



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.XII.1965 (P 112 221)

Pierwszeństwo: 23.XI.1965 Węgierska
Republika
Ludowa

Opublikowano: 25.IX.1971

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d, 31/22

UKT

Współtwórcy wynalazku: Lajos Guczoghy, Maria Puklics

Właściciel patentu: Chinoin Gyogyszer-és Vegyeszeti Termekek Gyara RT,
Budapeszt (Węgierska Republika Ludowa)

Sposób wytwarzania związków 1-(2-alkilo-4-amino-5-pyrimidylometylo)-pirydyniowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków 1-(2-alkilo-4-amino-5-pyrimidylometylo)-pirydyniowych.

Znane są związki 1-(2-alkilo-4-amino-5-pyrimidylometylo)-pirydyniowe jako substancje wartościowe pod względem leczniczym, wykazujące cenne właściwości farmakologiczne przy stosowaniu ich zarówno w medycynie jak i w weterynarii. Związki te można również stosować jako środki działające statycznie na drożdżowce.

Znany z niemieckiego opisu patentowego nr 1 149 010 sposób wytwarzania związków 1-(2-alkilo-4-amino-5-pyrimidylometylo)-pirydyniowych polega na reakcji alkilopirydyn z estrami nieorganicznych mocnych kwasów 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidyn. Jako mocne kwasy nieorganiczne stosuje się zwłaszcza chlorowcowodory, a więc produktami wyjściowymi są wówczas 2-alkilo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidyny.

Inny sposób wytwarzania czwartorzędowych soli alkilopirydyniowych pochodnych pirymidyny znany jest z węgierskiego opisu patentowego nr 151 052. Sposób ten polega na reakcji estru organicznego 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidyny, a mianowicie 2-alkilo-4-amino-5-alkoksymetylopirymidyny, z pirydyną w obecności gazowego chlorowodoru. Również węgierski opis patentowy nr 150 895 podaje sposób wytwarzania polegający na reakcji 4-amino-5-alkoksymetylo-2-propylopirymi-

2

dyny z pikoliną w obecności suchego gazowego chlorowodoru rozpuszczonego w ksylenie.

Charakterystyczne dla wszystkich dotychczas znanych i stosowanych sposobów wytwarzania czwartorzędowych soli alkilopirydyniowych jest to, że estry nieorganiczne lub organiczne 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidyny, a więc 2-alkilo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidynę, 2-alkilo-4-amino-5-alkoksymetylopirymidynę, lub 4-amino-5-alkoksymetylo-2-propylopirymidynę poddaje się reakcji bądź z alkilopirydynami, bądź z pirydyną, bądź z pikoliną w obecności zazwyczaj suchego, gazowego chlorowodoru lub innego chlorowcowodoru. Reakcję prowadzi się w środowisku silnie kwaśnym i bezwodnym.

Chlorki alkilowe bowiem w obecności wody mogą łatwo hydrolizować do alkoholi. Szczególnie w przypadku chlorków alkilowych związanych z pierścieniem aromatycznym lub heterocyklicznym obserwuje się wyraźną wrażliwość na wodę.

Prowadzenie więc procesu wytwarzania czwartorzędowych związków pirydyniowych według dotychczas znanych rozwiązań technicznych było kłopotliwe ze względu na konieczność prowadzenia reakcji z udziałem gazowego chlorowodoru powodującym bardzo silną korozję aparatury, co jest związane ze znacznymi nakładami finansowymi na kosztowną aparaturę przeciwkorozyjną, a także stałe utrzymywanie kontroli parametrów procesu produkcyjnego, aby wrażliwe na wodę chlorki alkilowe związane

z pierścieniem heterocyklicznym zabezpieczyć przed śladami wilgoci.

Stwierdzono, że reakcję wytwarzania czwartorzędowych związków pirydyniowych można prowadzić w łagodniejszych warunkach, na przykład już przy wartości pH środowiska około 6,5 i w obecności wody, jeżeli jako produkt wyjściowy zastosuje się wolną niezestryfikowaną pochodną hydroksylową, a mianowicie 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidynę, a nie — jak według znanych rozwiązań — jej estry nieorganiczne lub organiczne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidynę poddaje się czwartorzędowaniu za pomocą pirydyny lub alkilopirydyny.

W warunkach sposobu według wynalazku nie następuje estryfikacja, ponieważ reakcja atryfikacji przebiega tylko w silnie kwaśnym środowisku ze stężonym kwasem solnym lub w bezwodnym środowisku z gazowym chlorowodorem. Tymczasem sposób według wynalazku można prowadzić przy wartości pH środowiska wynoszącej 3—6,5.

Spostrzeżenia powyższe zostały potwierdzone doświadczalnie. Jeżeli znaną substancję wyjściową o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza halogen, ogrzewa się w obecności wody, to powstaje związek o wzorze ogólnym 1, który można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej. Reakcja przebiega więc w kierunku hydrolizy estru. Reakcja nie może ulec odwróceniu w kierunku wytwarzania estru, gdyż związek o wzorze ogólnym 1 jest tak wrażliwy na wodę, że po pewnym czasie reaguje nawet z wilgocią powietrza. Z mieszaniny reakcyjnej, w której jako substancję wyjściową stosowano związek o wzorze ogólnym 2, po ogrzewaniu w obecności wody i ksyleny nie można już z powrotem odzyskać chlorowcowanego związku wyjściowego. Jeżeli jednak ogrzewa się związek o wzorze ogólnym 1 w obecności wody oraz ksyleny i kwasu solnego, to można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej niezmienioną substancję wyjściową nawet po dłuższym czasie.

Powyższy stan rzeczy udało się potwierdzić metodą chromatografii bibułowej, przy czym związku o wzorze ogólnym 2 nie można było w ogóle utrzymać z powodu szybkiej hydrolizy w obecności wilgoci z powietrza.

Sposób według wynalazku prowadzi się na przykład tak, że 2-metylo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidynę rozpuszcza się w ksylenie, po czym dodaje α -pikolinę oraz kwas solny w ilości mniejszej niż to byłoby potrzebne do stechiometrycznego zobojętnienia wprowadzonej do reakcji pikoliny. W środowisku reakcyjnym istnieje zawsze nadmiar pikoliny, a wartość pH mieszaniny reakcyjnej składającej się z wody i ksyleny wynosi około 6,5. Reakcja przebiega korzystnie w obecności rozpuszczalników takich jak benzen, toluen, ksylen, które nadają się do usuwania wody z mieszaniny reakcyjnej przez destylację ciągłą.

Przy prowadzeniu reakcji sposobem ciągłym mieszaninę reakcyjną uzupełnia się potrzebną ilością rozpuszczalnika. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze około 160—170°C, zaś wytworzoną wodę i ksylen oddestylowuje się sposobem ciągłym.

Zawartość ksyleny w mieszaninie reakcyjnej uzupełnia się w sposób ciągły. Następnie ksylen usuwa się przez dekantację, a pozostałość przemywa alkoholem izopropylowym. Jako pozostałość otrzymuje się czysty chlorowodorek chlorku 1-(2-metylo-4-amino-5-pirydimylometylo)-2-metylopirydyniowego.

Poniższe przykłady służą do objaśnienia sposobu według wynalazku, nie ograniczają jednak jego zakresu.

Przykład I. 1 g (7,1 milimola) 2-metylo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w 11,2 ml ksyleny, po czym dodaje się 7,07 g (76 milimola) α -pikoliny i 5,6 ml (67,1 milimola) 12 n kwasu solnego, tak że wartość pH roztworu wynosi 6,5.

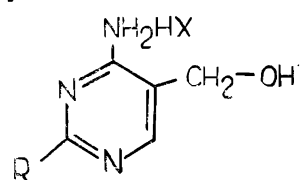
Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 160—170°C, przy czym wytworzoną wodę i ksylen oddestylowuje się sposobem ciągłym. Zawartość ksyleny w mieszaninie reakcyjnej uzupełnia się w sposób ciągły. Po upływie 10 godzin ksylen usuwa się przez dekantację i do pozostałości dodaje 7 ml alkoholu izopropylowego. Po pewnym czasie wydziela się produkt, który filtruje się na nuczyciel i przemywa alkoholem izopropylowym. Produktem jest chlorowodorek chlorku 1-(2-metylo-4-amino-5-pirydimylometylo)-2-metylopirydyniowego o temperaturze topnienia 250—256°C. Produkt zawiera 99% czystej substancji, co obliczono przez miareczkowanie kwasem nadchlorowym. Po dłuższym staniu albo zażęczeniu wydziela się z ługu macierzystego pozostałą ilość produktu.

Przykład II. 1 g (7,1 milimola) 2-metylo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w 11,2 ml ksyleny, po czym dodaje się 8,7 g (67,2 milimola) chlorowodoru α -pikoliny, 5 ml wody i 0,82 g (8,8 milimola) α -pikoliny, tak że pH roztworu wynosi 6,5. Następnie ogrzewa się mieszaninę na łaźni olejowej do temperatury 160—170°C, przy czym z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się w sposób ciągły wodę i ksylen. Zawartość ksyleny w mieszaninie reakcyjnej stale się uzupełnia. Po upływie około 10 godzin zlewa się ksylen, a pozostałość zadaje się 7 ml alkoholu izopropylowego. Po pewnym czasie odsąca się wydzielony produkt i przemywa się go alkoholem izopropylowym. Otrzymany produkt jest to chlorowodorek chlorku 1-(2-metylo-4-amino-5-pirydimylometylo)-2-metylopirydyniowego o temperaturze topnienia 250—256°C. Produkt zawiera 99% czystej substancji, co obliczono przez miareczkowanie kwasem nadchlorowym.

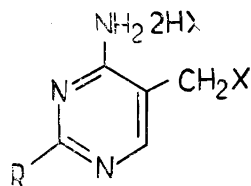
Po dłuższym staniu lub po częściowym odparowaniu wydziela się z ługu macierzystego pozostałą część produktu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania związków 1-(2-alkilo-4-amino-5-pirydimylometylo)-pirydyniowych z zastosowaniem jako produktu wyjściowego pirydyny lub alkilopirydyny **znamienny tym**, że czwartorzędowaniu za pomocą pirydyny lub alkilopirydyny poddaje się 2-alkilo-4-amino-5-hydroksymetylopirymidynę.



WZÓR 1



WZÓR 2