

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59958

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 7/01

Zgłoszono: 16.II.1967 (P 119 009)

Pierwszeństwo: 19.II.1966 Wielka
Brytania

MKP C 07 d 51/42

Opublikowano: 30.VI.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Barbara Roth, Justina Zupicich Strelitz

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

Sposób wytwarzania pochodnych 5-benzylopirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 5-benzylopirymidyny o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub nasycony albo nienasycony rodnik węglowodorowy o 1—4 atomach węgla, a R^2 i R^3 są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową lub alkoksylową o 1—4 atomach węgla.

Związki o wzorze 1 są cenne ze względu na ich silne właściwości bakteriobójcze. Na przykład 2,4-dwuamino-5-/3',4',5'-trójmetyloksybenzylo/-pirymidyna, znana pod nazwą „Trimethoprim” jest bardzo cennym związkiem bakteriobójczym. Ten typ związków oraz sposób ich wytwarzania jest omówiony w brytyjskich opisach patentowych nr 734801, 875562, 920412 i 957797.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 2,4-dwuaminopirymidynę poddaje się reakcji z zasadą Mannicha o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a grupa NR_2^4 oznacza grupę dwualkiloaminową lub cykliczną grupę aminową. Otrzymany w wyniku tej reakcji związek o wzorze 3, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się ewentualnie reakcji w środowisku zasadowym ze związkiem o wzorze R^1Q , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca lub rodnik kwasu tlenowego.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze 3 są nowe i mają silne właściwości

2

bakteriobójcze. Szczególnie cenne właściwości wykazuje 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-hydroksybenzylo/-pirymidyna. Badania laboratoryjne wykazały, że ma ona właściwości podobne do właściwości Trimethoprim. Ponieważ zaś związek ten jest słabo absorbowany przez przewód pokarmowy, przeto nadaje się on zwłaszcza do zwalczania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, na przykład do zwalczania czerwionki powodowanej przez bakterie, jak również do podawania miejscowego w przypadku zakażeń powierzchniowych.

Reakcję 2,4-dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze 2 prowadzi się w temperaturze podwyższonej, na przykład w temperaturze 130—200°C. W temperaturze powyżej 200°C może zachodzić rozkład. Reakcję tę prowadzi się ponadto korzystnie w obecności co najmniej jednego równoważnika zasady, na przykład metanolanu metalu alkalicznego, takiego jak sól lub potas. Korzystnie prowadzi się reakcję w środowisku rozpuszczalnika, przy czym rozpuszczalnik ten powinien rozpuszczać składniki reakcji nie reagując z nimi, a temperatura wrzenia rozpuszczalnika powinna wynosić powyżej 130°C, korzystnie powyżej 200°C, gdyż wówczas unika się konieczności prowadzenia reakcji pod ciśnieniem wyższym od atmosferycznego. Tym wymaganiom odpowiadają glikole, takie jak glikol etylenowy, propylenowy, trójmetylenowy, a zwłaszcza glikol etylenowy, mający temperaturę wrzenia 198—200°C, jak również gliceryna. Reakcję prowa-

dzi się korzystnie w atmosferze obojętnego gazu, na przykład w atmosferze azotu.

Jako środki do zwalczania bakterii, związki o wzorze 1 podaje się razem z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem. Związki te podaje się w dowolnej postaci, na przykład jako tabletki, kapsułki, ampułki lub czopki, zawierające z góry określoną ilość związku. Związek ten stosuje się w postaci proszku, granulek lub roztworu czy zawiesiny w wodzie lub innej cieczy albo jako maść. Do podawania pozajelitowego środka zawierającego związki otrzymywane sposobem według wynalazku przygotowuje się w dowolny, znany w lecznictwie sposób. Zawierają one jeden lub kilka dodatków takich jak rozcieńczalniki, rozpuszczalniki, substancje buforowe, środki zapachowe, wiążące, dyspergujące, powierzchniowo czynne, zagęszczające, zwiększające poślizg, tworzące powłokę, konserwujące, zabezpieczające przed utlenianiem, bakteriostatyczne oraz podstawy czopków i maści itp.

Wynalazek jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. a) 2,6-dwumetoksy-4-/N,N-dwumetyloaminometylo/-fenol.

92 g 2,6-dwumetoksyfenolu dodaje się powoli do mieszaniny 315 ml 2 n roztworu kwasu solnego, 150 ml 25% roztworu wodnego dwumetyloaminy i 81 g 37% roztworu wodnego aldehydu mrówkowego. Zachodzi egzotermiczna reakcja i mieszanina staje się purpurowa. Następnie dodaje się 50 ml 25% roztworu wodnego dwumetyloaminy i pozostawia roztwór przez noc, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałe ciało stałe o barwie brązowej przemycza starannie eterem i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się chlorowodorek 2,6-dwumetoksy-4-/N,N-dwumetyloaminometylo/-fenolu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 224—224,2°C (rozkład).

b) 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-hydroksybenzylo/-pirymidyna.

Mieszaninę 3,3 g 2,4-dwuaminopirymidyny, 7,43 g chlorowodoru 2,6-dwumetoksy-4-/N,N-dwumetyloaminometylo/-fenolu, 1,62 g metanolanu sodu i 40 ml glikolu ogrzewa się w atmosferze azotu na łaźni olejowej w temperaturze 150°C w ciągu 4 godzin, przy czym wydziela się dwumetyloamina. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z dwumetyloformamidem, uzyskując 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-hydroksybenzylo/-pirymidynę w postaci białych kryształów rozkładających się w temperaturze 265—270°C.

c) 2,4-dwuamino-5-/3',4',5'-trójmetoksybenzylo/-pirymidyna.

1,42 g jodku metylu dodaje się do roztworu 2,76 g 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-hydroksybenzylo/-pirymidyny w 35 ml 40% roztworu wodnego metanolu, do którego dodano 4,5 ml 3,2 n metanolowego roztworu wodorotlenku potasowego. Mieszaninę pozostawia się w zakorkowanej kolbie w temperaturze pokojowej na przeciąg 72 godzin, po czym usuwa się rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje wodą w celu usunięcia zanieczyszczeń. Po przekrystalizowaniu z etanolu uzyskuje się kryształy 2,4-dwuamino-5-/3',4',5'-

-trójmetoksybenzylo/-pirymidyny o temperaturze topnienia 197—199°C. Produkt ten jest identyczny z otrzymywanym za pomocą innych metod syntezy (B. Roth, E. A. Falco, G. H. Hitchings i S. R. M. Bushby, J. Med. Pharm. Chem., 5, 1103, (1962)).

Przykład II. 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-alliloksybenzylo/-pirymidyna.

Mieszaninę 2,76 g 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-hydroksybenzylo/-pirymidyny, 1,21 g bromku allilu i 0,6 g wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml metanolu i 10 ml wody, ogrzewając w ciągu 30 minut. Użytkany roztwór pozostawia się w zamkniętym naczyniu, w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Wytrącony biały osad przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu z wodą, otrzymując 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-alliloksybenzylo/-pirymidynę o temperaturze topnienia 193—194°C.

Przykład III. 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-butoksybenzylo/-pirymidyna.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, lecz stosując zamiast bromku allilu równoważną ilość bromku n-butylu, otrzymuje się 2,4-dwuamino-5-/3',5'-dwumetoksy-4'-butoksybenzylo/-pirymidynę o temperaturze topnienia 163—164°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5-benzylopirymidyny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub nasycony albo nienasycony rodnik węglowodorowy o 1—4 atomach węgla, a R² i R³ są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową lub alkoksyłową o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że 2,4-dwuaminopirymidynę poddaje się reakcji z zasadą Mannicha o wzorze 2, w którym R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a grupa NR⁴ oznacza grupę dwualkiloaminową lub cykliczną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 3, w którym R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się ewentualnie reakcji w środowisku zasadowym ze związkiem o wzorze R¹Q, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca lub rodnik kwasu tlenowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,4-dwuamino-5-/3',4',5'-trójmetoksybenzylo/-pirymidyny, 2,4-dwuaminopirymidynę poddaje się reakcji z zasadą Mannicha o wzorze 2, w którym R² i R³ oznaczają grupy metoksyłowe, a grupa —NR⁴ oznacza grupę dwualkiloaminową lub cykliczną grupę aminową i otrzymaną 2,4-dwuamino-5-/4'-hydroksy-3',5'-dwumetoksybenzylo/-pirymidynę poddaje się w środowisku zasadowym reakcji ze związkiem CH₃Q, w którym Q ma wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję 2,4-dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze 2 prowadzi się w temperaturze 130—200°C.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję 2,4-dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze 2 prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się glikol lub glicerynę.

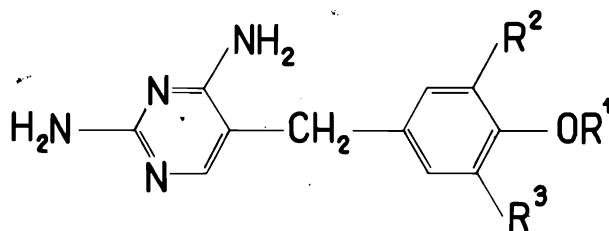
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się glikol etylenowy, glikol propylenowy lub glikol trójmetylenowy.

7. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że reakcję 2,4-dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze 2 prowadzi się w atmosferze obojętnego gazu.

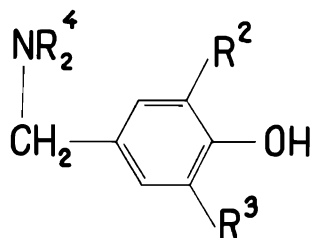
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako gaz obojętny stosuje się azot.

9. Sposób według zastrz. 1—8, **znamienny tym**, że reakcję 2,4-dwuaminopirymidyny z zasadą Mannicha o wzorze 2 prowadzi się w obecności co najmniej jednego równoważnika zasady.

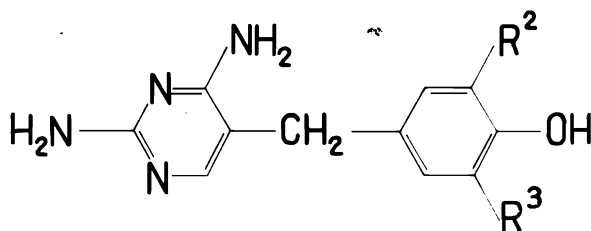
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się metanolan metalu alkalicznego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3