

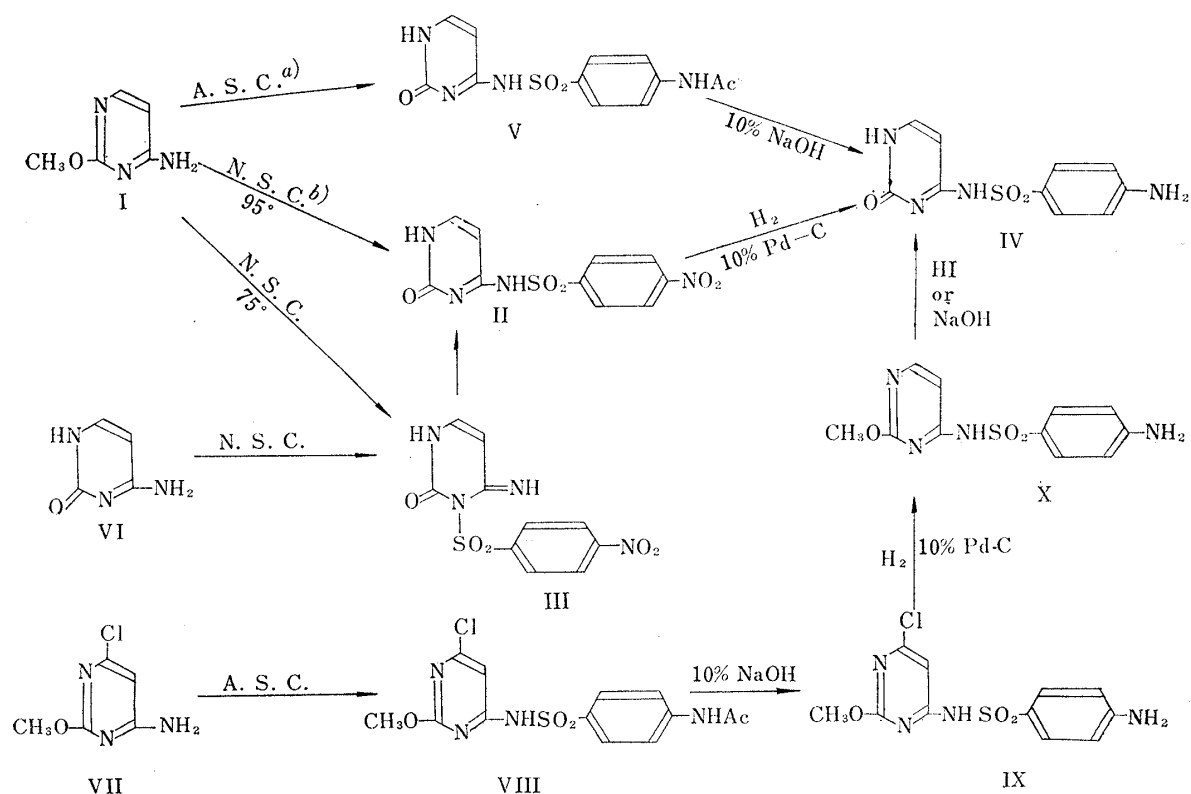
76. Yoshihiro Nitta, Kiyoshi Okui, Kiyohiko Ito, et Mitsuhsa Togo : Dérivées des Pyrimidines. II.*¹ Synthèse des (Alcoxy-2-Pyrimidyl-4)-N¹-Sulfanilamides.*²

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*³)

L'action antibactérienne de certaines sulfa-pyrimidines méthoxylées est connue depuis fort longtemps. Ainsi, la (méthoxy-6-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide fut commercialisée sous le nom de sulfamonométhoxine et la (méthoxy-5-pyrimidyl-2)-N¹-sulfanilamide lui succéda sous le nom de sulfaméthoxydiazine.

Considérant ces données, il nous a paru intéressant d'introduire des alcoxy groupes à la position 2 de la pyrimidyl-4-N¹-sulfanilamide et d'étudier l'activité antibactérienne et la combinaison avec protéine des nouvelles combinaisons, en fonction des substituants.

La (méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide¹⁾ et la (éthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide²⁾ ont été déjà obtenues par la méthode habituelle : condensation des amino-4-pyrimidines correspondantes avec le chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyl dans la



a) Chlorure de *p*-acetamidobenzènesulfonyl b) Chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyl

Schéma 1.

*¹ Part I : This Bulletin, 84, 557 (1965).

*² Présenté au 83^{ème} conférence annuelle de "the Pharmaceutical Society of Japan (1963)."

*³ Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokio (新田義博, 奥井 清, 伊東清彦, 藤郷光久).

1) H. J. Backer, A. B. Grevenstuek : Rec trav. chim., 64, 115 (1945).

2) J. M. Sprague, L. W. Kissinger, R. M. Lincoln : J. Am. Chem. Soc., 63, 3028 (1941).

pyridine, puis réduction du groupe NO_2 . Comme nous avons des doutes sur les rapports que celles-ci n'aient pas l'activité antibactérienne, nous avons effectué cette synthèse par la même méthode, mais nous ne pouvons pas facilement obtenir les sulfapyrimidines.

Il ne nous a pas été possible de préparer la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-méthoxy-2-pyrimidine par condensation de l'amino-4-méthoxy-2-pyrimidine (I)^{3,4)} avec le chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle en présence de pyridine, malgré l'essai de très nombreuses techniques faisant varier la température et la heure de la réaction ou la proportion de la molécule-gramme des deux composés ou la quantité de pyridine.

Par cette méthode, on peut obtenir la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1H) (II) qui est hydrolysée le méthoxy groupe, mais en condition de la basse température la *p*-nitro-benzènesulfonyl-3-imido-4-pyrimidinone-2(1H) (III) avec II, de l'autre on peut seulement obtenir III lorsqu'on emploie la solution d'acétone et carbonate hydrogène de sodium au lieu de pyridine, aussi III elle-même est préparée par condensation directe de l'amino-4-pyrimidinone-2(1H) (VI)⁵⁾ avec le chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle en présence de carbonate hydrogène de sodium dans l'acétone.

III transpose II dans la pyridine chauffante, celle-ci (II) conduit par réduction catalytique du charbon palladié à la sulfanilamido-4-pyrimidinone-2(1H) (IV), celle-ci aussi est obtenue par hydrolysation alcaline de la *p*-acetamido-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1H) (V) préparée par condensation de l'amido-4-méthoxy-2-pyrimidine (I) avec le chlorure de *p*-acetamido-benzènesulfonyle dans la pyridine.

C'est pourquoi nous avons choisi une autre voie pour la préparation de la (méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (X), c'est-à-dire, condensation de l'amino-4-chloro-6-méthoxy-2-pyrimidine (VII)⁶⁾ avec le chlorure de *p*-acetamido-benzènesulfonyle suivie de hydrolysation du produit intermédiaire (VIII) avec alcalin, fournit le composé de la (chloro-6-méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (IX), qui est déshalogénée catalytiquement en (méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfamilamide (X).

X est hydrolysée en IV au moyen d'un acide iodique ou d'un alcali fort, p. ex. la solution à 20% d'hydroxyde de sodium. Par spectre de IR on peut identifier le dernier avec le premier qui est obtenu par réduction de la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1H).

Recemment par Klötzer et Schantl⁷⁾ le composé X est obtenu par une autre voie.

L'amino-4-éthoxy-2-pyrimidine (XI) conduit, par une voie analogue, à la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-éthoxy-2-pyrimidine (XII). Malgré que XI soit condensée avec 1 mole du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle dans la pyridine, on obtient ensemble la *p*-nitro-benzènesulfonimido-4-*p*-nitro-benzènesulfonyl-3-éthoxy-2-pyrimidine (XIII)^{*4} avec XII. Cette méthode est effectuée dans la pyridine froide ou tiède. Si la condensation est effectuée dans la pyridine chauffante, on ne peut pas obtenir XII, mais seulement obtient II qui est hydrolysée l'éthoxy groupe tout comme le méthoxy groupe précédent. XII est aussi obtenue dans le dichlorométhane en présence de triméthylamine au lieu de pyridine. XII se laisse réduire par le charbon palladié dans du méthanol en présence de carbonate de potasse à la (éthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (XIV). Si XII est réduit dans le médium acide ou neutre, l'absorption d'hydrogène cesse à

*4 A présent, nous n'avons pas encore effectué l'étude pour la structure de XIII, mais en général le deuxième du chlorure de benzènesulfonyle est substitué à la proche azote bouclée dans le composé hétérocyclique (K. Tsuda, S. Sakamoto : *Yakugaku Zasshi*, **69**, 165 (1949)).

3) G. E. Hilbert, T. B. Johnson : *Ibid.*, **52**, 1152 (1930).

4) G. Spittler, H. Bretschneider : *Monatsh. Chem.*, **92**, 183 (1961).

5) V. Prey : *Chem. Ber.*, **74**, 1219 (1941); **75**, 445, 537 (1942).

6) J. Nakazawa, M. Watatani : *Takamine Kenkyusho Nempo*, **12**, 32 (1961); *C. A.*, **55**, 6491 (1961).

7) W. Klötzer, J. Schantle : *Monatsh. Chem.*, **94**, 1178 (1963).

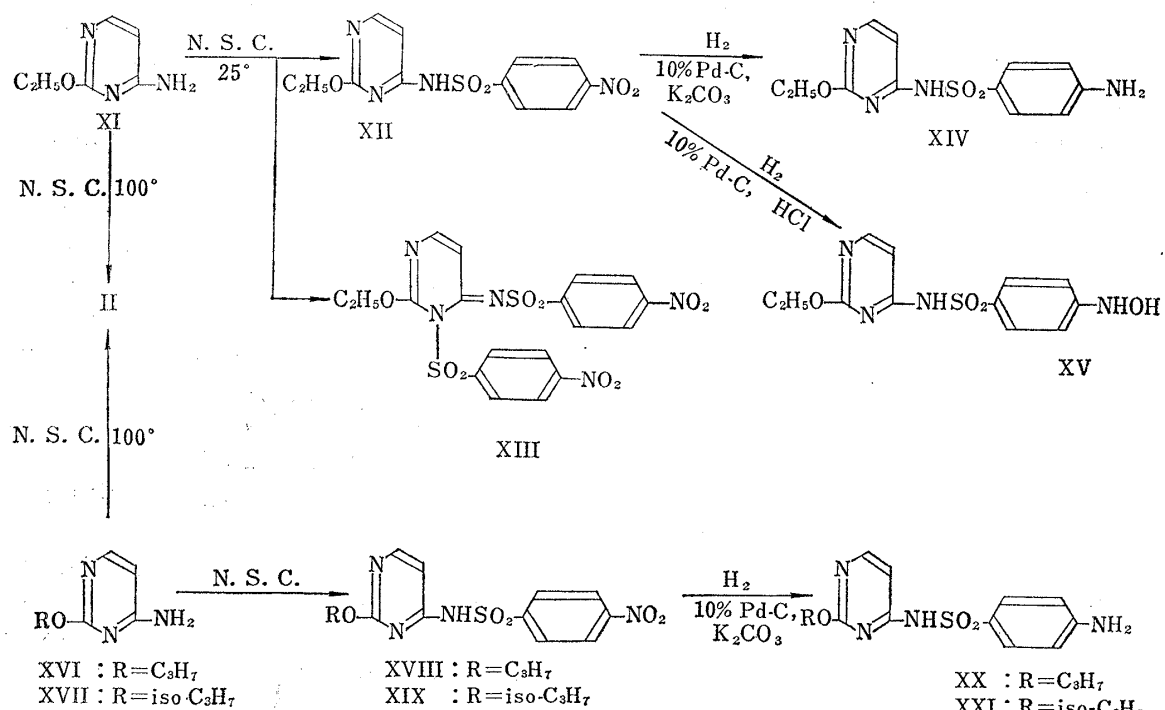
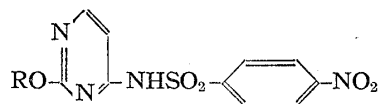
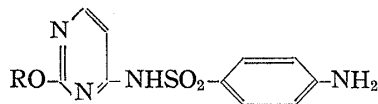


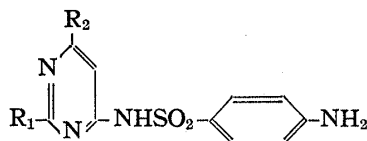
Schéma 2.

TABLEAU I. *p*-Nitro-benzènesulfonamido-4-alcoxy-2-pyrimidines

Comp. N°	R	Fp. (°C)	Solvant pour reconst.	Rendement (%)	Formule	Analyse (%)					
						Calc.			Tr.		
						C	H	N	C	H	N
XII	C ₂ H ₅	172~173	CH ₃ OH + H ₂ O	45	C ₁₂ H ₁₂ O ₅ N ₄ S	44.45	3.73	17.28	44.98	3.85	17.29
XVII	C ₃ H ₇	176 (déc.)	CH ₃ OH	42	C ₁₃ H ₁₄ O ₅ N ₄ S	46.16	4.17	16.56	45.96	4.36	16.53
XIX	iso-C ₃ H ₇	191 (déc.)	"	45	"	46.16	4.17	16.56	46.20	4.00	16.52

TABLEAU II. (Alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamides

Comp. N°	R	Fp. (°C)	Solvant pour reconst.	Rendement (%)	Formule	Analyse (%)					
						Cald.			Tr.		
						C	H	N	C	H	N
X	CH ₃	187~188	CH ₃ OH + H ₂ O		C ₁₁ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	47.14	4.32	19.99	47.25	4.36	20.04
XIV	C ₂ H ₅	188~189	C ₂ H ₅ OH	85	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	48.98	4.80	19.04	49.07	4.95	18.93
XX	C ₃ H ₇	218~219	acétone + H ₂ O	72	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	50.64	5.23	18.18	50.50	4.97	17.80
XXI	iso-C ₃ H ₇	166 (déc.)	"	70	"	50.64	5.23	18.18	50.32	5.16	18.02

TABLEAU III. L'activité antibactérienne des Pyrimidyl-4-N¹-sulfanilamides

Comp. N ^o	R ₁	R ₂	Minimum inhibitoire concentration (mc. g./ml.)		
			<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Shigella flexneri</i> 3a	<i>Proteus vulgaris</i>
X	CH ₃ O	H	1.25~2.5	1.25~2.5	10
XIV	C ₂ H ₅ O	"	5	2.5~5	20
XX	C ₃ H ₇ O	"	5~10	5	> 10
XXI	iso-C ₃ H ₇ O	"	10~20	10~20	> 20
X	CH ₃ O	Cl	1.25~2.5	2.5	> 10
IV	HO	H	>100	>100	>100
Sulfadiméthoxine (control)			1.25~2.5	1.25~2.5	10

deux tiers de la quantité calculée, ainsi on peut obtenir seulement la *p*-hydroxyamino-benzènesulfonamido-4-éthoxy-2-pyrimidine (XV).

La préparation des autres sulfanilamides s'est faite par la même méthode. En général, la condensation des alcoxy-2-amino-4-pyrimidines avec le chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle dans la pyridine est très difficile et nous avons obtenu par cette condensation la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1*H*) avec les objectifs composés. Ces derniers ont été groupés dans le tableau I, les pyrimidyl-4-N¹-sulfanilamides dans le tableau II.

Resultate des Essais Antibactériennes

Nous avons essayé l'activité antibactérienne avec les souches des *Shigella flexneri* 3a, *Staphylococcus aureus* et *Proteus vulgaris*. Les (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamides possèdent des propriétés chimiothérapeutiques intéressantes. En particulier, le dérivé méthoxylé X se distingue par une activité antibactérienne intense.

Ces essais ont été effectués dans nos laboratoires par M. D. Hiroshi Oya et M. Toshiyuki Nebashi.

Expérimentale

***p*-Nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1*H*) (II)**—A On dissout 2.5 g. (0.02 mole) d' amino-4-méthoxy-2-pyrimidine dans 5 ml. de pyridine anhydre, ajoute par portions sous agitation 4.4 g. (0.02 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle et chauffe le mélange à 95° pendant 0.5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris avec de l'eau. Le sulfonamide cristallisé alors est essoré et lavé à l'eau. On purifie en dissolvant ce produit dans une solution diluée de NaOH, on traite cette solution par du noir animal et en précipitant le sulfonamide par neutralisation avec l'acide acétique. On obtient ainsi le sulfonamide avec un rendement à 70%. Pour l'analyse, il a été recristallisé dans de l'acétone diluée. Rendement : 2.5 g. (42%). Fp. 273~276° (déc.). Ce point de fusion n'est pas constant pas le caractère décomposé et monte jusqu'à 317° lorsqu'on recristallise à plusieurs fois. Analyse calculée pour C₁₀H₈O₅-N₄S : C, 40.55; H, 2.72; N, 18.92. Trouvé : C, 40.58; H, 2.29; N, 18.64.

B) On dissout 1.38 g. (0.01 mole) d' amino-4-éthoxy-2-pyrimidine dans 2 ml. de pyridine anhydre, ajoute 2.2 g. (0.01 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle et chauffe le mélange à 90° pendant 1 h, puis opère comme pour la préparation de A) méthode. Rendement : 1.2 g. (41%). Fp. 270~275° (déc.). Ce produit a été identifié avec le premier par spectre de IR.

***p*-Nitro-benzènesulfonyl-3-imido-4-pyrimidinone-2(1*H*) (III)**—A On dissout 1.25 g. (0.01 mole) d' amino-4-méthoxy-2-pyrimidine dans 20 ml. d'acétone anhydre et ajoute 1.05 g. de NaHCO₃ et 2.46 g. (0.012 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle. On chauffe 3.5 h à reflux. Le mélange réactionnel est distillé à sec sous vide et le résidu est repris avec de l'eau. Ce produit cristallisé est essoré et lavé

à l'eau. Il a été recristallisé dans du méthanol ou de l'acétone. Rendement : 1.5 g. (51%). Il fond alors à 230~231°(déc.). Analyse calculé pour $C_{10}H_8O_5N_4S$: C, 40.55; H, 2.72; N, 18.92. Trouvé : C, 40.43; H, 3.07; N, 18.89.

B) On dissout 1.25 g. (0.01 mole) d'amino-4-méthoxy-2-pyrimidine dans 2.5 ml. de pyridine anhydre et ajoute sous agitation 2.2 g. (0.01 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle de manière que la température ne dépasse pas 70° pendant 5 min. Le mélange réactionnel est repris avec de l'eau. Ce produit qui ne s'est pas dissous dans une solution diluée de NaOH et s'est dissous dans l'acide concentré est recristallisé dans du méthanol. Rendement : 2 g. (68%). Ce produit a été identifié avec le premier par spectre IR et l'essai à la fusion.

C) On agite et chauffe 20 h à ébullition un mélange de 1.1 g. (0.01 mole) de cytosine, 2.2 g. (0.01 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle, 1.05 g. de $NaHCO_3$ et 30 ml. d'acétone. Le mélange réactionnel est distillé et le résidu est repris avec de l'eau. Le produit brut cristallisé alors est essoré et lavé à NaOH 10%. Rendement : 2.3 g. (78%). Fp. 183~190°(déc.). On l'a purifié par recristallisation dans de l'acétone. Il forme des prismes incolores. Rendement : 1.5 g. (51%). Fp. 231°(déc.).

Inversion de *p*-Nitro-benzènesulfonyl-3-imido-4-pyrimidinone-2(1H) (III) à *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1H) (II)—On chauffe 1 h à 100° 1.5 g. (0.005 mole) de III dans 15 ml. de pyridine. Après refroidissement, on verse sur de l'eau. Le produit cristallisé est essoré et lavé à l'eau, puis dissolvé dans une solution diluée de NaOH. Pour la purification, cette solution est traitée par du noir animal et acidifiée légèrement avec de l'acide acétique. On obtient ainsi le sulfonamide avec rendement à 1.2 g. (80%). Fp. 220~223°(déc.). Par spectre de IR ce produit a été identifié avec la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(H) préparée à premier fosi.

(Chloro-6-méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-acetyl-N⁴-sulfanilamide (VIII)—On dissout 80 g. (0.5 mole) d'amino-4-chloro-6-méthoxy-2-pyrimidine (VII)⁶ dans 120 ml. de pyridine anhydre et ajoute par portions sous agitation 174 g. (0.75 mole) du chlorure de *p*-acetamido-benzènesulfonyle, de manière que la température ne dépasse pas 40°. On agite quelques heures à la température ambiante et laisse reposer la nuit. Le mélange réactionnel est versé dans 1 L. d'eau. Le sulfonamide cristallisé alors est essoré et lavé à l'eau et au méthanol dilué. Le rendement en produit brut est 55 g. (31%). Fp. 226°(déc.). On purifie en dissolvant ce produit dans 3.5 L. du méthanol bouillant, en traitant cette solution par du noir animal, en condensant ce filtrat jusqu'au tièrs et presipitant le sulfonamide par l'addition de 1 L. d'eau. Il forme des cristaux jaunâtres. Rendement : 48 g. (27%). Fp. 233~234°. Analyse calculé pour $C_{13}H_{13}O_4N_4SCl$: C, 43.74; H, 3.67; N, 15.69. Trouvé : C, 43.53; H, 3.71; N, 15.58.

(Chloro-6-méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (IX)—On dissout 3.56 g. (0.01 mole) de VIII dans 20 ml. de NaOH 10% et chauffe à 80° sous agitation pendant 30 min. Après refroidissement, on obtient une huile épaisse jaune par l'addition d'acide acétique dilué. On laisse la huile reposer à la température froide jusqu'à ce qu'elle est cristallisée, ce qui nécessite généralement 24 h. On l'essore et lave à l'eau. Ce produit a été recristallisé dans du méthanol à 50%, forme des prismes incolores. Rendement : 2.5 g. (78%).

(Méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (X)—On dissout 1.57 g. (0.005 mole) de IX dans un mélange de 50 ml. d'éthanol et de 40 ml. de NaOH 10% (0.01 mole). On ajoute 0.3 g. de carbone palladié à 10% et hydrogène le mélange à la température ambiante. La quantité calculée de H_2 est absorbée en 15 h. On sépare le catalyseur, neutralise le filtrat à pH 6.00 avec l'acide acétique dilué, concentre la solution à un cinquième sous vide et laisse reposer la nuit à froid. Le sulfonamide précipité a été recristallisé dans de l'éthanol dilué. Il forme des aiguilles incolores. Rendement : 1.2 g. (85%). Fp. 187~188°.

***p*-Nitro-benzènesulfonamido-4-éthoxy-2-pyrimidine (XII)**—A) On refroidit à 0° sous agitation une solution de 13.3 g. (0.06 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle dans le mélange de 40 ml. de dichlorométhane et de 10 ml. de benzène, ajoute goutte à goutte 8.4 g. (0.06 mole) d'amino-4-éthoxy-2-pyrimidine dans 40 ml. de benzène compris de triméthylamine à 20%. On maintient 6 h l'agitation à la température froide, laisse reposer la nuit, puis évapore à sec la solution sous vide. Le résidu est repris avec de l'eau. Le produit cristallisé est alcalisé avec 120 ml. Na_2CO_3 5%.*⁵ La solution est filtrée et neutralisée par l'acide acétique. On obtient ainsi la *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-éthoxy-2-pyrimidine (XII). Rendement : 10.2 g. (53%). Fp. 165~168°. Il a été recristallisé dans l'alcool dilué. Rendement : 8.7 g. (45%). Fp. 172~173°. On dissout le sulfonamide (XII) dans une solution de K_2CO_3 10%, laisse reposer quelques heures à froid. Le sel de potasse du XII monohydrate peut être obtenu et forme des prismes jaune clair. Fp. 145~147°(déc.). Analyse calculé pour $C_{12}H_{11}O_5N_4SK \cdot H_2O$: C, 37.89; H, 3.42; N, 14.73. Trouvé : C, 37.52; H, 3.60; N, 14.76.

B) On dissout 1.38 g. (0.01 mole) d'amino-4-éthoxy-2-pyrimidine dans 3 ml. de pyridine anhydre, ajoute sous agitation 2.2 g. (0.01 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle et laisse reposer 30 h à la température ambiante. Le mélange qui se cristallise en partie est versé dans de l'eau. Le produit brut est alcalisé avec 20 ml. de Na_2CO_3 5%. On enlève la substance indissoluble*⁵ par filtration, neutralise le filtrat alcalin par l'acide acétique et laisse reposer quelques minutes à froid. Le produit précipité est

*⁵ La substance indissoluble dans une solution de Na_2CO_3 5% est le composé XIII.

dissous dans 50 ml. d'acétone. Ce produit qui ne s'est pas dissous dans l'acétone est la *p*-nitro-benzène-sulfonylamido-4-pyrimidinone-2(1*H*). La solution d'acétone est distillée à sec et le résidu est recristallisé dans du méthanol dilué. Rendement : 0.8 g. (25%). Fp. 172~173°.

Sulfanilamido-4-pyrimidinone-2(1*H*) (IV)—A) On suspend 3 g. (0.01 mole) de II dans 100 ml. de l'acétone à 60%, ajoute 0.3 g. de carbon palladié à 10% et hydrogène le mélange à la température ambiante. La quantité calculée de H₂ est absorbée en 7 h. On sépare le catalyseur, concentre le filtrat à un cinquième sous vide et laisse reposer la nuit à froid. Le produit brut est recristallisé dans de l'eau. Rendement : 1.5 g. (56%). Fp. 317° (déc.).

B) On dissout 5 g. (0.04 mole) de I dans 12 ml. de pyridine anhydre, ajoute sous agitation 11.7 g. (0.05 mole) du chlorure de *p*-acetamido-benzènesulfonyle à la température ambiante et laisse reposer la nuit. Le mélange réactionnel est repris avec 30 ml. d'eau. Premièrement *p*-acetamido-benzènesulfonamido-4-méthoxy-2-pyrimidine se dépose. Le rendement en produit brut est 5.6 g. (46%). Il est recristallisé dans du méthanol dilué et forme des aiguilles incolores. Fp. 227° (déc.). Après filtration, on ajoute 30 ml. d'eau au filtrat et laisse reposer 12 h. Le produit (*p*-acetamido-benzènesulfonamido-4-pyrimidinone-2(1*H*) (V)) deuxièmement déposé est essoré et lavé à l'eau. Pour purification, il est recristallisé dans du méthanol dilué. Rendement : 2 g. (16%). Fp. 270° (déc.). Analyse calculé pour C₁₂H₁₂O₄N₄S : N, 18.18. Trouvé : N, 17.70. Puis on dissout 1.6 g. (0.005 mole) de V dans 8 ml. de NaOH 10% et chauffe 1 h cette solution à reflux. Après refroidissement, on la neutralise avec l'acide acétique. Le sulfanilamide est essoré et lavé à l'eau, recristallise dans de l'eau et forme des écailles fines. Rendement : 0.4 g. (26%). Fp. 269° (déc.). Analyse calculé pour C₁₀H₁₀O₃N₄S : C, 45.11; H, 3.79; N, 21.05. Trouvé : C, 44.67; H, 3.88; N, 20.67. Il a été identifié avec le premier par spectre de IR.

C) On dissout 1.4 g. (0.005 mole) de X dans 10 ml. de HI à 10%, laisse reposer 12 h à température ambiante, puis chauffe 10 min. à 80°. Après refroidissement, on neutralise le mélange réactionnel à pH 6.00 avec NaOH et concentre la solution sous vide et résidu est repris avec de l'eau. On purifie en dissolvant ce produit dans une solution diluée de NaOH, en traitant cette solution par du noir animal et en précipitant le sulfonamide par neutralisation avec l'acide acétique. Il a été recristallisé dans de l'eau. Rendement : 0.7 g. (53%). Fp. 290~295° (déc.). Il a été identifié avec le premier par spectre de IR.

***p*-Nitro-benzènesulfonimido-4-*p*-nitro-benzènesulfonyl-3-éthoxy-2-pyrimidine (XIII)**—On dissout 2.76 g. (0.02 mole) d' amino-4-éthoxy-2-pyrimidine (XI) dans 6 ml. de pyridine anhydre, ajoute sous agitation 4.4 g. (0.01 mole) du chlorure de *p*-nitro-benzènesulfonyle à la température ambiante. Le mélange réactionnel que le précipité blanc se produit en même temps qu'addition, est immédiatement versé dans 50 ml. d'eau. Le produit brut cristallisé alors est essoré et lavé à l'eau. Rendement : 3.4 g. (mélange de *p*-nitro-benzènesulfonamido-4-éthoxy-2-pyrimidine (XII)). On enlève XII par une solution de NaOH 10% et lave le produit insoluble à l'acétone. Il a été recristallisé dans une solution du méthanol acétonique. Il forme des aiguilles incolores. Rendement : 0.6 g. (12%). Fp. 212~213°. Analyse calculé pour C₁₈H₁₅O₉N₅S₂ : C, 42.43; H, 2.97; N, 13.75. Trouvé : C, 42.88; H, 3.09; N, 13.77.

(Éthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide (XIV)—On dissout 3.2 g. (0.01 mole) de XII dans une solution de 50 ml. de méthanol et 10 ml. de K₂CO₃ 10%. On ajoute 0.3 g. de carbon palladié à 10% et hydrogène le mélange à la température ambiante. La quantité calculée de H₂ est absorbée en 8 h. On sépare le catalyseur, neutralise le filtrat à pH 6.00 avec l'acide acétique diluée, concentre la solution sous vide et le résidu est repris avec de l'eau. Le sulfanilamide cristallisé alors est essoré et lavé à l'eau. Le rendement en produit est 2.7 g. (92%). Il a été recristallisé dans du méthanol dilué. Il forme des prismes incolores. Rendement : 2.5 g. (85%).

Nous tenons à remercier M. le docteur T. Akiba, Directeur de nos Recherches Laboratoires pour ses précieux conseils et ses directions bienveillantes; M. T. Nebashi pour les essais antibactériennes; M^{lle} M. Ishii pour les microanalyses; M^{lle} K. Arimoto pour la détermination des spectres de IR.

Resumé

Nous avons effectué la synthèse des (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamides. La condensation des amino-4-alcoxy-2-pyrimidines avec le chlorure de *p*-nitro-benzène-sulfonyle est très difficile, surtout la (méthoxy-2-pyrimidyl-4)-N¹-sulfanilamide n'est pas obtenue par cette méthode, donc elle a été préparée par l'autre méthode et possède l'activité antibactérienne intense.

(Reçu le 13 Octobre, 1964)