



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244907

(11) (B2)

{51} Int. Cl.⁴
C 07 D 239/49

(22) Přihlášeno 24 06 82
(21) (PV 4716-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 06 81
(1868/81) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 07 88

(72)

Autor vynálezu

BECK IVÁN dr.; BIRÓ IMRE; DIETZ ANDRÁS; JÁKFALVI ELEMÉR;
LADÁNYI LÁSZLÓ dr.; SIMONYI ISTVÁN dr.; TAKÁCS ZOLTÁN,
BUDAPEŠT (MLR)

(73)

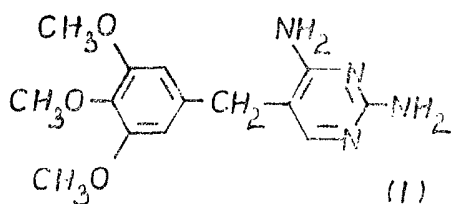
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob přípravy 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu

1

Vynález se týká nového způsobu 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu vzorce I



reakcí α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -(substituovaného)akrylonitrilu s guanidinem.

2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidin, známý jako Trimethoprim, je cenným farmaceutickým produktem vykazujícím vysokou antibakteriální účinnost.

Je známo několik způsobů přípravy sloučeniny vzorce I, přičemž některé z těchto postupů probíhají přes α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -(substituované)akrylonitrily.

Podle britského patentu č. 957 797 se 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd kondenzuje s β -alkoxypropionitrilem za vzniku kondenzačního produktu. Výtěžek této reakce je nad

2

80 % a reakční produkt se skládá asi z 80 proc. α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -alkoxyakrylonitrilu a asi 20 % α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -alkoxyakrylonitrilu. V následujícím stupni se kondenzační produkt cyklizuje s guanidinem. Cyklizační reakce s guanidinem se však zúčastňuje pouze benzylsloučenina, přičemž prakticky nedochází k žádné isomerizaci benzalsloučeniny na benzylsloučeninu. V důsledku toho se nemůže získat vyšší výtěžek Trimethoprimu než 28 %, a celkový výtěžek, vztažený na 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd je při nejlepším rovný 20 až 24 %.

Podle britského patentu č. 1 261 455 se kondenzační produkt 3,4,5-trimethoxybenzaldehydu a β -alkoxypropionitrilu nechává reagovat s aminem za vzniku α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -aminopropionitrilu, který se může isomerizovat na odpovídající benzylisomer ve výtěžku 40 až 50 %. Posledně jmenovaný isomer se může cyklizovat s guanidinem za vzniku Trimethoprimu ve výtěžku 80 %. Celkový výtěžek Trimethoprimu, vztažený na 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd je však i při tomto způsobu nižší než 40 %.

Podle britského patentu č. 1 554 493 se 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd nechává reagovat s β -(2-alkoxyethoxy)propionitrilem za vzniku α -(3',4',5'-trimethoxybenzyl)- β -(2-alkoxyethoxy)akrylonitrilu.

koxyethoxy]propionitrilu ve výtěžku nad 80 %. Po oddělení a důkladném přečištění se posledně jmenovaná sloučenina isomerizuje na odpovídající benzylisomer v přítomnosti zásady při teplotě 90 až 95 °C. Vyrobený benzylisomer se nechává reagovat s guanidinem za vzniku Trimethoprimu ve výtěžku asi 80 %. Celkový výtěžek je tedy v laboratorním měřítku 64 až 72 %.

Ačkoliv je tento postup ve skutečnosti ekonomičtější než dřívější postupy, při jeho průmyslovém provádění se projevují obtíže. Při kondenzační reakci 3,4,5-trimethoxybenzaldehydu a β -(2-alkoxyethoxy)propionitrilu vzniká voda, která se oddestilovává při vysoké teplotě asi 120 °C. Při této vysoké teplotě dochází k hydrolýze α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -(2-alkoxyethoxy)propionitrilu působením přítomné vody. Podle naší zkušenosti probíhá konkurenční reakce, kterou je hydrolýza nitrilové skupiny, přičemž vzniká odpovídající karboxylová kyselina.

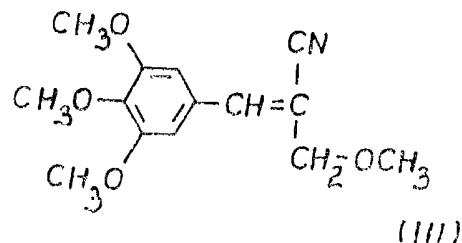
Tato vedlejší reakce způsobuje vznik dehtovitých vedlejších produktů, jejichž množství se značně zvyšuje se zvyšující se velikostí dávky. Celkový výtěžek v laboratorním měřítku 64 až 72 % klesá na asi 50 až 55 % již při velikosti dávky asi 10 molů.

V důsledku toho není postup podle britského patentu č. 1 554 493 dostatečně ekono-

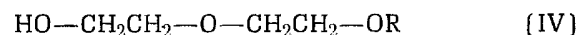
mický pro provádění v průmyslovém měřítku.

Úkolem vynálezu je vyvinutí ekonomického průmyslového způsobu přípravy 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu.

Zjistilo se, že když se α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitril vzorce III

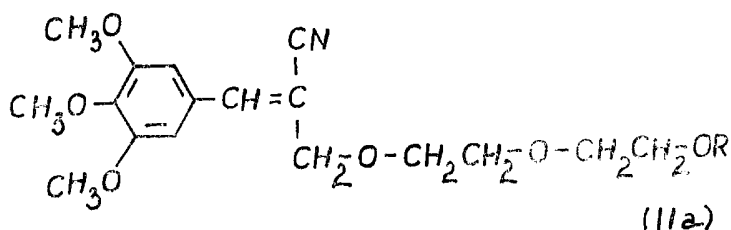


nechá reagovat s diethylenglykolmonoalkyletherem obecného vzorce IV



kde

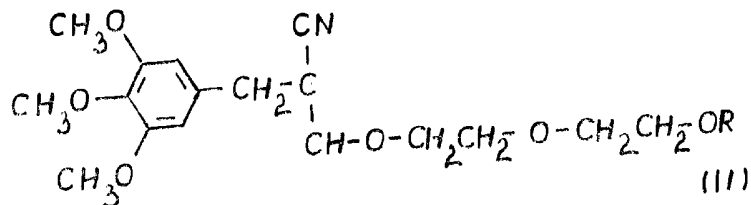
R představuje alkylskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzylisomer obecného vzorce IIa



kde

R má shora uvedený význam, který vzniká

v teoretickém výtěžku, téměř v teoretickém výtěžku isomerizuje na odpovídající benzylisomer obecného vzorce II



kde

R má shora uvedený význam, již při teplotě tak nízké, jako 60 až 90 °C. Takto získaný benzylisomer má takovou čistotu, že ho lze použít na následující cyklizaci s guanidinem na Trimethoprim popřípadě bez separace a čištění.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy

2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu vzorce I reakcí α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -(substituovaného)akrylonitrilu s guanidinem, vyznačující se tím, že se α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitril vzorce III nechává reagovat s diethylenglykolmonoalkyletherem obecného vzorce IV při teplotě 60 až 90 °C v přítomnosti al-

koxidu alkalického kovu a získaný benzylisomer obecného vzorce II se nechává reagovat, popřípadě bez separace, s guanidinem v přítomnosti alkanolu obsahujícího 4 až 8 atomů uhlíku.

Jako sloučeniny obecného vzorce IV se s výhodou používá diethylenglykolmonomethyletheru. Obvykle se této sloučeniny používá v přebytku a v takovém případě není nutná přítomnost jiného rozpouštědla.

Jako alkoxidu alkalického kovu se přednostně používá methoxidu sodného, ethoxidu sodného, methoxidu draselného apod.

Jak benzylisomer obecného vzorce II, tak benzálisomer obecného vzorce IIa jsou nové sloučeniny. Benzálisomer se nemusí separovat a při způsobu podle vynálezu kvantitativně přechází na benzylisomer, obvykle v průběhu 1 až 2 hodin. Vzniklý benzylisomer se může izolovat, jeli to však žádoucí, může se cyklizovat s guanidinem bez separace.

Benzylisomer obecného vzorce II se nechává reagovat s guanidinem v přítomnosti alkoholu obsahujícího 4 až 8 atomů uhlíku. K tomuto účelu se přednostně používá terciárního butanolu nebo isobutanolu. Reakce mezi benzylisomerem a guanidinem se může provádět v přítomnosti dalšího organického rozpouštědla (například jiného alkoholu, jako methanolu) kromě alkoholu obsahujícího 4 až 8 atomů uhlíku.

Jestliže se podle přednostního provedení vynálezu nechává sloučenina obecného vzorce II reagovat s guanidinem bez izolace, je vzorce IV vždy přítomen v cyklizačním stupni, za předpokladu, že ho bylo použito při přípravě benzylderivátu v přebytku.

Guanidin se přednostně k benzylderivátu přidává ve formě adiční soli s kyselinou, například hydrochloridu a uvolňuje se ze své adiční soli s kyselinou přímo v reakční směsi pomocí zásady, například hydroxidu alkalického kovu.

Cyklizace benzylderivátu se přednostně provádí při teplotě 70 až 100 °C, s výhodou při teplotě varu reakční směsi.

α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitril vzorce III, použitý jako výchozí látka, se připravuje z 3,4,5-trimethoxybenzaldehydu reakcí s β -methoxypropionitrem. β -methoxypropionitril se získá reakcí akrylonitrilu s methanolem v alkalickém prostředí.

Způsob podle vynálezu umožňuje ekonomickou výrobu Trimethoprimu. Celkový výťažek, vztažený na 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd, je asi 80 % a nezhoršuje se při zvětšení dávky. Způsobem podle vynálezu lze Trimethoprim vyrábět ze sloučeniny vzorce III jednostupňovým postupem. Čistota získaného produktu vyhovuje terapeutickým požadavkům.

Další podrobnosti vztahující se k vynálezu jsou obsaženy v příkladech provedení. Příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava výchozí sloučeniny

1,75 g hydroxidu draselného se rozpustí ve 115 ml methanolu v baňce o objemu 4 l. K roztoku se během 20 minut při teplotě udržované chlazením pod 40 °C přidá 55 g akrylonitrilu. Směs se míchá 1 hodinu při 40 °C a pak se přidá 100 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehydu. Reakční směs se míchá 8 hodin při 60 °C, ochladí se na 30 °C a pak se přidá 55 ml methanolu a po dávkách 30 gramů hydroxidu draselného. Vzniklá suspenze se 5 hodin míchá, ochladí se na 20 stupňů Celsia a během 15 minut se k ní přidá 500 ml vody. Produkt se nechá vykristalovat při teplotě 5 až 10 °C, odfiltruje se, promyje třikrát vždy 15 ml methanolu a třikrát vždy 100 ml vody a vysuší se.

Získá se 116 g (86 %) α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitrilu o teplotě tání 81 až 83 °C.

Příklad 1

120 ml bezvodého diethylenglykolmonomethyletheru, 100 g (0,38 molu) α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitrilu a 5 gramů práškovitého methoxidu sodného se umístí do jednolitrové baňky. Reakční směs se zahřeje na 74 až 76 °C, míchá se 3 hodiny při této teplotě, pak se ochladí na 30 stupňů Celsia a přidá se k ní 160 ml isobutanolu, 40 ml methanolu, 85 g hydrochloridu guanidinu a 50 g práškovitého methoxidu sodného. Směs se míchá 1 hodinu při 35 až 40 °C, zahřeje se na 90 až 92 °C a míchá se 7 hodin při teplotě varu. Vzniklá suspenze se ochladí pod 20 °C, přefiltruje, promyje třikrát 20 ml methanolu a pak 500 mililitry vody o teplotě 30 až 35 °C a vysuší.

Získá se 102 g (93 %) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu o teplotě tání 198 až 201 °C.

Příklad 2

A. α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -[2-(2'-methoxyethoxy)ethoxy]akrylonitril

Směs 120 ml bezvodého diethylenglykolmonomethyletheru, 100 g α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -methoxypropionitrilu a 5 g methoxidu sodného se zahřívá na 74 až 76 stupňů Celsia po dobu 3 hodin a pak se ochladí na 20 °C. Směs se vlije do směsi 300 mililitrů benzenu a 500 ml vody. Organická fáze se oddělí, promyje dvakrát 200 ml vody a odpaří.

Zbytek 110 g surového produktu se přečistí destilací. Čistá sloučenina má teplotu varu 08 až 214 °C při 2,67 Pa.

B. 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidin

Ke směsi 200 ml isobutanolu, 80 ml methanolu, 190 g guanidinhydrochloridu a 100 gramů methoxidu sodného se přidá 200 g α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -[2-(methoxyethoxy)ethoxy]akrylonitrilu rozpuštěného ve 120 ml isobutanolu. Reakční směs se vaří 7 hodin pod refluxem a pak se ochladí na 20 °C. Krystalický produkt se odfiltruje, promyje třikrát 20 ml methanolu, suspenduje se v 500 ml vody, odfiltruje, promyje vodou a vysuší.

Získá se 174,5 g (95 %) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu o teplotě tání 198 až 201 °C.

Příklad 3

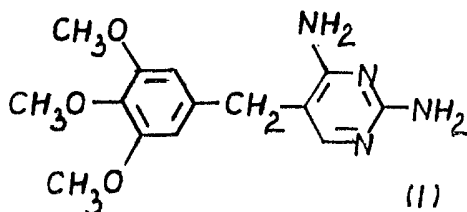
Směs 350 kg bezvodého diethylenglykol-

monomethyletheru, 300 kg α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitrilu a 20 kg práškovitého methoxidu sodného se zahřívá 4 hodiny na 78 až 80 °C. Směs se ochladí na 30 °C a přidá se 540 l isobutanolu, 120 litrů methanolu, 275 l guanidinhydrochloridu a 160 kg práškovitého methoxidu sodného. Reakční směs se 1 hodinu míchá při 35 až 40 °C a pak 7 hodin při 90 až 95 °C pod refluxem. Vzniklá suspenze se ochladí na 20 °C, odstředí a promyje 200 l methanolu. Vlhký produkt, který se získá se suspenduje v 1500 l vody o teplotě 30 až 35 °C, odstředí, promyje 500 l vody a vysuší.

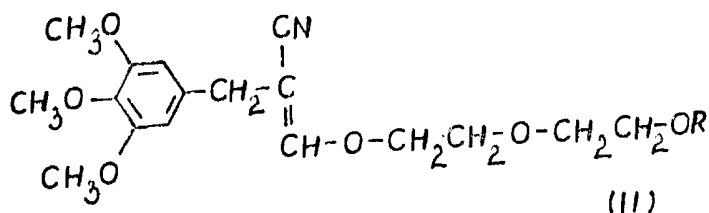
Získá se 300 kg (91 %) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu o teplotě tání 198 až 201 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidinu vzorce I



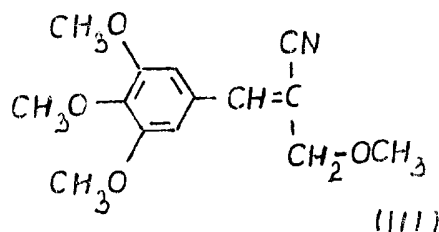
reakcí α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -(substituovaného)akrylonitrilu s guanidinem, vyznačující se tím, že se α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitril vzorce III



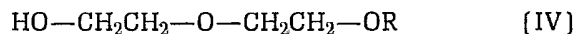
kde

R má shora uvedený význam, se nechá reagovat, popřípadě bez separace, s guanidinem v přítomnosti alkanolu obsahujícího 4 až 8 atomů uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako diethylenglykolmonoalkyletheru použije diethylenglykolmonomethyletheru.



nechá reagovat s diethylenglykolmonoalkyletherem obecného vzorce IV



kde

R představuje alkylskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, při teplotě v rozmezí od 60 do 90 °C v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu a získaný benzylisomer obecného vzorce II

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako alkoxidu alkalického kovu použije methoxidu sodného.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce α -(3,4,5-trimethoxybenzal)- β -methoxypropionitrilu vzorce III s diethylenglykolmonomethyletherem provádí při 70 až 80 °C.