



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.VII.1966 (P 115 481)

Pierwszeństwo: 08.VII.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 15.III.1970

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 51 12

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ronald Morton Cresswell, Bernard Stuart Hurlbert, John William Mentha

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

Sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidyn o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkoksylową, atomem chlorowca lub grupą $\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}$. Związki te wykazują bardzo silną aktywność przeciwbakteryjną, a najkorzystniejsze właściwości wykazuje 2,4-dwuamino-5-(3',4'-dwumetoksybenzylo)-pirymidyna i 2,4-dwuamino-5-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-pirymidyna.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 957797 znany jest sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidyn o wzorze 1, polegający na tym, że aldehyd o wzorze ArCHO , w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkoksylową, rodnikiem alkilowym, grupą aminową, grupą dwualkiloaminową, atomem chlorowca lub grupą $\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}$, poddaje się reakcji z β -podstawionym nityrlem propionowym o wzorze $\text{YCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, w którym Y oznacza grupę elektrofilową, taką jak grupa eterowa, tioeterowa lub trzeciorzędowa grupa aminowa, a korzystnie grupa alkoksylowa. Reakcję tę prowadzi się w roztworze alkoholowym, w obecności mocnej zasady. W wyniku tej reakcji otrzymuje się mieszaninę nityrli o wzorach 2 i 3, w których Z oznacza elektrofilową grupę Y ze stosowanego do reakcji nityrłu propionowego lub grupę alkoksylową z alkoholu stosowanego jak rozpuszczalnik. W drugiej fazie procesu mieszaninę związków o wzorze 2 i 3 poddaje

2

się reakcji z guanidyną, otrzymując związek o wzorze 1.

Proces ten przebiega według schematu przedstawionego na rysunku. W pierwszej fazie procesu, mieszaninę związków o wzorach 2 i 3 otrzymuje się zwykle z wydajnością wynoszącą około 80% wydajności teoretycznej, przy czym w zależności od warunków reakcji zawartości związku o wzorze 2 w mieszaninie wynosi 40—75% wagowych. W wyniku tego procesu otrzymuje się związki o wzorze 1 zanieczyszczone, a wydajność procesu jest niewielka.

Stwierdzono, że 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidyny o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkoksylową, atomem chlorowca lub grupą $\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}$, wytwarza się z wydajnością wyższą niż osiągniętą przy stosowaniu wyżej opisanej znanej metody, jeżeli nityrl o wzorze 5, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z guanidyną. Zgodnie z wynalazkiem, nityrl o wzorze 5 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 4, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, z metanolem, przy czym reakcję tę prowadzi się w obecności nadmiaru jonów metoksyłowych, korzystnie w obecności około 3 równoważników tych jonów, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu co najmniej 24 godzin.

Związek o wzorze 4 wytwarza się przez reakcję aldehydu o wzorze ArCHO , w którym Ar ma wy-

żej podane znaczenie, z β -1 podstawionym nityrlem propionowym o wzorze $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla. Również i tę reakcję prowadzi się w środowisku metanolewym, zawierającym nadmiar jonów metoksyowych, korzystnie wynoszący 3 równoważniki. Tę fazę procesu prowadzi się w temperaturze poniżej 40°C.

Zgodnie z wynalazkiem, do wytwarzania związków o wzorze 4 stosuje się reagenty analogiczne ze stosowanymi w pierwszej fazie wyżej omówionej, znanej metody. Jednakże dzięki prowadzeniu tej reakcji sposobem według wynalazku, w niższej temperaturze i wobec dużego nadmiaru jonów metoksyowych korzystnie wobec dużego nadmiaru metanolanu sodowego, nie otrzymuje się mieszaniny związków, lecz związek o wzorze 4.

Wydajność tej reakcji wynosi około 90% wydajności teoretycznej i otrzymany związek nadaje się bez dalszego oczyszczania do dalszej fazy procesu. Rodzaj podstawnika R w stosowanym w tej reakcji nityrylu propionowym nie ma decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji, ponieważ nie wchodzi on do zasadniczego produktu reakcji.

Przeprowadzanie związków o wzorze 4 w związkach o wzorze 5 zachodzi z wydajnością prawie równą wydajności teoretycznej. Związki o wzorze 5 w stanie czystym są ciałami stałymi o niskiej temperaturze topnienia, przy czym zarówno w stanie czystym, jak i w stanie surowym reagują z guanidyną, dając związki o wzorze 1 z wydajnością wynoszącą powyżej 80% wydajności teoretycznej.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Faza A. W reaktorze miesza się 2 kg aldehydu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego i 1,5 kg nityrylu β -etoksypropionowego i mieszając dodaje ochłodzony do temperatury 5°C roztwór 1,62 kg metanolanu sodowego w 6 litrach metanolu. Podczas dodawania mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze poniżej 35°C i następnie miesza w ciągu 24 godzin w temperaturze 35–40°C. Osad zaczyna powstawać już po upływie 1,5–2 godzin. Po upływie 24 godzin chłodzi się mieszaninę do temperatury 0°C, stale mieszając, po czym odsącza się krystaliczny osad o barwie jasnożółtej. Osad przemywa się 1 litrem metanolu ochłodzonego lodem i dwukrotnie 1 litrem ochłodzonego heksanu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 35°C, otrzymuje się nityryl β -metoksy- α -(3,4,5-trójmetoksybenzylideno)-propionowy o temperaturze topnienia 84–86°C. Produkt ten jest zasadniczo czysty, a wydajność reakcji wynosi 84% wydajności teoretycznej.

Faza B. Mieszaninę 65 g metanolanu sodowego, 600 ml metanolu i 104 g nityrylu β -metoksy- α -(3,4,5-trójmetoksybenzylideno)-propionowego ogrzewa się w ciągu 24 godzin w kolbie o pojemności 2 litry, wyposażonej w chłodnicę zwrotną. Podczas ogrzewania roztwór ciemnieje i staje się prawie czarny. Z roztworu tego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar metanolu, przy czym pozostaje gęsta, ciemna oleista masa. Masę tę ochładza się do temperatury około 20°C i dodaje 1/2 litra wody. Oddziela się warstwę olejową, a warstwę wodną dekantuje i ekstrahuje eterem.

Wyciąg eterowy miesza się z warstwą olejową, przemywa wodą i suszy siarczanem magnezowym, dodając podczas suszenia nieco węgla aktywowanego. Następnie roztwór przesącza się i z przesączu odparowuje eter. Otrzymuje się olej o barwie żółtawej, krystalizujący w czasie stania. Otrzymany nityryl 3,4,5-trójmetoksy-(dwumetoksymetylo)-wodorocynamonowy nadaje się bez oczyszczania do dalszej fazy procesu. Produkt ten można oczyścić przez przekrystalizowanie z metanolu w obecności węgla drzewnego. Oczyszczony produkt topnieje w temperaturze 68,5–69,5°C.

Faza C. 29 g chlorowodoru guanidyny rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu i roztwór ten dodaje do roztworu 17 g metanolanu sodowego w 100 ml bezwodnego etanolu, otrzymując etanolowy roztwór zasady guanidynowej. Mieszaninę chłodzi się w kąpeli lodowej i odsącza wydzielony chlorek sodowy. Do klarownego przesączu dodaje się 29,6 g surowego nityrylu 3,4,5-trójmetoksy- α -(dwumetoksymetylo)-wodorocynamonowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin.

Następnie oddestylowuje się 1/3 etanolu, a pozostały roztwór chłodzi mieszając. Otrzymany osad odsącza się, przemywa 25 ml zimnego, bezwodnego alkoholu, a następnie zimnym acetonem i w końcu eterem. Po osuszeniu otrzymuje się 25 g surowej 2,4-dwuamino-5-(3',4',5'-trójmetoksybenzyl)-pirymidyny o temperaturze topnienia 197–199°C. Wydajność reakcji wynosi 86% wydajności teoretycznej, a jeżeli do reakcji zastosuje się przekrystalizowany acetal, wówczas wydajność wynosi 88–90% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Faza A. Ochłodzony do temperatury 5°C roztwór 166 g metanolanu sodowego w 100 ml metanolu dodaje się powoli, mieszając do mieszaniny 166 g aldehydu weratrowego i 150 g nityrylu β -etoksypropionowego, utrzymując temperaturę poniżej 35°C, po czym miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 30–40°C, a następnie kontynuując mieszanie, chłodzi do temperatury 0°C. Ochłodzoną masę przesącza się i osad przemywa kolejno zimnym metanolem i zimnym heksanem. Otrzymuje się 215 g nityrylu β -metoksy- α -weratrylidenopropionowego o temperaturze topnienia 73–74°C. Wydajność produktu wynosi 93% wydajności teoretycznej.

Faza B. 45 g metanolanu sodowego, 500 ml metanolu i 46 g nityrylu β -metoksy- α -weratrylidenopropionowego ogrzewa się w kulistej kolbie o pojemności 1 litr, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i rurkę osuszającą. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, faza B, otrzymuje się nityryl 3,4-dwumetoksy- α -(dwumetoksymetylo)-wodorocynamonowy z wydajnością wynoszącą 75% wydajności teoretycznej.

Faza C. Roztwór zasady guanidynowej, otrzymany z 27 g chlorowodoru guanidyny i 16 g metanolanu sodowego w 150 ml bezwodnego etanolu, ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z 26,5 g surowego acetalu weratrylowego, otrzymanego w sposób opisany w fazie B. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, faza C, otrzymuje się 15 g 2,4-dwuamino-5-(3',4'-dwumetoksybenzyl)-pirymidyny. Po zateżeniu przesączu do objętości 50 ml otrzymuje się dalszą partię pro-

duktu w ilości 8 g. Łączna wydajność wynosi około 85% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Faza A, 20 g aldehydu 5-bromoweratrowego poddaje się reakcji z 16 g nityrylu β -etoksypropionowego w środowisku roztworu 17 g metanolanu sodowego w 80 ml metanolu. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, faza A, otrzymuje się 15 g krystalicznego nityrylu β -metoksy- α -(3',4'-dwumetoksy-5'-bromobenzylideno) -propionowego o temperaturze topnienia 80–82°C. Wydajność wynosi 75% wydajności teoretycznej.

Faza B. 12 g nityrylu β -metoksy- α -(3',4'-dwumetoksy-5'-bromobenzylideno)-propionowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin w roztworze 7 g metanolanu sodowego i postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, faza B, otrzymuje się 12 g surowego nityrylu 3,4-dwumetoksy-5-bromo- α -(dwumetoksymetylo) -wodorocynamonowego.

Faza C. 5 g surowego produktu otrzymanego w fazie B ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin z 60 ml bezwodnego etanolu, zawierającego zasadę guanidynową, otrzymaną z 6 g chlorowodoru guanidyny i 4 g metanolanu sodowego.

Postępując w sposób opisany w przykładzie I, faza C, otrzymuje się 4 g 2,4-dwuamino-5-(3',4'-dwumetoksy-5'-bromobenzyl)-pirymidyny o temperaturze topnienia 203–204°C. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyn o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkoksylową, atomem chlorowca lub grupą $\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}$., **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z guanidyną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z guanidyną poddaje się związek o wzorze 5, otrzymany przez reakcję związku o wzorze 4, w którym Ar ma znaczenie wyżej podane, z metano-

lem w obecności nadmiaru jonów metoksyłowych.

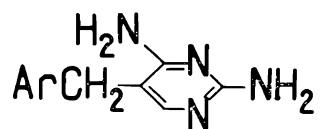
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się związek o wzorze 4, otrzymany przez reakcję aldehydu o wzorze ArCHO , w którym Ar ma znaczenie wyżej podane, z β -podstawionym nityrlem propionowym o wzorze $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, w temperaturze poniżej 40°C, w roztworze metanolowym, zawierającym nadmiar jonów metoksyłowych.

4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności około trzech równoważników jonów metoksyłowych.

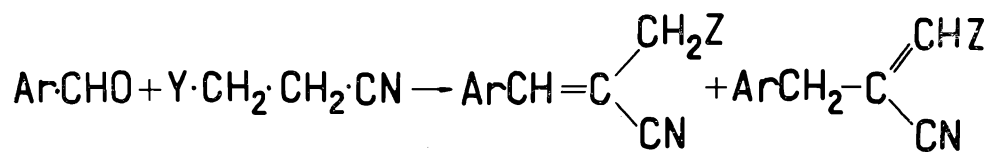
5. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 2,4-dwuamino-5-(3',4',5'-trójmetoksybenzyl)-pirymidyny, aldehyd 3,4,5-trójmetoksybenzoesowy poddaje się reakcji z β -podstawionym nityrlem propionowym, otrzymany nityryl β -metoksy- α -(3,4,5-trójmetoksybenzylideno) -propionowy poddaje się reakcji z metanolem w obecności nadmiaru jonów metoksyłowych i wytworzony nityryl 3,4,5-trójmetoksy- α -(dwumetoksymetylo) -wodorocynamonowy poddaje się reakcji z guanidyną.

6. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 2,4-dwuamino-5-(3',4'-dwumetoksybenzyl)-pirymidyny, aldehyd weratrowy poddaje się reakcji z β -podstawionym nityrlem propionowym, na otrzymany nityryl β -metoksy- α -weratrylidenopropionowy działa się metanolem w obecności nadmiaru jonów metoksyłowych, a uzyskany nityryl 3,4-dwumetoksy- α -(dwumetoksymetylo) -wodorocynamonowy poddaje się reakcji z guanidyną.

7. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 2,4-dwuamino-5-(3',4'-dwumetoksy-5'-bromobenzyl)-pirymidyny, aldehyd 5-bromoweratrowy poddaje się reakcji z β -podstawionym nityrlem propionowym, na otrzymany nityryl β -metoksy- α -(3,4-dwumetoksy-5'-bromobenzylideno)-propionowy działa się metanolem w obecności nadmiaru jonów metoksyłowych, po czym uzyskany nityryl 3,4-dwumetoksy-5-bromo- α -(dwumetoksymetylo)-wodorocynamonowy poddaje się reakcji z guanidyną.

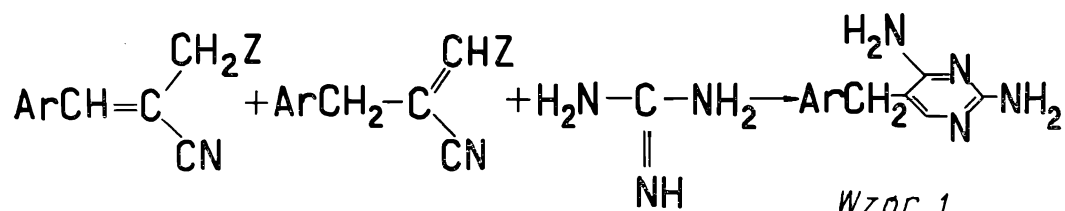


Wzór 1



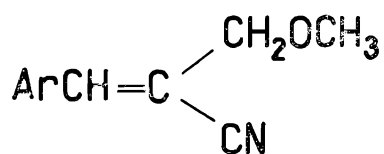
Wzór 2

Wzór 3

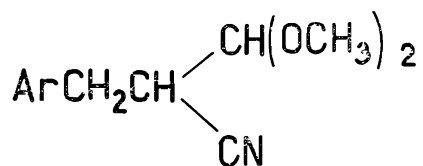


Wzór 1

Schemat



Wzór 4



Wzór 5