

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48434

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16. VII. 1962 (P 99 292)

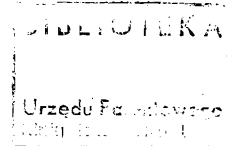
Pierwszeństwo: 28. VII. 1961 Szwajcaria

Opublikowano: 20. X. 1964

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 51/42

UKD



Współtwórcy wynalazku: Gérald Rey-Bellet, Hans Spiegelberg

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania związków pirymidynowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków pirymidynowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową, R_1 — wodór lub jeden albo więcej atomów chlorowca lub też jedną albo więcej grup hydroksylowych, alkoksylowych, alkilowych lub acylowych, R_2 oznacza jedną lub więcej alifatycznych lub aromatycznych reszt acylowych, które ze swej strony mogą być podstawione przez jeden lub więcej atomów chlorowca albo przez jedną lub więcej grup alkoksylowych lub alkoksyalikilowych, albo też R_2 oznacza grupę alkoksylową, alkoksyalikilową lub hydroksyalikilową, a X oznacza chlorowec.

Szczególnie interesujące są takie związki, w których R oznacza niższą resztę alkilową, przede wszystkim resztę metylową lub propylową.

Związkami pirymidynowymi łączącymi się z pierścieniem pirymidynowym poprzez mostek metylenowy mogą być na przykład: 4-benzoylopirydyna, 3-(4'-chlorobenzoylo)-pirydyna, 2-hydroksymetylopirydyna, 3-hydroksymetylopirydyna, 4-metoksypirydyna, 4-acetylopirydyna.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 2-alkilo -4-amino -5-chlorowcometylopirymidynę lub 2-alkilo-4-amino-5-alkoksymetylopirymidynę o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową, a Y — chlorowec lub grupę alkoksylową albo też sól tego związku kondensuje się z podstawioną pirydyną o ogólnym wzorze 3, w

2

którym R_1 oznacza wodór lub jeden albo więcej atomów chlorowca albo też jedną lub więcej grup hydroksylowych, alkoksylowych, alkilowych lub acylowych, a R_2 oznacza jedną lub więcej alifatycznych lub aromatycznych reszt acylowych, które ze swej strony mogą być podstawione przez jeden lub więcej atomów chlorowca albo przez jedną lub więcej grup alkoksylowych lub alkoksyalikilowych albo też oznaczają grupy alkoksylowe, alkoksyalikilowe lub hydroksyalikilowe, lub też kondensuje się z solą tego związku i otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza w inną sól.

Jeżeli we wzorze 2, Y oznacza chlorowec, to składnik pirymidynowy może być jako haloidek chlorowodoru bezpośrednio kondensowany ze związkiem pirymidynowym w postaci wolnej zasady. Jeżeli Y oznacza grupę alkoksylową, to celowe jest przeprowadzenie kondensacji z addycyjną solą kwasową związku pirymidynowego.

Składnik pirymidynowy kondensuje się z heterocyklicznym związkiem zawierającym azot, w podwyższonej temperaturze korzystnie w obecności polarnego, obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak acetonitryl, nitrometan lub najlepiej dwumetyloformamid. Kondensację można również przeprowadzać w środowisku wolnym od rozpuszczalnika przy nadmiarze służącego jako składnik reakcji heterocyklicznego związku zawierającego azot.

Otrzymane zasady tworzą z nieorganicznymi jak również organicznymi kwasami sole, na przykład haloidki, siarczany lub cytryniany. Sole te można przeprowadzić w inne sole za pomocą znanych metod, jak na przykład na drodze wymiany jonowej.

Nowe związki pirymidynowe otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się dobrą rozpuszczalnością w wodzie oraz działają przeciw kokcydiozie (Coccidiosis), jednej z bardzo rozpowszechnionych chorób drobiu, która przebiega w postaci ciężkich infekcji jelitowych i często ma przebieg śmiertelny. Chorobę tę przypisuje się zakażeniu spowodowanemu przez rozmaite Protozoa w rodzaju Eimeria, jak na przykład Eimeria tenella. Zwalczanie tej choroby ma więc duże znaczenie dla hodowców drobiu i producentów jaj. Nowe związki pirymidynowe są stosowane jako substancje biologicznie czynne przy profilaktyce, hamowaniu i leczeniu kokcydiozy i mogą być podawane dla drobiu, na przykład kurom lub indykom razem z obojętnymi substancjami, normalnym pokarmem lub wodą do picia w dawkach profilaktycznych lub leczniczych. Nowe związki pirymidynowe przyspieszają wzrost drobiu i mogą być również do tego celu stosowane.

Aby nowe związki pirymidynowe dostosować do podawania dla drobiu, jeden lub więcej z tych związków dodaje się w postaci sproszkowanej do ciekłego lub zmielonego pokarmu, mieszanki paszowej lub innego produktu pokarmowego dla zwierząt, lub też rozpuszcza się te związki w wodzie do picia. Jako paszę można stosować paszę handlową, przeznaczoną dla zwierząt, a zwłaszcza dla drobiu. Dawki nowych substancji biologicznie czynnych wymagane przy profilaktyce i leczeniu kokcydiozy wynoszą normalnie 0,0025 — 0,1% w stosunku do wagi gotowego pokarmu ewentualnie wody do picia lub innej cieczy. W szczególnych przypadkach korzystna może być zmiana dodawanych ilości środka czynnego. Stosować można wówczas dawki większe lub mniejsze od wyżej podanych wartości granicznych. Równomierne zmieszanie substancji biologicznie czynnej osiąga się łatwo znanymi metodami przez mieszanie, mielenie, lub rozpylanie rozcieńczonych roztworów zwłaszcza wodnych substancji biologicznie czynnych, na substancję nośnikową lub na pokarm.

Substancje biologicznie czynne można również stosować w postaci wstępnych mieszanek, które przed podaniem zwierzętom należy zmieszać z pokarmem podstawowym. Mieszanki wstępne stosowanych produktów mogą zawierać substancję biologicznie czynną w ilościach 5 — 95% wagowych, zwłaszcza 10 — 25% wagowych.

Jako substancje nośnikowe do produkcji wstępnej mieszanki mogą być stosowane na przykład wysuszone ziarna zbożowe, produkty uboczne przemysłu młynarskiego, zmielone makuchy, pozostałości destylacyjne przemysłu fermentacyjnego, subtelnie rozdrobnione materiały mineralne, jak bentonit, ziemia okrzemkowa, mielone skorupy ostryg oraz krzemionka. Dla sporządze-

nia mieszanki wstępnej stosuje się również tłuszcze, oleje, przeciwutleniacze i substancje powierzchniowo czynne.

Nowe związki pirymidynowe o działaniu kokcydiostatycznym podawane w paszy dla drobiu powodują u już zarażonych zwierząt cofanie się infekcji lub całkowite wyleczenie, przy czym osiąga się równocześnie u drobiu duży przyrost na wadze. Przy podawaniu związku pirymidynowego w ilości 0,01 — 0,05%, w stosunku do wagi pokarmu lub wody do picia osiąga się normalnie zadawalające wyniki leczenia. W przypadkach cięższej infekcji należy jednak stężenie substancji czynnej podwyższyć o 0,1%.

Aby skutecznie zapobiegać kokcydiozie u drobiu, wskazane jest podawanie związków pirymidynowych wytworzonych sposobem według wynalazku w ilościach profilaktycznych około 0,0025 — 0,02% w stosunku do wagi pokarmu lub wody do picia.

Już bardzo małe stężenia związków pirymidynowych a mianowicie stężenia od około 0,0025% w stosunku do wagi pokarmu, wywołują u drobiu wyraźne działanie przyspieszające wzrost. Stężenie powodujące przyspieszenie wzrostu mieści się normalnie w zakresie 0,0025 — 0,02% ciężaru pokarmu.

Razem z nowymi związkami pirymidynowymi mogą być również podawane w środkach pokarmowych i mieszankach pokarmowych inne substancje czynne stosowane w weterynarii. Stwierdzono mianowicie, że otrzymane według wynalazku związki pirymidynowe przewyższają pod względem działania znane sulfonamidy, jak na przykład sulfachinoksalinę. Ten ostatni związek, który jest podany w amerykańskim opisie patentowym nr 2.404.199, stosowany jest w dużym zakresie przy zapobieganiu i zwalczaniu kokcydiozy jelitowej u kur i indyków. Obecnie stwierdzono, że w przypadkach, w których dla zapobiegania śmiertelnie przebiegającym infekcjom, spowodowanym przez nieodporny na sulfachinoksalinę szczep Eimeria tenella, wymagana jest 0,025% dawka sulfachinoksaliny. Taki sam szczep Eimeria tenella może być równie skutecznie zwalczony, przez łączne podawanie nie więcej niż około 0,03%, a w zasadzie około 0,01% związków pirymidynowych i tylko 0,006% sulfachinoksaliny. Stosując tak kombinowaną terapię zwierząt doświadczalnych uzyskuje się znacznie mniejsze uszkodzenia jelita ślepego niż u zwierząt porównawczych, którym, aby utrzymać je przy życiu, podawano w paszy tylko sulfachinoksalinę w ilości 0,025%. Ponieważ jak wiadomo u szczepów Eimeria tenella rozwija się odporność na sulfachinoksalinę, leczenia za pomocą tej mieszaniny substancji biologicznie czynnych nie można było stosować już po kilku pokoleniach zwierząt doświadczalnych. Natomiast doświadczenia wykazały, że przy zastosowaniu otrzymanych według wynalazku związków pirymidynowych (bez sulfachinoksaliny) i użyciu jako zaraków chorobotwórczych oocytów z ptaków leczonych związkami pirymidynowymi nie obserwuje się

odporności pasożytów wobec związków pirymidynowych.

Zwykle dla wyrównania wzrostu pogłowia w czasie wychowu dodaje się do pokarmu dla drobiu lub mieszanki pokarmowej tiaminę (chlorowodorek witaminy B₁). Jak wykazuje doświadczenie dodatek tiaminy do pokarmu dla drobiu ma ten skutek, że działanie znanych środków kokcydiozostaticznych ulega zmniejszeniu. Stwierdzono obecnie, że działanie profilaktyczne i lecznicze nowych związków pirymidynowych wobec kokcydiozy w obecności normalnych ilości tiaminy w środkach pokarmowych lub mieszankach pokarmowych nie ulega zahamowaniu.

Przykład I. 5,82 g chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny, 3,63 g 4-acetylopirydyny i 20 ml dwumetyloformamidu, miesza się w ciągu 3—5 minut i ogrzewa w temperaturze 120°C. Tworzy się najpierw klarowny roztwór, z którego wkrótce zaczyna krystalizować czwartorzędowa sól. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się jeszcze w ciągu dalszych 15 godzin w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu odsąca się chlorowodorek chlorku 1-(2'-metylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-4-acetylopirydyniowego i przemywa octanem etylu i eterem. Sól pirydyniowa po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru topnieje w temperaturze 218—220°C (rozkład).

Przykład II. 9,33 g bromowodoru 2-propylo-4-amino-5-bromometylopirydyny i 3,63 g 4-acetylopirydyny rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu i ogrzewa ten roztwór stopniowo do temperatury około 90°C. W tej temperaturze wykryszalizowuje samorzutnie sól czwartorzędowa. Całość pozostawia się w spokoju i odsąca wytrąconą sól po 12 godzinach w temperaturze pokojowej, przemywa octanem etylu i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu etylowego i eteru. Bromowodorek bromku 1-(2'-propylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-4-acetylopirydyniowego topnieje w temperaturze 264—265°C (rozkład).

Przykład III. Mieszaninę 11,64 g chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny, 10,98 g 4-benzoilopirydyny i 40 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się powoli mieszając do temperatury 120°C i utrzymuje się powstały klarowny roztwór przez dalsze 12 godzin w temperaturze 80°C. Następnie odsąca się wytrąconą sól i po przemyciu octanem etylu i eterem przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru. Chlorowodorek chlorku 1-(2'-metylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-4-benzoilopirydiniowego topnieje w temperaturze 247—249°C (rozkład).

Przykład IV. Mieszaninę 9,7 g chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny, 10,9 g 3-(4'-chlorobenzoilo)-pirydyny i 35 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się do temperatury 120°C i utrzymuje utworzony klarowny roztwór przez dalsze 15 godzin do zakończenia reakcji w temperaturze 80°C. Następnie odsąca się wytrącone kryształy i przemywa eterem. Chlorowodorek chlorku 1-(2'-metylo-4'-aminopirymidy-

lo-5'-metylo)-3-(4'-chlorobenzoilo) -pirydyniowego wytrąca się przy krystalizacji z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru w postaci krystalicznego, rozpuszczalnego w wodzie, hygroskopijnego proszku, o temperaturze topnienia 248—250°C.

Przykład V. 5,82 g chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny i 3,27 g 3-hydroksymetylopirydyny w 20 ml dwumetyloformamidu miesza się przy powolnym wzroście temperatury do 120°C i utrzymuje mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 12 godzin w temperaturze 80°C. Wytrącającą się przy ochłodzeniu sól odsąca się, przemywa octanem etylu i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu etylowego i eteru. Chlorowodorek chlorku 1-(2'-metylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-3-hydroksymetylopirydyniowego topnieje w temperaturze 245—246°C (rozkład).

Przykład VI. 9,33 g bromowodoru 2-propylo-4-amino-5-bromometylopirymidyny i 3,27 g 3-hydroksymetylopirydyny rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu i pozostawia mieszaninę reakcyjną na 12 godzin w temperaturze 80°C. Wytrąconą sól po odsąceniu przemywa się natychmiast bardzo małą ilością dwumetyloformamidu, następnie alkoholem etylowym i oczyszcza przez przekrystalizowanie z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru. Bromowodorek bromku 1-(2'-propylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-3-hydroksymetylopirydyniowego topnieje w temperaturze 240—243°C (rozkład).

Przykład VII. Mieszaninę 9,33 g bromowodoru 2-propylo-4-amino-5-bromometylopirymidyny, 3,27 g 2-hydroksymetylopirydyny i 10 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się powoli przy stałym mieszanin do temperatury około 80°C. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze w ciągu dalszych 15 godzin w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu odsąca się krystaliczną papkę i przemywa alkoholem etylowym. Krystalizujący z alkoholu etylowego bromowodorek bromku 1-(2'-propylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-2-hydroksymetylopirydyniowego tworzy bezbarwne, rozpuszczalne w wodzie kryształy, które topnieją w temperaturze 247—248°C (rozkład).

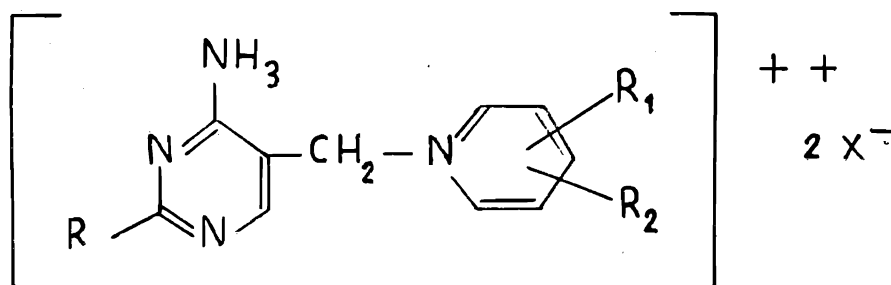
Przykład VIII. 9,33 g bromowodoru 2-propylo-4-amino-5-bromometylopirymidyny i 3,27 g 4-metoksypirydyny przenosi się do 10 ml dwumetyloformamidu. Temperatura przez samoogrzewanie się mieszaniny reakcyjnej podnosi się do około 60°C. Tworzy się klarowny roztwór. Wkrótce potem wytrąca się żądany bromowodorek bromku 1-(2'-propylo-4'-aminopirymidylo-5'-metylo)-4-metoksypirymidyniowego. Wydzielony produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru. Otrzymuje się rozpuszczalne w wodzie, hygroskopijne kryształy, które topnieją w temperaturze 190—192°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

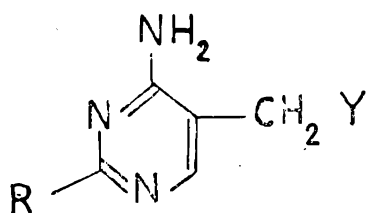
1. Sposób wytwarzania związków pirymidynowych o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową, R₁ — wodór, albo jeden lub więcej atomów chlorowca lub jedną albo więcej

grup wodorotlenowych, alkoksyłowych, alkilowych lub acylowych, R_2 — jedną lub więcej alifatycznych albo aromatycznych reszt acylowych, które ze swej strony mogą być podstawione jednym lub więcej atomami chlorowca, albo jedną lub więcej grupami alkoksyłowymi lub alkosyalkilowymi lub też R_2 oznacza grupę alkoksyłową, alkoksyalkilową albo hydroksyalkilową, a X oznacza chlorowiec, znamieny tym, że 2-alkilo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidynę o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza chlorowiec lub grupę alkoksyłową, albo też sól tego związku kondensuje się z podstawioną pirydyną o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo z solą tego związku i otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w inną sól.

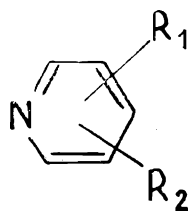
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że kondensację prowadzi się w polarnym, obojętnym rozpuszczalniku, takim jak nitrometan, acetonitryl, a zwłaszcza dwumetyloformamid.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że kondensację prowadzi się w temperaturze 20 — 120°C.
4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 2-metylo- [lub 2-propylo]-4-amino-5-chlorowcometylo-[lub 5-alkoksymetylo]-pirymidynę.
5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że jako podstawioną pirydynę stosuje się 4-acetylopirydynę lub 4-benzilopirydynę.
6. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że jako podstawioną pirydynę stosuje się 2-hydroksymetylopirydynę lub 3-hydroksymetylopirydynę.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3