

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Opis SŁUŻBOWY
OPIS PATENTOWY 65076

Patent dodatkowy
do patentu _____

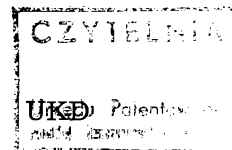
Zgłoszono: 26.IX.1966 (P 116 618)

Pierwszeństwo: 05.X.1965 dla zastrz. 1 i 8
16.III.1966 dla zastrz. 2, 3, 4, 5 i 9
16.VIII.1966 dla zastrz. 6, 7
Stany Zjednoczone Ameryki

Opublikowano: 25.V.1972

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 51/42



Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania pochodnych 5-metylopirydynio-4-amino-
pirymidyny**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 5-metylopirydynio-4-aminopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza całkowitą wartość liczbową 2—5, p oznacza liczbę całkowitą 0—2, Y oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, zaś X° oznacza anion kwasu. Związki te są odpowiednie jako środki paszowe dla zapobiegania i/lub leczenia zakażeń drobiu wywołanych kokcydiozą.

Kokcydioza jest zakażeniem przewodu pokarmowego sporowcami, zwłaszcza młodego drobiu, np. kurcząt i może być przyczyną dotkliwego zniszczenia hodowli drobiu i dużych strat ekonomicznych. Choroba jest wywołana zarazkami kokcydiozy jak np. Eimeria tenella, Eimeria acervulina, Eimeria adenoides, Eimeria aggridis, Eimeria brunetti, Eimeria hagani, Eimeria maxima lub Eimeria necatrix, przy czym zakażenia pewnymi organizmami jak np. Eimeria tenella mają przebieg bardziej gwałtowny, natomiast innymi jak np. E. acervulina, E. brunetti, E. hagani, E. maxima lub E. necatrix, wykazują przebieg raczej chroniczny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że poddaje się reakcji reaktywny ester lub eter związku o wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R₀ oznacza grupę hydroksylową lub merkaptanową, lub jego sól ze związkiem lub solą związku o wzorze 3, w którym p ma wyżej podane znaczenie i związek otrzymany ewentualnie w postaci soli przeprowadza się ewentualnie w jego sól addycyjną

2

z kwasami, albo otrzymaną sól addycyjną z kwasem przeprowadza się w wolny związek albo inną sól albo też otrzymaną czwartorzędową sól przeprowadza się w inną sól czwartorzędową.

5 Anion X° oraz wymienione sole addycyjne z kwasami korzystnie wywodzą się z kwasów nieorganicznych lub organicznych odpowiednich do stosowania w lecznictwie, np. kwasów chlorowcowodorowych jak kwas chlorowodorowy lub bromowodorowy, kwasu siarkowego, fosforowego, azotowego lub nadchlorowego albo z alifatycznych, alicyklicznych, aromatycznych lub heterocyklicznych kwasów karboksylowych lub sulfonowych, jak np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 10 hydroksyetasulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, albo sulfanilowy, metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

25 Jako reaktywny ester związku o wzorze 2, stosuje się np. ester mocnego kwasu nieorganicznego lub organicznego, takiego jak np. kwas chlorowcowodorowy, siarkowy, sulfonowy lub karbaminowy, np. kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, lub alkilosiarkowy o niskocząsteczkowym alkilu albo 30 alkanosulfonowy o niższym alkanie albo benzeno-

sulfonowy, taki jak np. kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy, lub p-toluenosulfonowy albo niepodstawiony lub N-podstawiony kwas karbaminowy, jak np. kwas N,N-dwumetylokarbaminowy albo N-fenylkarbaminowy.

Jako etery związku o wzorze 2 korzystnie stosuje się niższe etery alkilowe lub etery fenylalkilowe o niższych alkilach, takie jak np. eter metylowy, etylowy, izopropylowy lub benzylowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w ten sposób, że reaktywny ester związku wyjściowego o wzorze 2 w postaci wolnej lub w postaci soli addycyjnej z kwasami, poddaje się reakcji z wolnym związkiem o wzorze 3, natomiast reaktywny ester w postaci wolnej poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 w postaci soli addycyjnej z kwasem.

W zależności od warunków prowadzenia procesu, nowe związki otrzymuje się w postaci wolnej, to jest z wolną grupą aminową w pozycji 4, albo w postaci soli addycyjnych z kwasami. Otrzymane sole addycyjne z kwasami można przeprowadzić w znany sposób w wolne związki np. przez działanie łagodnymi środkami zasadowymi, np. węglanami lub wodorowęglanami metali alkalicznych, albo w inne sole np. za pomocą odpowiednich jonitów. Podobnie jak czwartorzędowe zasady lub pseudozasady, otrzymane wolne związki można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami przez reakcję z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, zwłaszcza takimi kwasami, które nadają się do tworzenia soli stosowanych w lecznictwie np. z kwasami o anionie X° .

Takie reakcje można prowadzić według znanych metod ewentualnie w obecności rozcieńczalników, zwłaszcza takich, które są obojętne wobec reagentów, ale mogą je rozpuszczać, katalizatorów środków kondensujących lub w obojętnej atmosferze, w niskich temperaturach, w temperaturze pokojowej albo najlepiej w temperaturze wyższej, przy normalnym lub podwyższonym ciśnieniu.

Jako związki o wzorze 1, charakteryzujące się szczególnie cennymi własnościami, należy wymienić chlorek 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2,4-dwumetylopirydynio)-metylo-pyrimidyny, oraz chlorek 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2-metylopirydynio)-metylopyrimidyny, ich sole addycyjne z kwasami, szczególnie chlorowodorki.

W sposobie według wynalazku stosuje się takie związki wyjściowe, które prowadzą do związków, przedstawionych wyżej jako szczególnie cenne.

Jako substraty w sposobie według wynalazku stosuje się związki znane lub nowe, otrzymane w oparciu o znany sposób postępowania. Tak więc związek o wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie a R_0 oznacza reaktywną, zestryfikowaną lub zeterowaną grupę hydroksylową można wytworzyć z odpowiedniej amidynowej pochodnej kwasu karboksylowego lub z odpowiedniego unidoestru drogą reakcji z odpowiednią niskoalkoksymetylenową pochodną dwunitrylu kwasu malonowego i redukcji otrzymanej pochodnej 4-amino-5-cyjanopirymidyny do odpowiedniej 5-aminopochodnej, przeprowadzonej np. katalitycznie wodorem i poddaniu otrzymanej aminy np. reakcji z kwasem azotowym w celu

przeprowadzenia grupy $5-CH_2 \cdot NH_2$ w grupę hydroksymetylową $5-CH_2OH$.

Otrzymaną w ten sposób grupę alkoholową można następnie zestryfikować lub zeterować w znany sposób, np. za pomocą halogenku tionylu lub halogenku fosforu, halogenkiem siarki, lub halogenkiem kwasu sulfonowego, jak chlorek tionylu, -sulfurylu, chlorek p-toluenosulfonylu lub chlorek p-bromobenzo-sulfonylu. Otrzymaną tym sposobem pochodną 4-amino-5-halogenometylopirymidyny można następnie przeprowadzić w odpowiedni eter drogą reakcji z bezwodnym alkoholem lub merkaptanem. Eterowe pochodne związku o wzorze 2 można również wytworzyć np. z soli addycyjnej z kwasem odpowiedniej pochodnej amidyny kwasu karboksylowego drogą reakcji z eterem α -alkoksymetylo- β - R_0 -propiononitrylu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować doustnie w postaci ciekłych, korzystnie jednak stałych proszków w celu zapobiegania i/lub leczenia zakażeń drobiu wywołanych kokcydiozą.

Związki te stosuje się łącznie z nośnikami o działaniu odżywczym, takim jak np. cukier trzcinowy, cukier gronowy, melasa, pozostałości pofermentacyjne, mąka kukurydziana, mielony lub gnieciony owies, pokruszona lub ześrutowana pszenica, odpadki mięsne, makuchy, mączka sojowa lub rybna, alfalfa, koniczyna, trawa i podobne substancje, jak również dodatki mineralne, jak np. mączka kostna węglan wapnia, jodowana sól kuchenna i podobne substancje, witaminy, np. witaminy A, B, C i D oraz inne odpowiednie substancje, np. środki konserwujące, takie jak kwas benzoowy.

Stale lub ciekłe pasze do bezpośredniego skarmiania zawierają powyższe związki w ilości 0,0001—0,1%, korzystnie w ilości 0,0001—0,02% wagowych.

Oprócz wymienionych związków można stosować jako dodatki do pasz inne substancje o działaniu leczniczym np. sulfonamidy, jak np. N^1 -(6-chloro-2-pirazynylo)-sulfanilamid, N^1 -2,6-dwumetoksy-4-pyrimidylo-sulfanilamid, N^1 -(5-etylo-1,2,4-tiadiazolilo-2)-sulfanilamid, N^1 -(5-metylo-3-izoksazolilo)-sulfanilamid, N^1 -(6-metoksy-3-pyridazylo)-sulfanilamid i jego pochodne, N^1 -acetylowa, N^1 -(4-metylo-2-pyrimidylo)-sulfanilamid, N^1 -(2,6-dwumetylo-4-pyrimidylo)-sulfanilamid, N^1 -(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)-sulfanilamid, N^1 -(6-chloro-3-pyridazylo)-sulfanilamid i jego sól sodową, N^1 -(2-fenilo-3-pirazolilo)-sulfanilamid albo N^1 -(2-fenilo-5-metylo-3-pirazolilo)-sulfanilamid.

Sulfonamidy tego typu stosuje się korzystnie w ilościach wynoszących 20—50% dawki antybakteryjnej. Ponadto pasze i dodatki paszowe mogą zawierać również antybiotyki, jak np. penicylinę, streptomycynę, aureomycynę, terramycynę lub tetracyklinę, środki przeciw pasożytom np. 4-acetamido-2-etoksybenzoesan metylu, 2-amino-5-nitro-tiazol albo 1-(5-nitro-2-tiazolilo)-2-keto czterowodorimidazol lub środki uspokajające, jak np. rezerpinę, ester metylowy kwasu 18-epi-0-metylo-metylo-rezerpowego albo meproamat.

Pasze, jak również dodatki do pasz i roztwory do pojenia, zawierające wyżej wymienione związki do ochrony przed zakażeniami drobiu kokcydiozą i do

leczenia, są wytwarzane w znany sposób przez dokładne zmieszanie środka antykokcydialowego oraz ewentualnie innych substancji leczniczych z dodatkami paszowymi, przy czym najlepiej jest przygotować mieszaninę wstępną (którą można stosować również jako dodatek paszowy), którą dodaje się do mieszanek paszowej jak również do wody albo do wodnego roztworu odpowiednich substancji pomocniczych.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady, w których temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Zastosowane wymienniki jonowe są opisane w Encyklopedii Ullmanna tom 8 (1957). Żywica oznaczona jako Amberlite IRA 400 jest mocno zasadowym wymiennikiem jonowym na bazie czwartorzędowych jonów amoniowych, jak to opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 591 573.

Przykład I. Roztwór 20,2 g chlorowodoru 4-amino-2-cyklopentyl-5-hydroksymetylo-piryminy w wodzie doprowadza się nasyconym wodnym roztworem węgla potasu do odczynu zasadowego i związek organiczny ekstrahuje n-butanolem. Organiczny ekstrakt odparowuje się do sucha, a otrzymane 9,7 g 4-amino-2-cyklopentyl-5-hydroksymetylo-piryminy o temperaturze topnienia 101—104° rozpuszcza się w 50 ml 2,4-lutydyny. Do roztworu, w temperaturze pokojowej, dodaje się porcjami 9,73 g sproszkowanego chlorku p-toluenosulfonylu i pozostawia na kilka dni w temperaturze —15°, a następnie w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej, przy czym wytrąca się produkt. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa izopropanolem, a następnie krystalizuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu, przy czym podczas zateżania krystalizuje chlorowodorek chlorku 4-amino-2-cyklopentyl-5-(2,4-dwumetylopirydynio)-metylopirymidyny o wzorze 4, o temperaturze topnienia 254—255°.

Związek wyjściowy można otrzymać na przykład w sposób następujący:

Zawiesinę 55 g cyjanku sodowego w 265 ml sulfotlenku metylu, zadaje się 105 g chlorku cyklopentylu w temperaturze 110—115°. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 3 godzin w temperaturze —125°, następnie ochładza i rozcieńcza 100 ml wody, po czym ekstrahuje czterokrotnie chlorkiem metylenu. Następnie związek organiczny ekstrahuje się na zimno 6 N roztworem kwasu solnego, przemywa wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza i odparowuje. Cyjanek cyklopentylu destyluje się dwukrotnie, odbierając frakcję destylującą w temperaturze 63°/15 mm Hg.

Roztwór 18 g cyjanku cyklopentylu w 9,2 g etanolu traktuje się bezwodnym bromowodorem w ilości 16,2 g w temperaturze —20° i pozostawia w spokoju w okresie 16 godzin w temperaturze —15°. Krystaliczny osad odsącza się, przemywa małą ilością eteru i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się bromowodorek cyklopentanokarboksyiminioeteru etylowego o temperaturze topnienia 80—82°.

Do roztworu 153,6 g bromowodoru cyklopentanokarboksyiminioeteru etylowego w 120 ml etanolu dodaje się nasyceny roztwór etanolowy amoniaku, w ten sposób, aby przy końcu dodawania miesza-

nina reakcyjna zawierała nadmiar amoniaku. Mieszaninę tę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i ochładza. Otrzymuje się krystaliczny bromowodorek guanidocyklopentanu o temperaturze topnienia 148°.

Do roztworu 12,3 g sodu w 500 ml bezwodnego etanolu, w temperaturze 0°—5° dodaje się w ciągu 0,5 godziny roztwór 103,5 g bromowodoru guanidocyklopentanu w 250 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 minut i przesącza w celu usunięcia powstałego bromku sodu. Następnie przesącz dodaje się w przeciągu 1,5 godziny w temperaturze 0°—5°, do roztworu 65,4 g nitrylu kwasu etoksymetylenomalonowego w 685 ml bezwodnego etanolu, otrzymaną mieszaninę miesza się w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, a następnie odsącza. Pozostałość na sączku przemywa się małą ilością etanolu. Wysuszona pod obniżonym ciśnieniem 4-amino-5-cyjano-2-cyklopentylpirymidyna, po krystalizacji z izopropanolu, topi się w temperaturze 161—162°.

Mieszaninę 18,8 g 4-amino-5-cyjano-2-cyklopentylpirymidyny i 2 g stosowanego jako katalizator 10% palladu osadzonego na węglu, uwodornia się w 250 ml 3 N roztworu kwasu solnego przy ciśnieniu początkowym około 3,5 ata, aż do pobrania 2 równoważników molowych wodoru. Podczas redukcji wytwarza się zasada Schiffa, którą hydrolizuje się do aldehydu, a uzyskany aldehyd poddaje się redukcji do związku hydroksymetylowego.

Katalizator odsącza się a przesącz odparowuje do sucha. Ślady wody usuwa się azeotropowo izopropanolem, przy czym wytrącający się chlorek amonowy odsącza się w sposób ciągły. Pozostałość krystalizuje się dwukrotnie z izopropanolu otrzymując chlorowodorek 4-amino-2-cyklopentyl-5-hydroksymetylo-piryminy o temperaturze topnienia 110—111°. Strukturę związku określono na podstawie analizy elementarnej i widma rezonansu jądrowego.

Przykład II. Roztwór 35 g 4-amino-2-cyklobutylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny w 250 ml świeżo destylowanej, 2,4-lutydyny, mieszając w temperaturze pokojowej, zadaje się porcjami sproszkowanego chlorku p-toluenosulfonylu w ilości 34,7 g, po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 48 godzin w temperaturze —15°, a następnie pozostawia w spokoju w ciągu 4 dni w temperaturze pokojowej i wydzieloną stałą substancję odsącza i przemywa acetonem. Chlorowodorek chlorku 4-amino-2-cyklobutylometylo-5-(2,4-dwumetylopirydynio)-metylopirymidyny o wzorze 5. Otrzymany związek po krystalizacji z bezwodnego etanolu topi się w temperaturze 240—242°.

Związek wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 23,6 g wodoru litowoglinowego w 500 ml eteru mieszając zadaje się roztworem 50 g kwasu cyklobutanokarboksylowego w 500 ml eteru w taki sposób, aby utrzymać mieszaninę reakcyjną w stanie łagodnego wrzenia, pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu dalszych 3 godzin, po czym ochładza w kąpeli lodowatej i zadaje 71,6 ml 15% wodnego roztworu czterotlenku sodowego, przy czym

proces prowadzi się w atmosferze azotu. Osad nieorganiczny odsącza się i przemywa eterem. Przesącz i roztwory eterowe z przemycia łączy się i odparowuje. Pozostałość poddaje się destylacji, przy czym cyklobutylometanol destyluje w temperaturze 142—143°.

36,2 g produktu rozpuszcza się w 250 ml bezwodnego eteru, ochładza do temperatury —70° i mieszając traktuje 14,8 ml trójbromku fosforu w 20 ml eteru, po czym miesza dalej w ciągu 2 godzin, w temperaturze —65° do —70°C, a następnie mieszaninę reakcyjną doprowadza się powoli do temperatury pokojowej i rozcieńcza w 10 ml wody. Następnie mieszaninę wytrząsa się i oddzielony roztwór eterowy ekstrahuje dwukrotnie nasyconym wodnym roztworem węglanu sodowego. Popłuczyny przemywa się ponownie eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszy się siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość poddaje się destylacji otrzymując bromek cyklobutylometylu w temperaturze 134—136°.

Do zawiesiny 10,5 g cyjanku sodowego w 76,4 ml sulfotlenku metylu ogrzanej do temperatury 50°, mieszając, wkrapla się w ciągu 10 minut 28,5 g bromku cyklobutylometylu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 70°, a następnie ochładza do temperatury pokojowej i rozcieńcza 150 ml wody. Mieszaninę ekstrahuje się pięciokrotnie eterem, wyciąg eterowy ekstrahuje dwukrotnie zimnym 6 N roztworem kwasu solnego i dwukrotnie wodą, następnie suszy siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się i odbiera cyklobutylaoacetonytryl w temperaturze 78° przy 38 mm Hg.

Roztwór 11,6 g cyklobutylaoacetonytrylu w 5,6 g etanolu w temperaturze —30° do —40°, traktuje 9,9 g bezwodnego kwasu bromowodorowego i mieszaninę reakcyjną pozostawia się na okres 16 godzin w temperaturze —15°. Krystaliczny produkt odsącza się i suszy pięciotlenkiem fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się bromowoderek cyklobutylaoacetamidyny o temperaturze topnienia 152—156°.

Do roztworu 2,3 g sodu w 100 ml bezwodnego etanolu, w temperaturze 0°, wkrapla się w ciągu pół godziny, roztwór 18,4 g bromowodoru cyklobutylaoacetamidyny w 100 ml bezwodnego etanolu i miesza 15 minut w tej temperaturze a następnie odsącza powstały bromek sodu. Przesącz wkrapla się w ciągu 30 minut, do roztworu 12 g nitrylu kwasu etoksymetylenomaleinowego w 110 ml etanolu, przy utrzymaniu temperatury 0° do —15° i miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze 0°. Otrzymany stały produkt odsącza się, przemywa małą ilością zimnego bezwodnego etanolu i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4-amino-5-cyjano-2-cyklobutylometylopirymidynę o temperaturze topnienia 178—181°.

Mieszaninę 18,8 g 4-amino-5-cyjano-2-cyklobutylometylopirymidyny i około 5 g niklu Raneya w 250 ml metanolu i 50 ml ciekłego amoniaku uwodniona się, przy początkowym ciśnieniu około 3 ata, do pobrania odsącza teoretycznie wyliczonej ilości wodoru. Następnie katalizator odsącza się, przesącz odparowuje, a oleistą pozostałość rozpuszcza w bez-

wodnym etanolu i dodaje etanolowy roztwór kwasu chlorowodorowego, aż do uzyskania dodatniej reakcji wobec czerwieni Kongo, w celu wytworzenia chlorowodoru. Otrzymany osad odsącza się i przemywa bezwodnym etanolem. Dwuchlorowoderek 4-amino-5-aminometylo - 2-cyklobutylometylopirymidyny topnieje w temperaturze 259—262°.

Roztwór 24,3 g azotynu sodu w 1000 ml wody dodaje się w ciągu 2 godzin, w temperaturze 50—55°, do 82,5 g dwuchlorowodoru 4-amino-5-aminometylo-2-cyklobutylometylopirymidyny w 1100 ml wody. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze w ciągu 6 godzin, następnie odsącza się, zależa się pod obniżonym ciśnieniem i na zimno doprowadza do odczynu zasadowego nasyconym wodnym roztworem węglanu sodowego. Osad odsącza się, przemywa małą ilością zimnej wody i suszy. Otrzymana 4-amino-2-cyklobutylometylo-5-hydroksymetylopirymidyna topnieje w temperaturze 137° po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

Przykład III. 9,2 g 4-amino-2-cyklobutylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w 75 ml 2-pikoliny i zadaje w temperaturze pokojowej mieszając 9,1 g chlorku p-toluenosulfonylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu dwóch dni w temperaturze —15° a następnie w ciągu 4 dni w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odsącza się a pozostałość przemywa acetonem. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu otrzymany N-chlorowoderek chlorku 4-amino-2-cyklobutylometylo-5-(2-metylopirydynio)-metylo-pirymidyny o wzorze 6, topnieje w temperaturze 220—224°.

Przykład IV. Roztwór 2,2 g 4-amino-2-cyklopentyl-5-hydroksymetylopirymidyny w 12 ml przedestylowanej 2-pikoliny mieszając zadaje się 2,15 g chlorku p-toluenosulfonylu i odstawia się na okres 36 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie rozcieńcza eterem, przy czym wytwarza się gumowaty osad, który przy pocieraniu krystalizuje. Nadmiar 2-pikoliny usuwa się przez zdekantowanie cieczy znad osadu, osad rozpuszcza się w izopropanolu i wytrąca eterem, przy czym strącanie powtarza się jeszcze trzykrotnie. Stałą substancję rozpuszcza się ostatecznie w 100 ml 0,06 N roztworu kwasu solnego i roztwór przelewa się przez żywiczny wymiennik jonowy (Amberlite IRA 400), stosowany w postaci chlorku. Eluat odparowuje się na łaźni parowej otrzymując w ten sposób chlorowoderek chlorku 4-amino-2-cyklopentyl-5-(2-metylopirydynio)-metylopirymidyny o wzorze 7.

Przykład V. Roztwór 18,5 g 4-amino-2-cyklopropylometylo - 5-hydroksymetylo-pirymidyny w 100 ml 2-pikoliny zadaje się 19,9 g chlorku o-toluenosulfonylu i utrzymuje się 4 dni w temperaturze pokojowej, a następnie rozcieńcza eterem, przy czym powstaje osad. Roztwór znad osadu zlewa się, pozostałość rozpuszcza w izopropanolu i produkt wytrąca eterem, przy czym wytrącanie powtarza się czterokrotnie, aż do usunięcia 2-pikoliny. Substancję stałą rozpuszcza się w 100 ml wody i roztwór przepuszcza przez kolumnę zawierającą wymiennik jonowy (Amberlite IRA 400) w postaci chlorku. Wodny przesącz odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu. Otrzymuje się chlorowo-

dorek chlorku 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2-metylopirydyńio)-metylopirymidyny o wzorze 8 o temperaturze topnienia 225,5—226,5°.

Związek wyjściowy wytwarza się jak następuje:

Do zawiesiny 41,1 g wodoru litowoglinowego w 308 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając roztwór 100 g kwasu cyklopropanokarboksylowego w 300 ml eteru tak, aby rozpuszczalnik utrzymywał się w stanie stałego wrzenia i miesza dalej w ciągu 8 godzin ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 500 ml eteru i przy mieszaniu i chłodzeniu lodem dodaje 130 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, po czym mieszaninę przesącza się, a pozostałość przemywa eterem. Przesącza suszy się i odparowuje. Pozostałość destyluje się i uzyskuje cyklopropylometynol w temperaturze 122—126°, $n_D^{25} = 1,4299$.

Roztwór 89,1 g cyklopropylometanolu rozpuszcza się w 350 ml bezwodnego eteru, otrzymany roztwór ochładza się do temperatury —70° i mieszając wkrapla 40,8 g trójbromku fosforu w ciągu pół godziny. Pozostawia się mieszaninę na 16 godzin dla podniesienia temperatury mieszaniny do temperatury pokojowej i zadaje ją 12 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nasyconym wodnym roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się w temperaturze 102—110°, $n_D^{25} = 1,4752$ i otrzymuje bromek cyklopropylometylu.

Zawiesinę 51,9 g cyjanku sodowego w 377 ml sulfotlenku metylu zadaje się 126,5 bromku cyklopropylometylu, utrzymując temperaturę 55—60°. Następnie podwyższa się temperaturę do 70° na 2 godziny, mieszaninę ochładza, rozcieńcza 500 ml wody i ekstrahuje eterem. Ekstrakt przemywa się wodą i 25 ml 1 N roztworu kwasu solnego, po czym suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje. Otrzymuje się w temperaturze 142—147° cyklopropyloacetonitryl, $n_D^{25} = 1,4218$.

Do roztworu 101 g cyklopropyloacetonitrylu w 61,4 g bezwodnego etanolu wprowadza się gazowy chlorowodor aż do wchłonięcia 48,3 g gazu. Po odstaniu mieszaniny przez noc w temperaturze —20° odsącza się powstały osad, przemywa eterem i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się higroskopijny chlorowodorek cyklopropyloacetiminoteru etylowego.

Do roztworu 173,1 g chlorowodoru cyklopropyloacetiminoteru etylowego w 100 ml bezwodnego etanolu dodaje się szybko przy mieszaniu i chłodzeniu 130 ml 6,3 N roztworu etanolowego amoniaku. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przesącza, a przesącz zateża do połowy objętości. Przez ochłodzenie lodem i pocieranie wywołuje się krystalizację. Otrzymany chlorowodorek cyklopropyloacetoamidyny odsącza się, przemywa bezwodnym eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem.

Roztwór 136,6 g chlorowodoru cyklopropyloacetoamidyny w 700 ml bezwodnego etanolu dodaje się w ciągu pół godziny mieszając przy temperaturze 15°, do roztworu otrzymanego z 23,6 g sodu i 950 ml

bezwodnego etanolu. Po dodaniu celulozy sączkowej mieszaninę filtruje się na nuczki szklanej i dodaje przesącz do roztworu 130 g nitrylu kwasu etoksymetylenomalonowego w 130 ml bezwodnego etanolu w ciągu 75 minut, w temperaturze od —5° do —10°. Mieszaninę miesza się w przeciągu 3 godzin w tej temperaturze, następnie odsącza, przemywa pozostałość zimnym bezwodnym etanolem i suszy w próżni w temperaturze 150°. Otrzymuje się 4-amino-5-cyjano-2-cyklopropylometylopirymidynę o temperaturze topnienia 181—182,5°.

Zawiesinę 17,4 g 4-amino-5-cyjano-2-cyklopropylometylopirymidyny i 2,5 g katalizatora w postaci 10% palladu osadzonego na węglu w 200 ml lodowatego kwasu octowego nasyca się bezwodnym chlorowodorem i uwodornia przy ciśnieniu początkowym 10,2 ata. Po upływie około 6 godzin zostaje wchłonięta teoretyczna ilość wodoru. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, przesącza i przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się izopropanolu, który oddestylowuje się dla usunięcia wody i kwasu octowego. Wreszcie pozostałość ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 godziny pod obniżonym ciśnieniem i krystalizuje z mieszaniny izopropanolu i metanolu. W ten sposób otrzymuje się dwuchlorowodorek 4-amino-5-aminometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny o temperaturze topnienia 228,5—229°.

Do roztworu 75,8 g dwuchlorowodoru 4-amino-5-aminometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny w 1000 ml wody dodaje się po kropli w przeciągu 135 minut w temperaturze 55°, mieszając, roztwór 23 g azotynu sodowego w 1000 ml wody, a następnie utrzymuje się mieszaninę w okresie 6 godzin w temperaturze 54° i w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie traktuje się węglem drzewnym i po dodaniu celulozy sączkowej przesącza, zateża przesącz pod obniżonym ciśnieniem do objętości 500 ml. Stężony roztwór ochładza się do temperatury 5°, zubożając nasyconym roztworem węglanu sodu do wartości pH 7,5—8,0 i ekstrahuje n-butanolem. Ekstrakt osusza się i zateża pod obniżonym ciśnieniem aż do rozpoczęcia się krystalizacji. Po dodaniu eteru mieszaninę przesącza się, pozostałość przemywa eterem, otrzymując 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidynę o temperaturze topnienia 143—146°.

Dwuchlorowodorek 4-amino-5-aminometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny można przeprowadzić w 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidynę również w sposób następujący.

Do roztworu 26,6 g dwuchlorowodoru 4-amino-5-aminometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny w 400 ml wody dodaje się roztwór 7,5 g azotynu sodu w 400 ml wody w przeciągu 3 godzin, przy czym temperaturę utrzymuje się na poziomie 50—55°. Jednorodny roztwór miesza się w przeciągu 17 godzin w tej temperaturze przy czym w tym czasie wartość pH doprowadza się powoli do około 7,5—8 nasyconym roztworem węglanu sodowego. Mieszaninę odparowuje się do sucha, a żółtą pozostałość ekstrahuje 4 porcjami wrzącego 90% wodnego acetonu. Roztwór organiczny zagęszcza się do niewielkiej objętości, a pozostałą wodę usuwa się azeotropowo z etanolem. Mieszaninę przesącza się przez sączek za-

kwasa etanowym roztworem kwasu solnego do wartości pH około 4 i rozcieńcza eterem. Po krótkim odstaniu, odsąca się wytrącony żółty osad i rozciera w moździerzu z eterem, następnie odsąca i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°.

Otrzymany chlorowodorek 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny rozpuszcza się w najmniejszej ilości wody potrzebnej do rozpuszczenia i do roztworu dodaje się stały węglan potasu, chłodząc i mieszając aż do oddzielenia się olejowej warstwy. Następnie ekstrahuje się n-butanolem aż do uzyskania bezbarwnego ekstraktu. Połączony ekstrakt suszy się węglanem potasowym, przesącza i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem, odsąca, przemywa eterem i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°. W ten sposób otrzymuje się 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidynę.

Przykład VI. Roztwór 2,2 g 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny w 15 ml świeżo przedestylowanej 2,4-lutydyny zadaje się chlorkiem p-toluenosulfonylu w ilości 2,24 g i mieszaninę utrzymuje się w ciągu 4 dni w temperaturze pokojowej po czym rozcieńcza się eterem i znad wytrąconego osadu dekantuje się roztwór. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i produkt wytrąca czterokrotnie eterem aż do zaniku zapachu 2,4-lutydyny.

Otrzymany krystaliczny produkt rozpuszcza się w 100 ml wody i roztwór przepuszcza się przez kolumnę zawierającą żywicę jonitową (Amberlite IRA 400) w postaci chlorku. Wodny eluat zateża się pod obniżonym ciśnieniem, a powstały osad przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu. W ten sposób otrzymuje się chlorowodorek chlorku 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2,4-dwumetylopirydydio)-metylopirymidyny o wzorze 9 i temperaturze topnienia 250,5—251° (z rozkładem).

Przykład VII. Roztwór 19 g 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny w 100 ml 2,4-lutydyny chłodzi się i zadaje porcjami 20,4 g chlorku p-toluenosulfonylu. Mieszaninę przesącza się, a przesącz pozostawia w ciągu 18 godzin w temperaturze -20° i przez 5 i 1/2 doby w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza eterem. Gumowaty osad rozcieńcza się z eterem i krystalizuje z mieszaniny izopropanolu i eteru. Roztwór 40,3 g masy krystalicznej w 300 ml wody, zawierający 5 ml 0,006 N kwasu solnego, zadaje się węglem aktywowanym, przesącza, a przesącz przepuszcza przez kolumnę zawierającą żywicę jonitową (Amberlite IRA 400), w postaci chlorku. Kolumnę przemywa się 500 ml wody, połączone eluaty zadaje się jeszcze raz węglem aktywowanym, przesącza i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się izopropanol i za pomocą destylacji azeotropowej usuwa pozostałą wodę.

Z wysuszonej pozostałości wytwarza się zawiesinę w acetonie, którą odsąca się, a pozostałość przemywa acetonem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu użytej w stosunku jak 1:1. W ten sposób otrzymuje się chlorowodorek chlorku 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2,4-dwumetylopirydydio)-metylopirymidyny o temperaturze topnienia

250,5—251° (z rozkładem). Otrzymany związek jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu VI.

Przykład VIII. Zawiesinę 2,7 g chlorowodoru 4-amino-5-chlorometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny w 20 ml 2,4-lutydyny ogrzewa się w ciągu 4 dni na łaźni parowej, następnie ochładza się i rozcieńcza eterem. Górny roztwór zlewa się, a pozostałość zagotowuje z izopropanolem. Po ochłodzeniu odsąca się, pozostałość przemywa izopropanolem i krystalizuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu. Otrzymany chlorowodorek chlorku 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-(2,4-dwumetylopirydydio)-metylopirymidyny topnieje w temperaturze 252° (z rozkładem), przy czym jest to związek identyczny jak produkt otrzymany w przykładach VI i VII.

Związek wyjściowy można otrzymać w sposób następujący:

Roztwór 5,8 g 4-amino-2-cyklopropylometylo-5-hydroksymetylopirymidyny w 10 ml dwumetyloformamidu zadaje się po kropli 2,45 ml chlorku tionyłu, mieszając i chłodząc do temperatury poniżej 5°. Po dwugodzinnym mieszanin z chłodzeniem na lodzie, pozostawia się mieszaninę reakcyjną na 18 godzin w temperaturze 0°, a następnie rozcieńcza eterem i odsąca osad. Osad rozciera się miarko z eterem i acetonem i przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanolu i eteru. Otrzymany chlorowodorek 4-amino-5-chlorometylo-2-cyklopropylometylopirymidyny topnieje w temperaturze 191—195° (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5-metylopirydydio-4-aminopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza całkowitą wartość liczbową 2—5, p oznacza całkowitą wartość liczbową 0—2, Y oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, zaś X⁰ oznacza anion kwasu oraz ich soli addycyjnych **znamienny tym**, że reaktywny ester lub eter związku o wzorze 2, w którym Y, n i p mają wyżej podane znaczenie, zaś R₀ oznacza grupę hydroksylową lub merkaptową lub sole związku o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem lub solą związku o wzorze 3, w którym p ma wyżej podane znaczenie, i wytworzony produkt ewentualnie w postaci soli przeprowadza się ewentualnie w wolny związek lub jego sól addycyjną z kwasami, albo w inną sól albo otrzymaną czwartorzędową sól przeprowadza się w inną sól czwartorzędową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywny ester stosuje się ester wytworzony z mocnym kwasem nieorganicznym lub organicznym.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako reaktywny ester stosuje się ester z kwasem chlorowcowodorowym, siarkowym lub sulfonowym.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako reaktywny ester stosuje się ester z kwasem karbaminowym.

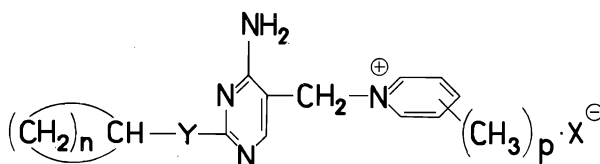
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywny ester stosuje się niższy eter alkilowy lub fenyloalkilowy z niższym alkilem.

6. Sposób według zastrz. 1, 2, 3 i 4, **znamienny tym**, że reaktywny ester w postaci soli addycyjnej z kwasem poddaje się reakcji z wolnym związkiem o wzorze 3, w którym symbol p ma znaczenie podane w zastrz. 1.

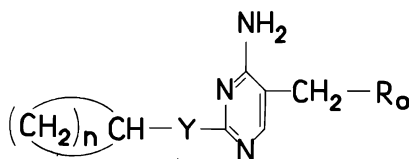
7. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że reaktywny eter w postaci wolnej poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym p ma znaczenie podane w zastrz. 1 w postaci jego addycyjnej soli z kwasem.

8. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że reaktywny ester lub eter związku o wzorze 2, w którym R_0 i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1 lub jego sól poddaje się reakcji z 2,4-lutydyną lub jej solą.

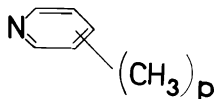
9. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reaktywny ester lub eter związku o wzorze 2, w którym Y ma znaczenie podane w zastrz. 1 a R_0 oznacza grupę hydroksylową, albo jego sól poddaje się reakcji z 2-pikoliną lub jej solą.



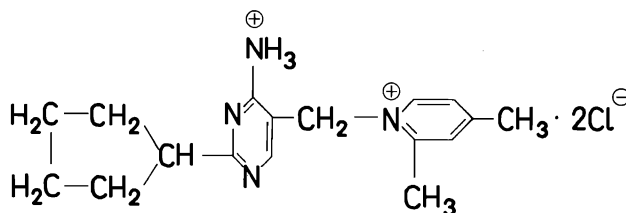
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

Errata

W opisie patentowym w łamie 6, wiersz 2 od góry

jest:

mieszaninę tę odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem

powinno być:

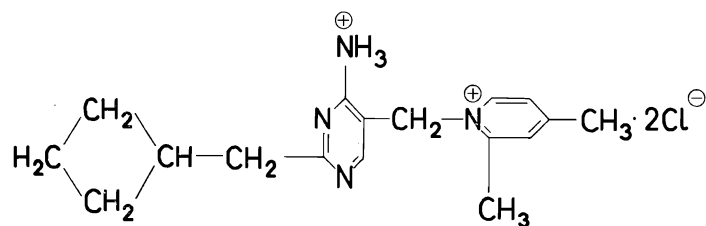
mieszaninę tę miesza się pod zmniejszonym ciśnieniem

W łamie 9, wiersz 9 od góry jest:

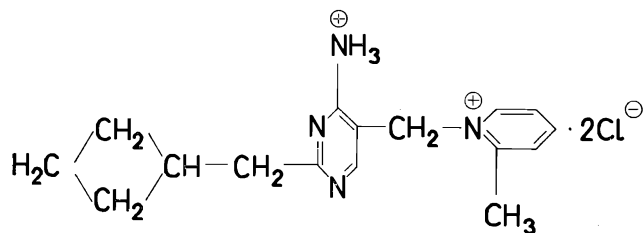
się w stanie stałego wrzenia i miesza dalej w ciągu

powinno być:

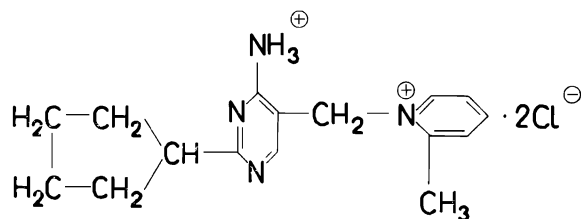
się w stanie słabego wrzenia i miesza dalej w ciągu



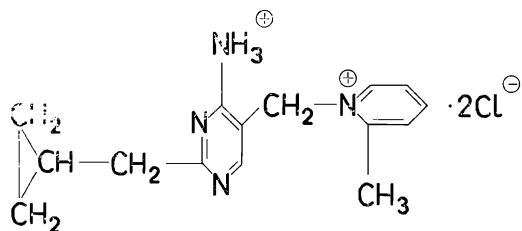
Wzór 5



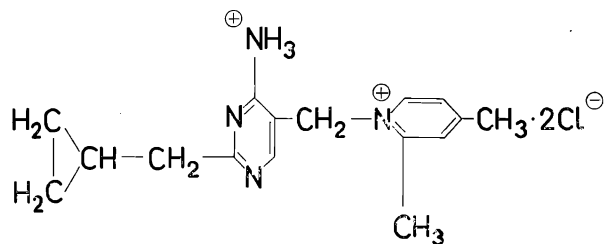
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9