

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67926

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,1/01

Zgłoszono: 12.IV.1968 (P 126 421)

Pierwszeństwo: 12.IV.1967 Węgierska
Republika
Ludowa

MKP C07d 31/24

Opublikowano: 20.XI.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Pál Benkó, László Pallas, Ferenc Ördögh,
Julianna Rosdy

Właściciel patentu: Egyt Gyógyszervegyeszet Gyár, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych eterów N-pirydyloformiminowych

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania eterów N-pirydyloformiminowych mających własności przeciworobacze.

Stwierdzono, że nowe etery N-pirydyloformiminowe o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę benzyłową lub fenyloetyłową, nasyconą lub nienasyconą alifatyczną grupę węglowodorową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającym 5 do 20 atomów węgla, grupę cykloalkilową zawierającą 5 do 7 atomów węgla lub niższą grupę dwualkiloaminową, a R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową lub niższą grupę alkilową, jak również ich czwartorzędowe pochodne wykazują bardzo korzystne, selektywne działanie przeciworobacze w stosunku do robaków pasożytniczych występujących u ludzi i zwierząt ciepłokrwistych.

Przeprowadzone doświadczenia *in vitro* z dobrze rozwiniętymi okazami robaków *Tubifex rivularium* wykazały, że aktywność przeciworobacza tych związków wyraźnie przewyższa aktywność znanych i dotąd terapeutycznie stosowanych środków przeciworobaczych.

Etery N-pirydylo-formiminowe o ogólnym wzorze 1 wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że eter N-pirydyloformimino-alkilowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomów węgla, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze R_1-OH , w którym R_1 ma znaczenie jak we wzorze ogólnym 1.

2

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie w obecności rozpuszczalnika, oraz korzystnie w obecności metalu alkalicznego lub alkoholanu metalu alkalicznego, przy ogrzewaniu, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Jako rozpuszczalnik można stosować na przykład aromatyczne węglowodory jak benzen lub toluen, lecz w szczególnym przypadku może służyć do tego celu również nadmiar stosowanego do reakcji alkoholu o ogólnym wzorze $HO-R_1$, w którym R_1 ma podane znaczenie. Jako metal alkaliczny stosuje się korzystnie sól metaliczna.

Wytworzone sposobem według wynalazku etery N-pirydylo-formiminowe o ogólnym wzorze 1 można w razie potrzeby przeprowadzić w znany sposób w ich czwartorzędowe pochodne.

Produkty wyjściowe do wytwarzania sposobem według wynalazku, a mianowicie niższe etery N-pirydylo-formimino-alkilowe o ogólnym wzorze 2, są znanymi związkami. Można je wytworzyć na przykład, jak wiadomo z węgierskiego opisu patentowego Nr 153.520, przez reakcję odpowiednich pirydylo-formamidyn z niższymi alkilowymi eterami kwasu ortomrówkowego o ogólnym wzorze $HC(OX)_3$, w którym X ma takie znaczenie jak we wzorze 1.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej proces będący przedmiotem niniejszego wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 15,5 g (0,0832 mola) eteru N-(4-pirydolo)-formimino-etylowego i 21,6 g

(0,2 mola) alkoholu benzyłowego zadaje się 0,05 g sodu metalicznego i ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 100—120°C. Powstający w czasie reakcji etanol oddestylowuje się w sposób ciągły z mieszaniny reakcyjnej. Po oddestylowaniu wyliczonej ilości etanolu reakcja jest zakończona. Temperaturę wrzenia otrzymanego w ten sposób eteru N-(4-pirydylo)-formimino-benzyłowego pod ciśnieniem 0,1 mm Hg wynosi 70—78°C. Produkt wyodrębnia się i oczyszcza przez frakcjonowaną destylację.

Przykład II. Mieszaninę 25 g (0,1664 mola) eteru N-(4-pirydylo)-formimino-etyłowego i 24,42 g (0,2 mola) alkoholu beta-feniloetyłowego ogrzewa się w obecności 0,05 g sodu metalicznego w ciągu 3 godzin w temperaturze 110—140°C. Po zakończeniu reakcji otrzymany eter N-(4-pirydylo)-formimino-beta-feniloetyłowy wyodrębnia się przez frakcjonowaną destylację. Temperatura wrzenia otrzymanego produktu pod ciśnieniem 0,05 mm Hg wynosi 138—140°C.

Przykład III. Mieszaninę 150,18 g (1 mol) eteru N-(3-pirydylo)-formimino-etyłowego i 242,4 g (1 mol) alkoholu cetyłowego w 500 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia, a pozostający w czasie reakcji etanol oddestylowuje się azeotropowo wraz z benzenem z mieszaniny reakcyjnej w sposób ciągły. Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się również benzen, a pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej. Otrzymany eter N-(3-pirydylo)-formiminocetyłowy wrze pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 193—195°C.

Przykład IV. Mieszaninę 150,18 g (1 mol) eteru N-(3-pirydylo)-formimino-etyłowego i 300,46 g (3 mole) cykloheksanolu zadaje się 0,1 g sodu metalicznego i przerabia w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymany eter N-(3-pirydylo)-formimino-cykloheksylowy wrze pod ciśnieniem 0,2 mm Hg w temperaturze 123—124°C.

Przykład V. 150,18 g (1 mol) eteru N-(3-pirydylo)-formimino-etyłowego w obecności 0,05 g sodu metalicznego przereagowuje się w sposób podany w przykładzie I z 153,23 g (1,5 mola) n-heksanolu. Otrzymany eter N-(3-pirydylo)-formimino-n-heksylowy wrze pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 95—96°C.

Przykład VI. 15 g (0,1 mola) eteru N-(3-pirydylo)-formimino-etyłowego zadaje się 47,4 g (0,3 mola) alkoholu n-decylowego i 0,05 g sodu metalicznego. Reakcję przeprowadza się w sposób podany w przykładzie I, lecz czas jej trwania wynosi tylko 30 minut. Otrzymany eter N-(3-pirydylo)-formimino-n-decylowy wrze pod ciśnieniem 0,2 mm Hg w temperaturze 156—158°C.

Przykład VII. 150,18 g (1 mol) eteru N-(2-pirydylo)-formiminoetyłowego poddaje się reakcji w 122,16 g (1 mol) alkoholu beta-feniloetyłowego oraz 600 ml toluenu w obecności 0,05 g sodu metalicznego. Mieszaninę reakcyjną wyodrębnia się w sposób podany w przykładzie II. Temperatura topnie-

nia otrzymanego eteru N-(2-pirydylo)-formimino-beta-fenilo-etyłowego pod ciśnieniem 0,05 mm Hg wynosiła 135°C.

5 Przykład VIII. 150 g (0,1 mola) eteru N-(2-pirydylo)-formiminoetyłowego poddaje się reakcji w sposób podany w przykładzie II przy użyciu 21,6 g (0,2 mola) alkoholu benzyłowego w obecności 0,05 g sodu metalicznego. Wytworzony eter N-(2-pirydylo)-formiminobenzyłowy wrze pod ciśnieniem 0,5 mm Hg w temperaturze 148°C.

15 Przykład IX. 164,22 g (1 mol) eteru N-(6-metylo-2-pirydylo)-formiminoetyłowego poddaje się reakcji w obecności 500 ml benzenu z 110 ml (1 mol) alkoholu izoamylowego w sposób podany w przykładzie III. Wytworzony eter N-(6-metylo-2-pirydylo)-formimino-izoamylowy wrze pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 182—195°C.

20 Przykład X. 16,42 g (0,1 mola) eteru N-(4-metylo-2-pirydylo)-formimino-etyłowego poddaje się reakcji w obecności 0,1 g sodu metalicznego z 60 g beta-dwuetyloaminoetanolu w sposób opisany w przykładzie II. Wytworzony eter N-(4-metylo-2-pirydylo)-formimino-beta-dwuetyloaminoetyłowy wrze pod ciśnieniem 0,2 mm Hg w temperaturze 170—182°C.

30 Przykład XI. 18,46 g (0,1 mola) eteru N-(5-chloro-2-pirydylo)-formimino-etyłowego poddaje się reakcji z 11,62 g (0,1 mola) hepta-n-4-olu, w obecności 0,1 g sodu metalicznego w sposób opisany w przykładzie II. Otrzymany eter N-(5-chloro-2-pirydylo)-formimino-4-heptyłowy wrze pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 162—182°C.

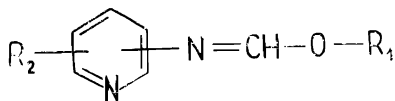
40 Przykład XII. 195,18 g (1 mol) eteru N-(2-nitro-3-pirydylo)-formimino-etyłowego poddaje się reakcji z 58,06 g (1 mol) alkoholu allilowego w obecności 500 ml benzenu w sposób podany w przykładzie III. Otrzymany eter N-(2-nitro-3-pirydylo)-formimincallilowy wrze pod ciśnieniem 0,025 mm Hg w temperaturze 162—167°C.

Zastrzeżenia patentowe

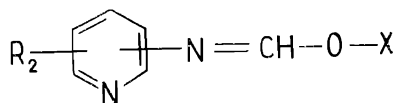
50 1. Sposób wytwarzania eterów N-pirydyloformiminowych w ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę benzyłową lub feniloetyłową, nasyconą lub nienasyconą alifatyczną grupę węglowodorową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającym 5 do 20 atomów węgla, grupę cykloalkilową zawierającą 5—7 atomów węgla lub niższą grupę dwualkiloaminową, a R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową lub niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że eter N-pirydyloformiminoalkilowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę alkilową o 1 do 4 atomów węgla, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze $HO-R_1$ gdzie R_1 ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w rozpuszczalniku, w obecności metalu alkalicznego lub alkoholanu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się przy użyciu nadmiaru alkoholu o wzorze HO-R_1 .



Wzór 1



Wzór 2