

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91 509

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 51/42

Zgłoszono: 05.03.70 (P. 173442)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl. ²
C07D 239/42

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 30. 11. 1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R¹, R², R³ i R⁴ są takie same lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, 5

alkoksylowy lub benzylalkoksylowy, przy czym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, wówczas R³ i R⁴ razem mogą oznaczać grupę dwuoksymetylową. Znany jest sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny (Stenbuck, Baltzly i Hood, J. Org. Chem., 1963, 28, 1983 i brytyjski opis patentowy nr 957 797), polegający na kondensowaniu aromatycznego aldehydu z nitylem kwasu propionowego podstawionym w pozycji β, w obecności alkoholu jako rozpuszczalnika i 10

mocnej zasady, przy czym otrzymuje się mieszaninę izomerów o wzorze 2a i 2b, w których Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawio- 15

ny, Y oznacza grupę alkoksylową, tioalkilową lub dwualkiloaminową, a Z ma to samo znaczenie co 20

Y lub oznacza grupę alkoksylową alkoholu stosowanego jako rozpuszczalnik podczas reakcji, której przebieg przedstawia schemat 1. Następnie czysty izomer benzalowy o wzorze 2a lub jego mieszaninę z izomerem benzylowym o wzorze 2b, poddaje się reakcji z guanidyną, otrzymując pochodną 5-benzylpirymidyny o wzorze 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie.

Aczkolwiek wiadomo było, że w pierwszym etapie tego procesu otrzymuje się pośredni pro- 30

2

dukt w postaci mieszaniny izomerów o wzorach 2a i 2b, to jednak po kilku zabiegach oczyszczających wyodrębniono tylko izomer benzalowy o wzorze 2a. Przypuszczano, że oba te izomery otrzymane w środowisku alkalicznym są w stanie równowagi i reagują w drugim stadium procesu z guanidyną, ale nie stwierdzono, który z tych izomerów reaguje z guanidyną. Wydajność tego procesu nie jest duża, a produkt zawiera barwne zanieczyszczenia polimeryczne, zwłaszcza gdy pierścień fenyłowy w tych izomerach nie ma podstawnika w pozycji para. Według brytyjskiego opisu patentowego nr 957 797 pochodne 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny wytwarza się wydajnością wynoszącą 25—45% wydajności teoretycznej.

Dalsze badania wykazały, że stosując proces opisany w brytyjskim opisie patentowym nr 957 797 można zapobiec powstawaniu polimerów lub ograniczyć ich powstawanie w przypadku pochodnych β-alkoksylowych związków o wzorach 2a i 2b, jeżeli przejściowo wysyci się wiązanie etylenowe za pomocą nadmiaru alkoholu w alkoholu. Proces ten przebiega według schematu 2 przy czym otrzymuje się acetal o ogólnym wzorze 4, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego. Gdy acetal o wzorze 4 poddaje się następnie reakcji z guanidyną w roztworze alkoholowym, wówczas środowisko alkaliczne przyspiesza ponowne powsta-

nie wiązania podwójnego, jak to uwidacznia wzór 2b i ten produkt pośredni reaguje z guanidyną, dając odpowiednią pochodną 5-benzylpirymidyny.

W brytyjskim opisie patentowym nr 957 797 podano także (przykład 14) reakcję aldehydu weryatrowego z nityllem kwasu β -dwumetyloaminopropionowego w obecności sodu w środowisku etanolu, otrzymując mieszaninę nitylu kwasu β -dwumetyloaminoweryatrowego o wzorze 6 i nitylu kwasu β -etoksyweryatrowego o wzorze 7, przy czym 10 wydajność procesu wynosi tylko 32% wydajności teoretycznej. Mieszaninę tę, w której oba związki występują w postaci benzalowej, poddaje się następnie reakcji z guanidyną, otrzymując 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę. 15

Tak więc znany sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny przez kondensację aldehydu aromatycznego z β -podstawionym nityllem kwasu propionowego i następnej reakcji otrzymanego produktu z guanidyną przebiega z niewielką wydajnością spowodowaną obecnością izomeru benzylowego, dając benzylpirymidynę o zabarwieniu żółtym lub purpurowym. Oczyszczenie 25 wytworzonego produktu tak, aby nadawał się do celów farmaceutycznych jest bardzo kłopotliwe.

Sposobem według wynalazku 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie wytwarza się z podstawionych przy azocie pochodnych nitylu kwasu β -amino- α -benzylakrylowego o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają poprzednio podane znaczenie a NR^5R^6 oznacza 30 alifatyczną, heterocykliczną lub aromatyczną grupę aminową w której tylko jeden z podstawników R^5 i R^6 może oznaczać atom wodoru, korzystnie nie zawierających nitylu kwasu β -amino- α -benzylidenopropionowego w reakcji z guanidyną. Reakcja przebiega z dobrą wydajnością i produkt nie zawiera zanieczyszczeń barwnych ani 40 polimerów, co ma szczególne znaczenie przy wytwarzaniu produktów do celów leczniczych.

W celu otrzymania 5-benzylpirymidyn o szczególnie wysokiej aktywności, stosuje się związki, w których pierścień fenyłowy jest korzystnie podstawiony grupą alkoksylową, zwłaszcza grupą metoksyłową w pozycji para, a równocześnie jedna lub obie pozycje sąsiadujące meta są podobnie podstawione. Takie podstawienie jest możliwe również wtedy, gdy co najmniej jedna z pozycji orto jest zajęta przez niższy rodnik alkilowy, na przykład metylowy. Otrzymywany w tych przypadkach pirymidyn są to: trianethoprim, diawertyna, ormetoprim i ich analogi. 50

W celu otrzymania związków o wzorze 1, zawierających wspomniane wyżej podstawniki, korzystnie stosuje się odpowiednie pochodne β -anilinowe. Aminę taką poddaje się reakcji z guanidyną, korzystnie w niższym alkoholu takim jak metanol, etanol lub izopropanol, w podwyższonej temperaturze zwłaszcza w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, ale można też stosować 60 temperaturę pokojową.

Aczkolwiek nityle o wzorze 2 nie mające grup β -anilinowych, na przykład pochodne morfolinowe, reagują z guanidyną słabiej, zwłaszcza w śro-

doświadku alkanoli, to jednak stwierdzono, że tę zdolność do reagowania można zwiększyć i uzyskać dobrą wydajność, jeżeli guanidynę stosuje się w postaci węglanu, w środowisku polarnego aprotycznego rozpuszczalnika, takiego jak opisano wyżej, zwłaszcza w środowisku sulfotlenku dwumetylu lub amidu kwasu sześciometylosforowego.

Reakcja przebiega powoli w temperaturze poniżej 140°C, ale prędkość jej wzrasta szybko w temperaturze około 160°C. Najlepsze wyniki uzyskuje się często stosując sulfotlenek dwumetylu i temperaturę bliską temperaturze wrzenia, przy czym jeżeli poprzednia faza procesu była również prowadzona w tym samym środowisku, wówczas wyodrębnianie pośredniego nitylu kwasu β -amino- α -benzylakrylowego nie jest konieczne, aczkolwiek jest ono pożądane z uwagi na czystość produktu.

Związki o wzorze 2 o zawartości izomeru benzalowego wynoszącej mniej niż 0,5%, a często 20 mniej niż 0,33% otrzymuje się znany sposóbem.

Produkty otrzymywane sposobem według wynalazku nie zawierają zanieczyszczeń izomerem benzalowym, są nieoczekiwanie trwale i zachowują swoją budowę, a równocześnie są podatne do 25 reakcji w różnych warunkach. Izomery benzylowe tych związków nie mają wcale lub prawie wcale tendencji do przechodzenia w izomery benzalowe, omówione w brytyjskim opisie patentowym nr 957 797.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w następujących przykładach.

Przykład I. A. 32 g nitylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzylakrylowego, roztwór 19 g chlorowodoru guanidyny i 13 g metanolu sodowego w 100 ml skażonego etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny, po czym oddestylowuje się 31 ml 35 rozpuszczalnika i pozostałość chłodzi do temperatury 5°C. Otrzymane kryształy 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidyny odsąca się i przemywa skażonym etanolem, otrzymując 27 g produktu o temperaturze topnienia 198—200°C.

Wydajność procesu wynosi 94% wydajności teoretycznej. Stosując zamiast skażonego etanolu metanol, po upływie 6 godzin otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę z wydajnością wynoszącą 86% wydajności teoretycznej, a prowadząc reakcję z izopropanolem w ciągu 2 godzin, otrzymuje się produkt z wydajnością wynoszącą 78% wydajności teoretycznej. 50

B. Postępując w sposób podany w ustępie A, lecz prowadząc proces w ciągu 4 godzin, nityl kwasu β -2,4-dwumetyloanilino- α -3,4,5-trójetoksybenzylakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę. Wydajność reakcji wynosi 92% wydajności teoretycznej.

C. Postępując w sposób podany w ustępie A, lecz prowadząc proces w ciągu 3 godzin, nityl kwasu β -3,4,5-trójetoksyanilino- α -3,4,5-trójetoksybenzylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy 60 czym wydajność wynosi powyżej 90% wydajności teoretycznej.

D. postępując w sposób opisany w ustępie A, lecz prowadząc proces w ciągu 1,5 godziny, nityryl kwasu β -2,5-dwuchloroanilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy czym wydajność wynosi 95% wydajności teoretycznej.

E. Postępując w sposób podany w ustępie A, lecz prowadząc proces w ciągu kilku godzin, nityryl kwasu β -1-naftyloamino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy czym wydajność wynosi 72% wydajności teoretycznej.

F — J. Postępując w sposób opisany w ustępie A, poniższe związki:

F. nityryl kwasu β -anilino- α -3,4-dwuchlorobenzyloakrylowego

G. nityryl kwasu β -anilino- α -2-jodobenzyloakrylowego

H. nityryl kwasu β -anilino- α -3-jodobenzyloakrylowego

I. nityryl kwasu β -anilino- α -4-jodobenzyloakrylowego

J. nityryl kwasu β -anilino- α -2-bromobenzyloakrylowego przeprowadza się odpowiednio w następujące związki

F. 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwuchlorobenzylo)-pirymidyna o temperaturze topnienia 237—239°C,

G. 2,4-dwuamino-5-(2'-jodobenzylo)-pirymidyna o temperaturze topnienia 265—267°C,

H. 2,4-dwuamino-5-(3'-jodobenzylo)-pirymidyna o temperaturze topnienia 220,5—222°C,

I. 2,4-dwuamino-5-(4'-jodobenzylo)-pirymidyna o temperaturze topnienia 246—248°C,

J. 2,4-dwuamino-5-(2'-bromobenzylo)-pirymidyna o temperaturze topnienia 248—250°C.

Przykład II. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz prowadząc proces w ciągu 2 godzin, nityryl kwasu β -anilino- α -3,4-dwumetoksy-5-bromobenzyloakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy czym wydajność wynosi 90% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, lecz prowadząc reakcję w ciągu 2 godzin, nityryl kwasu β -(p-metyloanilino)- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy czym wydajność procesu wynosi 90% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Postępując jak podano w przykładzie I, lecz prowadząc reakcję w ciągu 4,5 godzin, związek nityryl kwasu β -(p-chloroanilino)- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego przeprowadza się w 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, przy czym wydajność reakcji wynosi 90% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Postępując w sposób opisany w przykładzie I z 29,4 g nityrylu kwasu β -anilino-5- α -3,4-dwumetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 25,5 g 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny o temperaturze topnienia 230—233°C.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany

w przykładzie I z 28 g nityrylu kwasu β -anilino-5- α -piperonyloakrylowego otrzymuje się 22 g 2,4-dwuamino-5-piperonylopirymidyny, która po przekrystalizowaniu ze skażonego etanolu topnieje w temperaturze 252—253°C.

Przykład VII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z 16 g nityrylu kwasu β -anilino- α -2-metylo-4,5-dwumetoksybenzyloakrylowego, po reakcji trwającej 18—20 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymuje się 11,5 g (92% wydajności teoretycznej) 2,4-dwuamino-5-(2'-metylo-4', 5'-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny o temperaturze topnienia 230—231°C.

Przykład VIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, z 62 g nityrylu kwasu β -anilino- α -3,4-dwumetoksy-5-bromobenzyloakrylowego otrzymuje się 38 g 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwumetoksy-5'-bromobenzylo)-pirymidyny o temperaturze topnienia 203,5—205°C.

Przykład IX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z 25 g nityrylu kwasu β -anilino- α -p-benzyloksybenzyloakrylowego, po reakcji prowadzonej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, otrzymuje się 20,5 g 2,4-dwuamino-5-(p-benzyloksybenzylo)-pirymidyny. Związek ten przez traktowanie kwasem octowym przeprowadza się w octan, otrzymując 15 g tej soli.

Przykład X. Roztwór 4,6 g octanu 2,4-dwuamino-5-(p-benzyloksybenzylo)-pirymidyny w 200 ml metanolu uwodornia się pod niskim ciśnieniem w obecności 5% palladu na węglu. Przesącz po oddzieleniu katalizatora odparowuje się i pozostałość oczyszcza rozpuszczając w gorącym rozcieńczonym kwasie octowym i ponownie tracąc wodę roztlenkiem amonowym przy wartości pH 9. Otrzymuje się 2,16 g krystalicznej 2,4-dwuamino-5-(p-hydroksybenzylo)-pirymidyny o temperaturze topnienia 300—303°C.

Przykład XI. 32 g nityrylu kwasu β -morfolino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego, 34 g węglanu guanidyny i 50 ml sulfotlenku dwumetylu ogrzewa się mieszając w temperaturze 160°C w ciągu 1 godziny, a następnie wlewa do 200 ml lodowatej wody. Otrzymuje się 23,6 g (80% wydajności teoretycznej) 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidyny, która po przemyciu wodą i acetonem topnieje w temperaturze 196—198°C.

Przykład XII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nityrylu kwasu β -N-metyloanilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nityrylu kwasu β -piperydino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XIV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nityrylu kwasu β -pirolidyno- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -dwumetyloamino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XVI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -benzyloamino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-piramidynę.

Przykład XVII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -morfolino- α -3,4-dwumetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XVIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -dwumetyloamino- α -3,4-dwumetoksybenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę.

Przykład XIX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -morfolino- α -piperonyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-piperonylopirymidynę.

Przykład XX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XI, z nitrylu kwasu β -morfolino- α -3,4-dwumetoksy-5-bromobenzyloakrylowego otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-(3', 4'-dwumetoksy-5'-bromobenzylo)-pirymidynę.

Przykład XXI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, 54 g nitrylu kwasu β -metoksy- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego poddaje się reakcji w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Otrzymuje się 56 g 2,4-dwuamino-5-(3', 4', 5'-trójetoksybenzylo)-pirymidyny o temperaturze topnienia 198–200°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 2,4-dwu-

amino-5-benzylo-pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkoksyloowy lub benzyloksyloowy, przy czym gdy R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, wówczas R^3 i R^4 razem mogą oznaczać grupę dwu oksymetylenową, **znamienny tym**, że nitryl kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają powyższe znaczenie, a grupa $-NR^5R^6$ oznacza alifatyczną, heterocykliczną lub aromatyczną grupę aminową, w której tylko jeden z podstawników R^5 lub R^6 może być wodorem, w postaci praktycznie wolnej od zanieczyszczenia izomerem — intrylem kwasu β -amino- α -benzyloidenopropionowego poddaje się reakcji z guanidyną

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się nitryl kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego o wzorze ogólnym 2, podstawiony grupami alkoksyloowymi w pozycji 3 i 4 lub 3, 4 i 5 pierścienia fenyloвого.

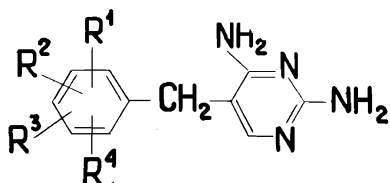
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się nitryl kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego podstawiony grupami metoksyloowymi.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako nitryl kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego stosuje się nitryl kwasu β -anilino- α -benzyloakrylowego.

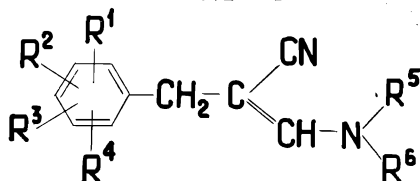
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w niższym alkanolu, korzystnie w etanolu, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny poddaje się reakcji nitryl kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloowego z guanidyną.

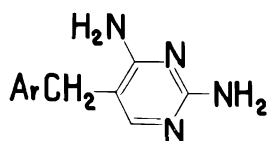
7. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako nitryl stosuje się nitryl kwasu β -morfolino-3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego.



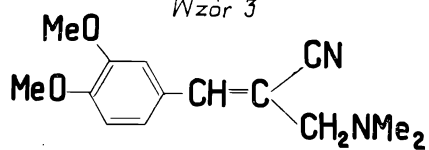
Wzór 1



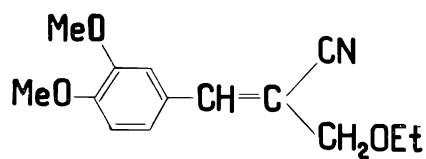
Wzór 2



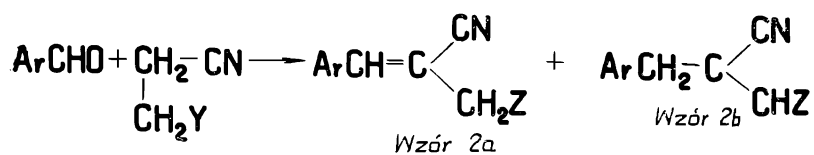
Wzór 3



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 2a

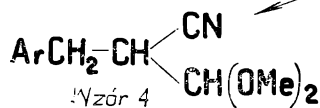
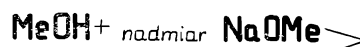
Wzór 2b

Schemat 1



Wzór 2a'

Wzór 2b'



Schemat 2

Wzór 4