotąd otrzymanych związków innymi metodami.

Przykład I. Surowy chlorek N-(2-fenilo-1-metylo)acetimidoilowy (wzór 3,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = R^2\text{-CH}=\text{CR}^3$ -, gdzie  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{Cl}$ ) otrzymany w wyniku przegrupowania Beckmanna oksymu 4-fenilo-3-metylo-3-buten-2-omu (0,02 m) wobec  $\text{PCl}_5$  (0,023 m) rozpuszcza się w bezwodnym benzenie (50 ml). Do roztworu dodaje się N,N-dimetylocyjanamid (0,04 m, wzór 4,  $R = \text{CH}_3$ ) i pozostawia na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodaje się roztwór  $\text{NaOH}$  w bezwodnym metanolu (0,05 m w 30 ml metanolu). Rozpuszczalniki usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje bezwodny toluen (50 ml) i utrzymuje w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Mieszaninę poreakcyjną po ochłodzeniu zadaje się nadmiarem 20% kwasu solnego i oczyszcza przez destylację z parą wodną. Kwaśną pozostałość podestylacyjną neutralizuje się stężonym roztworem  $\text{NaOH}$ . Surowy produkt oddziela się przez ekstrakcję eterem i oczyszcza na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,6-dimetylo-4-dimetyloamino-5-fenylpirymidynę o t. w. =  $152 \div 154^\circ\text{C}/2.5$  tor z wydajnością 70% w stosunku do wyjściowego oksymu.

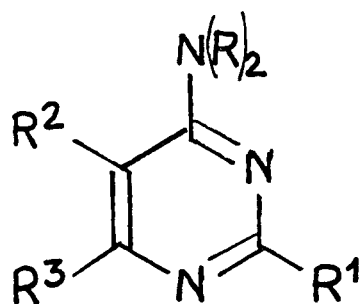
Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I, wychodząc z 0,02 m oksymu 4-(m-metoksyfenilo)-3-metylo-3-buten-onu i 0,04 m cyjanamidu otrzymano 2,6-dimetylo-4-amino-5--(m-metoksyfenilo)pirymidynę o t.t. =  $202 \div 203^\circ\text{C}$  z wydajnością 64% w stosunku do wyjściowego oksymu.

Przykład III. Do surowego dichlorofosforanu 1-metylowinyloacetimidoilowego (wzór 3,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = R^2\text{CH}=\text{CR}^3$ -, gdzie  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $X = \text{OPOCl}_2$ ) otrzymanego przez ogrzewanie 0,1 m acetonu, 0,1 m acetonitrylu i 0,1 m  $\text{POCl}_3$  w benzenie pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut dodawano 0,1 dimetylocyjanamidu i ogrzewano przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do roztworu dodano 100 ml bezwodnego eteru, oddzielono dolną oleistą warstwę soli związku 1,3-diazabutadienowego (wzór 5, gdzie  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^5$  i  $X$  mają wyżej podane znaczenie), myto ją bezwodnym eterem, a następnie alkalizowano metanolowym roztworem  $\text{NaOH}$ . Odsączono sól nieorganiczną, usunięto rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a związek 1,3-diazabutadienowy rozpuszczono w toluenie i utrzymywano przez 1 godzinę w stanie wrzenia. Po przerobieniu mieszaniny poreakcyjnej jak w przykładzie I otrzymano 2,6-dimetylo-4-dimetyloaminopirymidynę o t. w. =  $226^\circ\text{C}$  z wydajnością 30% w stosunku do wyjściowego acetonu.

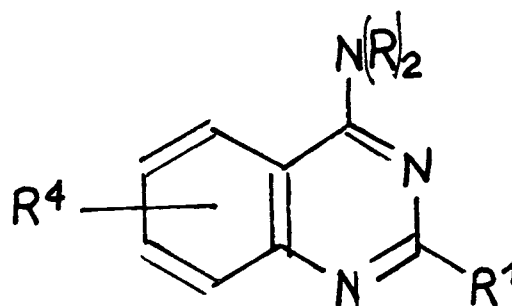
Przykład IV. Do surowego chlorku N-fenylbenzimidoilowego (wzór 3,  $R^1 = R^5 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $X = \text{Cl}$ ) otrzymanego przez ogrzewanie benzenowego roztworu 0,05 m benzanilidu z 0,05 m  $\text{PCl}_5$  i usunięcie większości rozpuszczalnika i  $\text{POCl}_3$  pod zmniejszonym ciśnieniem, dodawano 50 ml bezwodnego benzenu, 0,05 m cyjanamidu (wzór 4,  $R = \text{H}$ ) i pozostawiano przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie dodawano 0,05 m  $\text{TiCl}_4$  w 30 ml bezwodnego benzenu i ogrzewano przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaniny poreakcyjnej odsączano wydzielony osad soli surowego produktu, alkalizowano 20%  $\text{NaOH}$ , ponownie sączono. Czysty produkt oddzielano od soli poprzez ekstrakcję eterem i dodatkowo oczyszczano przez krystalizację benzenu. Otrzymano 2-fenilo-4-aminochinazolinę o t.t. =  $147 \div 149^\circ\text{C}$  z wydajnością 70% w stosunku do wyjściowego amidu.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie IV, wychodząc z 0,05 m benzanilidu i 0,05 m difenylocyjanamidu (wzór 4,  $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ) otrzymano 2-fenilo-4-difenyloaminochinazolinę o t.t. =  $156 \div 157^\circ\text{C}$  z wydajnością 90%.

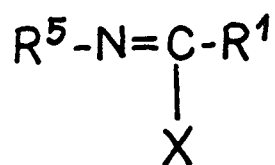
169 025



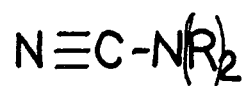
Wzór 1



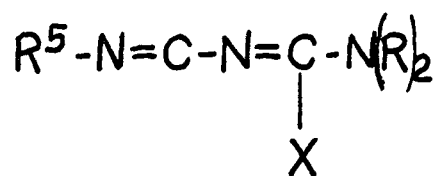
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5