



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

77656

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen 10.05.1982

(51) Kv.kl./Int.Cl.⁴ C 07 D 239/49, C 07 C 121/70

SUOMI-FINLAND

(FI)

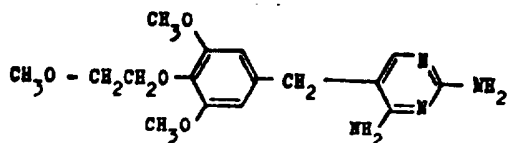
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	821645
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	10.05.82
(23)	Alkuperä - Giltighetsdag	10.05.82
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.11.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	15.05.81
	Sveitsi-Schweiz(CH) 3190/81-3	
	Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Siegfried Aktiengesellschaft, Zofingen, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Hans Saner, Oberbuchsitzen, Rene Gnehm, Küngoldingen, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
(54) Menetelmä 2,4-diamino-5-/3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli/-
pyrimidiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2,4-
diamino-5-/3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bensyl/-pyrimidin

(57) Tiivistelmä:

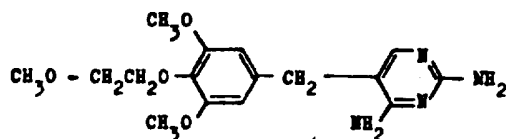
Menetelmä tetroksopriimin, 2,4-diamino-5-
(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-pyrimidiinin,
jonka kaava on



valmistamiseksi käsittää tähän mennessä esittämättömän
β-anilino-α-(3,5-dimetoksi-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-
akryylnitriilin reaktion guanidiinin kanssa.

(57) Sammandrag:

Ett förfarande för framställning av
tetroxoprim, 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-
bensyl)-pyrimidin, med formeln



avser omsättning av hittills icke beskriven β-anilino-α-
(3,5-dimetoksi-(2-metoksietoksi)-bensyl)-akrylnitril med
guanidin.

Menetelmä 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-pyrimidiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bensyl)-pyrimidin

5 Keksinnön kohteena on uusi menetelmä substituoidun pyrimidiinin, nimittäin 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-pyrimidiinin valmistamiseksi, jolla on merkitystä nimellä tetroksopriimi samoin kuin nimellä trimetopriimi jo pitkän aikaa tunnetulla 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-
10 pyrimidiinillä kemoterapeuttisena aineena, mutta jolle on viimeksi mainittuun verrattuna kuitenkin ominaista etenkin sen vesiliukoisuus.

Tähän mennessä tunnetaan neljä tapaa tetroksopriimin valmistamiseksi.

15 Yksi näistä lähtee 3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsaldehydistä, joka muunnetaan reaktiolla 3-alkoksi-propionitriilin kanssa emäksisen katalysaattorin läsnäollessa vastaavaksi β -alkoksi- α -(3,5-dimetoksi-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-akryylinitriiliksi; viimeksi mainittu muun-
20 netaan sitten pyrimidiinirenkään sulkemiseen johtavan reaktion avulla guanidiinin kanssa tetroksopriimiksi.

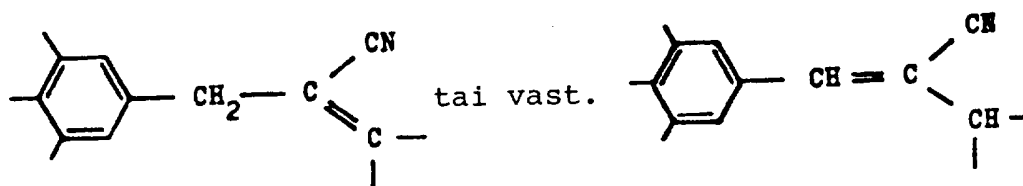
Toinen menetelmä poikkeaa edellä mainitusta siten, että siinä käytetään 2-(imidatsolyyli-1)-propionitriiliä 3-metoksipropionitriilin sijasta.

25 Erään kolmannen tunnetun menetelmän mukaisesti saate-taan 3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-hydrokanelihappo-etyyliesteri reagoimaan guanidiinin kanssa natriummetylaa-tin läsnäollessa 2-amino-4-hydroksi-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-pyrimidiiniksi, jonka OH-ryhmä
30 korvataan tämän jälkeen fosforioksikloridin avulla kloorilla. 5-kloori-johdannaisesta saadaan sitten aminolyysin avulla 160°C:ssa tetroksopriimi.

Neljännän menetelmän mukaisesti lähdetään 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-hydroksibentsyyli)-pyrimidiinistä ja
35 eetteröidään tämän OH-ryhmä reaktiolla p-tolueenisulfoni-

happo-2-metoksietyyliesterin kanssa emäksisen katalysaattorin läsnäollessa.

Trimetopriimin valmistamiseksi, jonka rakenne vastaa pitkälti tetroksopriimin rakennetta, tunnetaan sitä vastoin huomattavan paljon menetelmiä. Suuri osa näistä kulkee akryylnitriili-välituotteen kautta, joka saadaan trimetoksibentsaldehydin reaktiolla β -asemassa mono- tai di-substituoidun propionitriilin kanssa ja josta sitten voidaan muodostaa pyrimidiinirengas reaktiolla guanidiinin kanssa. Tämä sinänsä jo aikaisemmin tunnettu tapa on lähtöaineiden saatavuuden kannalta mielenkiintoisin; siihen liittyy kuitenkin se haitta, että bentsaldehydin ja propionitriilin välinen reaktio yleensä muodostaa isomeeriseoksia, etenkin bentsyyli- ja bentsaali-isomeerien

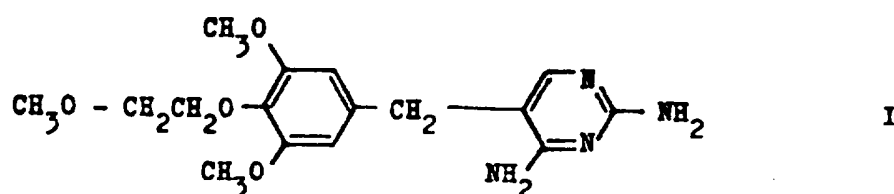


seoksia sekä myös polymeerisiä sivutuotteita, mikä luonnollisesti johtaa vaikeuksiin tuotetta eristettäessä ja herkkiin saannon vähentymisiin. Mainittujen kahden isomeerin välisen tasapainon siirtymisen syyt ja seuraukset eivät ole yksityiskohtaisesti kuitenkaan täysin selvitettyjä; kirjallisuudesta saatavien tietojen mukaisesti tällaisten isomeerien syntymiseen vaikuttaa ratkaisevasti ei ainoastaan lähtö-propionitriilin β -substituution laatu, vaan myös bentsaldehydin rengassubstituentit, nimenomaan para-asennossa oleva. Vallitsevien käsitysten mukaan voidaan trimetopriimi-valmistuksessa tämän johdosta syntyvät vaikeudet välttää parhaiten siten, että lähdetään propionitriileistä, jotka on substituoitu β -asemassa aminoryhmällä, etenkin morfolino- tai anilinyhmällä.

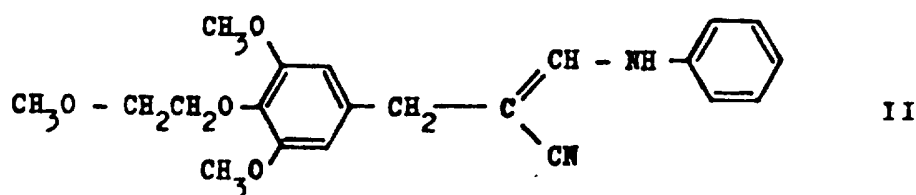
Sitä yllättävämältä tuntuu se, että sikäli kuin julkaistun patenttikirjallisuuden perusteella voidaan päätellä, edellä mainittua bentsaldehydi-/propionitriili-menetelmän edelleenkehitysmuotoa, joka on osoittautunut hyväksi trimetopriimi-synteesissä, ei voida käyttää tuloksellisesti tetroksopriimi-synteesissä. Alussa luetelluista, tekniikan tason tetroksopriimi-valmistusmenetelmistä toisena mainitussa menetelmässä sovelletaan β -aminosubstituoitujen propionitriilien käyttöajatus; kyseisessä julkaisussa (DE-hakemusjulkaisu 26 17 967) saadulle tetroksopriimille esitetty 153°C :n sulamispiste ei kuitenkaan viittaa mitenkään suureen puhtauteen, ja omat yritykset tämän menetelmän viimeistelemiseksi ovat tuottaneet kyseenalaisia lopputuloksia.

Nyt on osoittautunut, että β -asemassa aminosubstituoitujen propionitriilin käytön edut johtavat tetroksopriimi-valmistuksessa merkittäviin etuihin lopputuotteen saannon ja puhtauden suhteen silloin, kun pyrimidiinin rengassulussa lähdetään β -asemassa aniliinilla substituoidusta akryylinitriili-välituotteesta.

Keksintö käsittää siten menetelmän kaavan I



mukaisen 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-pyrimidiinin valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että saatetaan kaavan II



mukainen β -anilino- α -(3,5-dimetoksi-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-akryylnitriili reagoimaan vapaan guanidiiniemäksen kanssa etanolisessa liuoksessa palautusjäähdyttäen.

5

Lähtömateriaalina käytetty, tähän mennessä esittämättömän β -anilino- α -(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-akryylnitriili voidaan valmistaa helposti käyttämällä vastaavia menetelmiä, joita on selitetty CH-patenttijulkaisussa 574 399 β -anilino- α -3,4,5-trimetoksibentsyyliakryylnitriilin valmistamiseksi. Tolueenista suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen sen sulamispisteenä on 106°C.

Keksinnön menetelmän tarkoituksenmukaista suoritustapaa selitetään seuraavassa yksityiskohtaisesti esimerkin avulla.

15

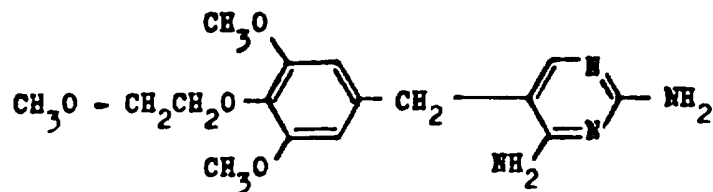
Esimerkki

Liuotetaan 115 g (5 moolia) natriummetallia 1725 ml:aan absoluuttista etanolia, lisätään 200 g (2 moolia) guanidiini-hydrokloridia (95 %), kuumennetaan tunnin ajan palautusjäähdytyslämpötilassa ja suodatetaan eronnut keittosuola pois vapautuneen guanidiiniemäksen liuoksen jäähdytymisen jälkeen. Liuokseen lisätään tämän jälkeen 368 g (1 mooli) β -anilino- α -(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-bentsyyli)-akryylnitriiliä. Kuumennetaan 3 tuntia palautusjäähdyttäen, minkä jälkeen reaktioseoksen tilavuus pienennetään tislamalla etanoli pois n. kolmannekseen, kunnes kiteinen tetroksopriimi alkaa erottua. Jäähdytetään 0 - 5°C:n lämpötilaan, suodatetaan, pestään pienellä määrällä asetonia ja kuivataan 60°C:ssa, minkä jälkeen saadaan 314 g (94 % teoriasta) tetroksopriimia, sp. 158-161°C.

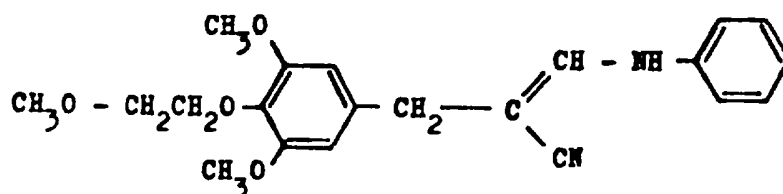
30

Patenttivaatimus:

Menetelmä kaavan



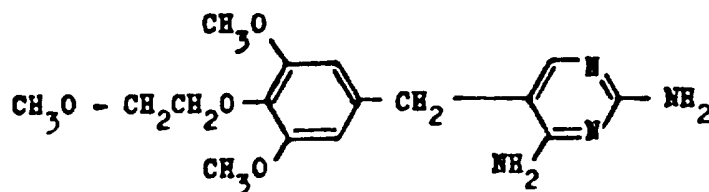
5 mukaisen 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-
bentsyyli)-pyrimidiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että saatetaan kaavan



mukainen β -anilino- α -(3,5-dimetoksi-4-(2-metoksietoksi)-
bentsyyli)-akryylnitriili reagoimaan vapaan guanidiiniemäk-
sen kanssa etanolisessa liuoksessa palautusjäähdyttäen.

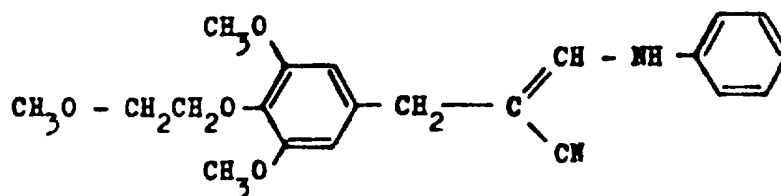
Patentkrav:

10 Förfarande för framställning av 2,4-diamino-5-(3,5-
dimetoxi-4-(2-metoxietoxi)-bensyl)-pyrimidin med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter β -anilino-
 α -(3,5-dimetoxi-4-(2-metoxietoxi)-bensyl)-akrylnitril med

formeln



med en fri guanidinbas i ett etanoliskt lösning under återloppskylning.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 010 166 (C 07 c 121/70, p. 62-64, vaat.), 2 313 361 (C 07 D 239/48, p. 1,2,7-10, esim. 1,3; p. 15, vaat. 6), 2 559 747 (C 07 D 239/48, p. 1, vaat., p. 2-7).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24, nro 8, elokuu 1981, p. 933-941, erityisesti p. 933, 934, Taulukko I, nro 13, p. 940.