



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT

76790

C E 51751 11.11.87
(45) Patenti on myönnetty 12.12.1988

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

SUOMI-FINLAND

(FI)

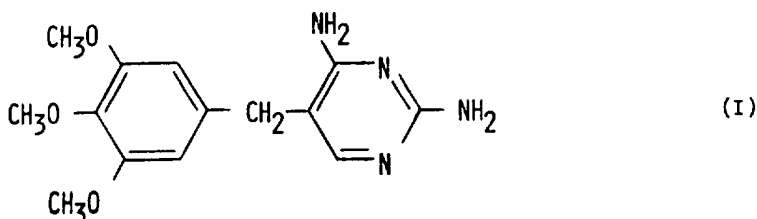
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning	822268
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag	24.06.82
(23) Alkuperä – Giltighetsdag	24.06.82
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	27.12.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.88
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	26.06.81
Unkari-Ungern(HU) 1869/81 Toteennäytetty-Styrkt	

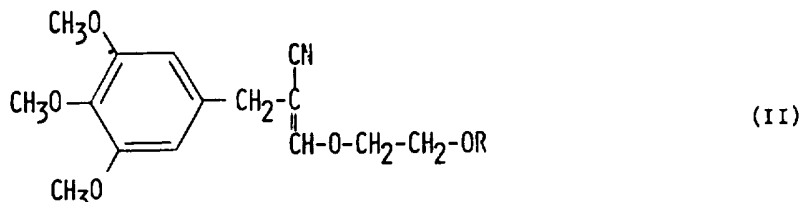
- (71) E GY T Gyogyszervegyeszeti Gyar, 30-38, Kereszturi ut, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Ivan Beck, Budapest, Andras Dietz, Budapest, Laszlo Ladanyi, Budapest, Zoltan Takacs, Budapest, Imre Biro, Budapest, Elemer Jakfalvi, Budapest, Istvan Simonyi, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Keijo Heinonen Ky
- (54) Menetelmä 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibensyl)pyrimidin

(57) TIIVISTELMÄ

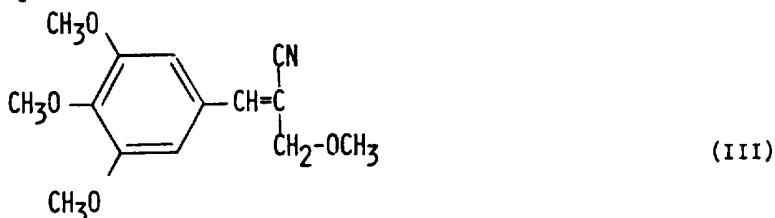
Keksintö koskee parannettua menetelmää yleisen kaavan I mukaisen 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin valmistamiseksi



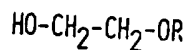
saattamalla yleisen kaavan II mukainen yhdiste



(jossa R on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä)
reagoimaan guanidiinin kanssa, jolloin valmistetaan mainittu yleisen kaavan II mukainen yhdiste saattamalla yleisen kaavan III mukainen α-(3,4,5-trimetoksibentsaali)-β-metoksi-propionitrili



reagoimaan yleisen kaavan IV mukaisen etyleeniglykolimonoalkyylietterin

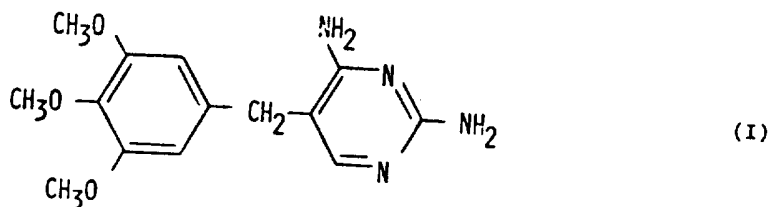


(IV)

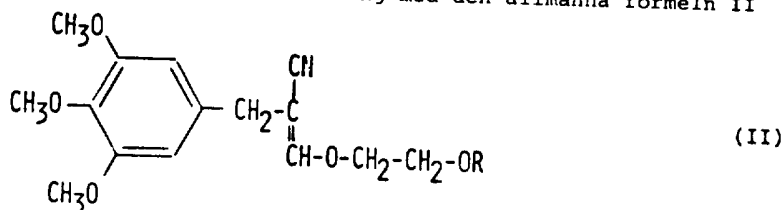
(jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä) kanssa alkalimetallialkoksidin läsnäollessa lämpötila-alueella 60 - 90°C ja saattamalla näin saatu yleisen kaavan II mukainen yhdiste - haluttaessa ilman eristystä - reagoimaan guanidiinin kanssa 4 - 8 hiiliatomia sisältävän alkanolin läsnäollessa.

(57) Sammandrag

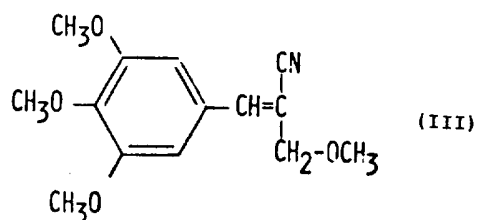
Uppfinningen avser ett förbättrat förfarande för framställning av 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibensyl)pyrimidin med den allmänna formeln I



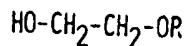
genom omsättning av en förening med den allmänna formeln II



(vari R är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer) med guanidin, varvid en förening med den allmänna formeln II framställs genom omsättning av α -(3,4,5-trimetoxibensal)- β -metoxipropionitril med den allmänna formeln III



med etylenglykolmonoalkyleter med den allmänna formeln IV

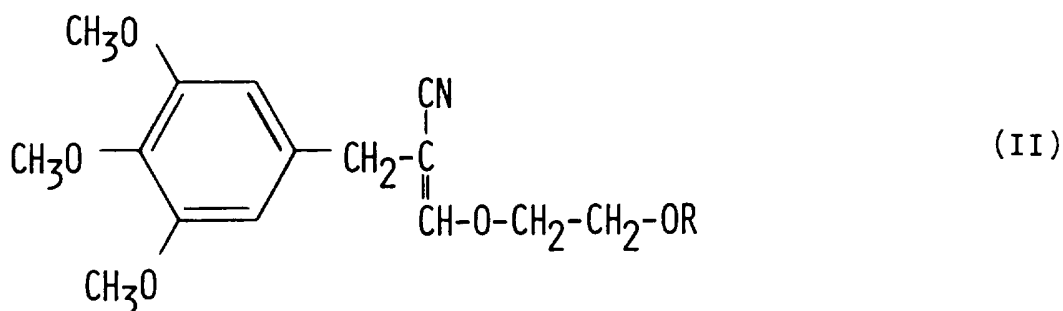


(IV)

(där R betecknar detsamma som ovan) i närvaro av alkalimetallalkoxid vid en temperatur 60 - 90°C och genom omsättning av den så erhållna föreningen med den allmänna formeln II - om så önskas utan isolering - med guanidin i närvaro av en alkanol med 4 - 8 kolatomer.

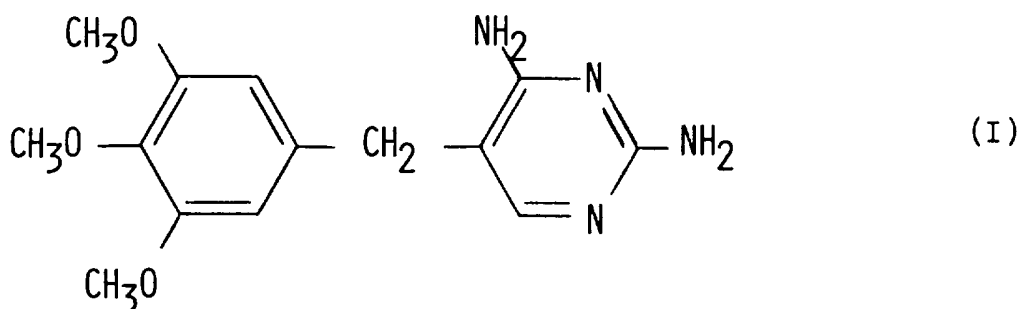
MENETELMÄ 2,4-DIAMINO-5-(3',4',5'-TRIMETOKSIBENT-
SYYLI)PYRIMIDIININ VALMISTAMISEKSI

Tämä keksintö koskee parannettua menetelmää 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin valmistamiseksi siten, että yleisen kaava II mukainen yhdiste



(jossa R on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä) saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa.

Kaavan I mukainen 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiini



on hyvin tunnettu kemoterapeuttinen aine (siitä käytetään jäljempänä nimeä trimetopriimi).

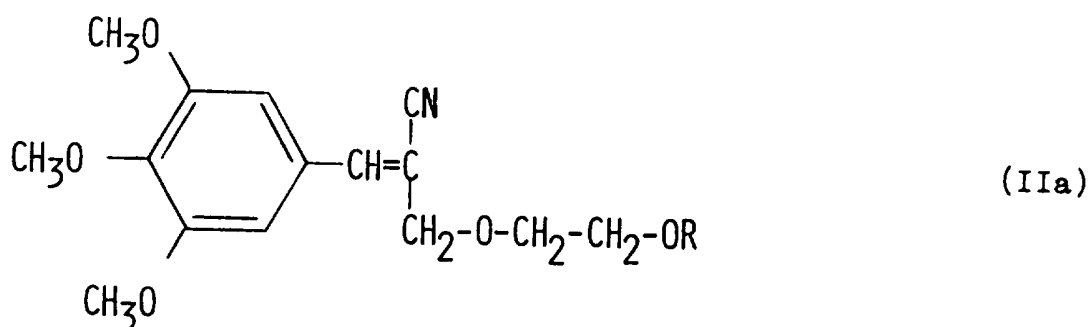
Ennestään tunnetaan useita kaavan I mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmiä, joista jotkut tapahtuvat α -(3,4,5-trimetoksibentsyyli) - β -(substituoitujen)-akrylinitriilien kautta.

Unkarilaisen patentin no. 149 799 mukaan 3,4,5-trimetoksibentsaldehydi kondensoidaan β -alkoksiopionitriilin kanssa. Kondensaatioreaktion saanto on yli 80 % ja näin

saatu kondensaatiotuote sisältää noin 80 % α -(3,4,5-trimetoksibentsaali) - β -alkoksiopropionitriiliä ja 20 % α -(3,4,5-trimetoksibentsyyli) - β -alkoksiakryylinitriiliä. Tämän jälkeen kondensaatiotuote saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa. Kuftenkin vain bentsyylijohdannainen ottaa osaa reaktioon guanidiinin kanssa, kun taas bentsaaliyhdiste isomeroituu bentsyyliyhdisteeksi hyvin pienessä määrin. Näin ollen trimetopriimin saanto on korkeintaan 28 % ja kokonaissaanto 3,4,5-trimetoksibentsaldehydin suhteen on korkeintaan 20 - 24 %.

Unkarilaisen patentin no. 162 316 mukaan edellä selostettu prosessi voidaan tehdä taloudellisemmaksi, kun 3,4,5-trimetoksibentsaldehydi kondensoidaan β -alkoksiopropionitriilin kanssa, näin saatu kondensoitumistuote saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, näin saatu α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -aminopropionitriili isomeroidaan vastaavaksi bentsyylijohdannaiseksi ja tämä saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa. Trimetopriimin kokonaissaanto lähtöaineena käytetyn 3,4,5-trimetoksibentsaldehydin suhteen on kuitenkin vain keskimääräinen.

Myös unkarilaisen patentin no. 174 318 mukaan 3,4,5-trimetoksibentsaldehydi saatetaan reagoimaan β -(2-alkoksietoksi)propionitriilin kanssa. Näin saadaan yleisen kaavan IIa mukainen α -(3,4,5-trimetoksibentsaali) - β -(2-alkoksietoksi)propionitriili



(jossa R on edellä määritelty) yli 80 % saannolla, ja siten tämä eristetään, puhdistetaan perusteellisesti ja isomeroidaan 90-95°C:ssa emäksen läsnäollessa vastaavaksi kaavan II mukaiseksi bentsyyli-isomeeriksi, joka sitten saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa niin, että muodostuu trimetopriimiä noin 80 % saannolla. Näin ollen laboratoriomittakaavaisen trimetopriimituotannon kokonaissaanto on noin 64-72%.

Vaikka edelläkuvattu menetelmä onkin aikaisempiin verrattuna taloudellisesti paljon edullisempi, sen käyttöön teollisessa mittakaavassa liittyy vakavia ongelmia. 3,4,5-trimetoksibentsaldehydin ja β -(2-alkoksietoksi)propionitriilin välisessä reaktiossa muodostuu vettä, joka tislautuu pois noin 120°C:ssa. Näin korkeassa lämpötilassa α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -(2-alkoksietoksi)propionitriili hydrolysoituu läsnäolevan veden vaikutuksesta.

On osoittautunut, että

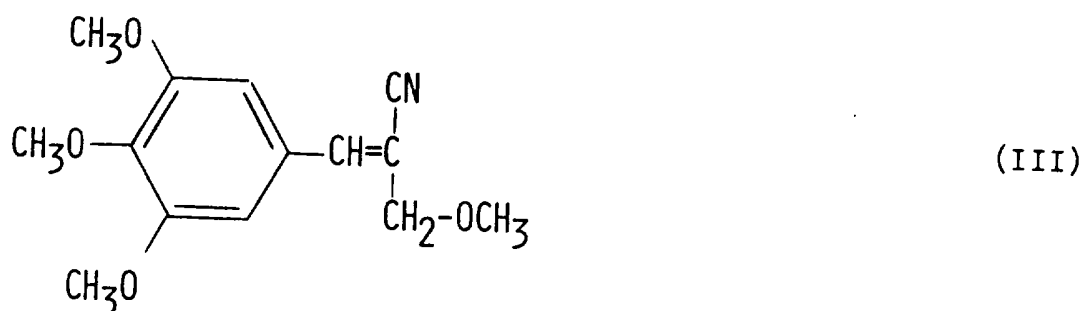
näissä olosuhteissa nitriliryhmä hydrolysoituu ja vastaava karboksyylihappo muodostuu muutama prosentti. Tämä sivureaktio johtaa tervamaisten sivutuotteiden muodostumiseen, jolla on huomattava merkitys panoskoon suuretessa. Näin ollen laboratoriomittakaavassa saavutettu 64 - 72 % kokonaissaanto laskee noin 50 - 55 % tasolle jo silloin, kun panoksen koko on noin 10 moolia. Voidaan todeta, että edelläkuvattu, tunnettu menetelmä on taloudellisesti katsoen epätyydyttävä.

USA:n patenttijulkaisun no. 4 115 650 esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti saatetaan 3,4,5-trimetoksibentsaldehydistä ja β -metoksipropionitriilistä valmistettu 3,4,5-trimetoksi- α -metoksimetyylikanelihapponitriili eli α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksipropionitriili reagoimaan alkanolin, alkalimetallialkoholaatin ja etyleeniglykolimonometyylietterin läsnäollessa niin, että muodostuu seos, jossa on vastaava enolieetteri eli α -(3,4,5-trimetoksibentsyyli)- β -metoksiakryylinitriili ja diasetaali, ja sen jälkeen tämä seos

syklisoidaan guanidiinin kanssa 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-pyrimidiiniksi. Kriittinen reaktiovaihe on kanelihapponitriilijohdannaisen käsittely alkalimetallialkoholilla, koska tällöin esiintyy nimittäin osittain kanelihapponitriilijohdannaisen uudelleenisomerisoituminen ja osaksi kaksoissidoksen katkeaminen ja muodostuu asetaali. Koska vain enolieetteri on syklisoitavissa guanidiinin kanssa hyvällä saannolla, ei ole yllättävää, että epäpuhtaan lopputuotteen saanto kanelihapponitriilijohdannaisen perusteella laskettuna on vain 74 %. Tässä yhteydessä mainittakoon, ettei ennestään tunnetun menetelmän reaktio-olosuhteissa etyleeniglykolimonometyylietterin läsnäolo johda keksinnön mukaisessa menetelmässä esiintyvien kaavojen (II) ja (IIa) mukaisten yhdisteiden muodostumiseen.

Nyt käsillä oleva keksintö tähtää taloudellisesti kannattavaan 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)-pyrimidiinin valmistusmenetelmään.

Nyt on havaittu, että kaavan III mukainen α - (3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopionitriili



voidaan trans-eetteröidä vastaavaksi yleisen kaavan IIa mukaiseksi bentsaali-isomeeriksi lähes kvantitatiivisilla saannoilla suorittamalla reaktio yleisen kaavan IV mukaisen etyleeniglykolimonoalkyylietterin kanssa



(jossa R on edellä määriteltä) ja yleisen kaavan IIa mukainen yhdiste voidaan helposti muuntaa yleisen kaavan II mukaiseksi vastaavaksi bentsyyli-isomeeriksi lähes teoreettisilla saannoilla. Yleisen kaavan II mukainen bentsyyli-isomeeri on niin puhdas, että se voidaan ilman eristystä ja puhdistusta saattaa reagoimaan guanidiinin kanssa niin, että saadaan aikaan trimetopriimi.

Tämä keksintö tarjoaa menetelmän yleisen kaavan I mukaisen 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin valmistamiseksi saattamalla yleisen kaavan II mukainen yhdiste, jossa R on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä) reagoimaan guanidiinin kanssa siten, että valmistetaan mainittu yleisen kaavan II mukainen yhdiste saattamalla kaavan III mukainen α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopionitriili reagoimaan yleisen kaavan IV mukaisen etyleeniglykolimonoalkyylietterin (jossa R on edellä määriteltä) kanssa alkali-metallialkoksidin läsnäollessa 60 - 90°C:ssa ja näin saatu yleisen kaavan II mukainen yhdiste saatetaan - haluttaessa ilman erotusta - reagoimaan guanidiinin kanssa 4 - 8 hiiliatomia sisältävän alkanolin läsnäollessa.

Yleisen kaavan IV mukaisena yhdisteenä on edullista käyttää etyleeniglykolimonometyylietteriä. Yleisen kaavan IV mukaista yhdistettä on edullista käyttää ylimäärin, jolloin se toimii myös liuottimena.

Alkalimetallialkoksidina on edullista käyttää natriummetoksidia.

Ei ole tarpeen erottaa yleisen kaavan IIa mukaista bentsaali-isomeeriä, joka on saatu kaavan III mukaisen α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopionitriilin ja yleisen kaavan IV mukaisen etyleeniglykolimonoalkyylietterin välisessä reaktiossa. Kun reaktio-olosuhteissa käytetään 60 - 90°C - mielellään 80 - 90°C - lämpötilaa, bentsyyli-isomeeri muodostuu kvantitatiivisesti muutamassa tunnissa. Yleisen kaavan II mukainen bentsyyli-isomeeri voidaan eristää tai haluttaessa saattaa reagoimaan guanidiinin kanssa ilman eristämistä.

Yleisen kaavan II mukainen bentsyyli-isomeeri saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa 4 - 8 hiiliatomia sisältävän alkoholin kanssa. Tähän tarkoitukseen on edullista käyttää tert-butanolia tai isobutanolia. Bentsyyli-isomeerin ja guanidiinin välinen reaktio voidaan suorittaa siten, että 4 - 8 hiiliatomia sisältävän alkoholin lisäksi läsnä on vielä toista orgaanista liuotinta (esim. toista alkoholia, kuten metanolia).

Jos tämän keksinnön edullisen toteutustavan mukaan yleisen kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa ilman eristämistä, on yleisen kaavan IV mukaista etyleeniglykolimonometyylietteriä aina läsnä reaktion renkaanmuodostusvaiheessa edellyttäen, että sitä käytetään ylimäärin bentsyylijohdannaisen valmistuksessa.

On edullista lisätä guanidiini happoadditiosuolan - esim. hydrokloridin - muodossa bentsyylijohdannaista sisältävään reaktioseokseen ja vapauttaa guanidiini happoadditiosuolastaan reaktioseoksessa emäksen, mielellään alkalimetallialkoxin avulla.

Bentsyyli-isomeerin ja guanidiinin välinen reaktio on edullista suorittaa 70 - 100°C:ssa, mielellään reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Kaavan III mukainen α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksi- β -propionitriili valmistetaan tunnetulla tavalla saattamalla 3,4,5-trimetoksibentsaldehydi reagoimaan β -metoksi- β -propionitriilin kanssa. β -metoksi- β -propionitriili valmistetaan saattamalla akryylinitriili reagoimaan metanolin kanssa emäksisessä väliaineessa.

Keksinnönmukainen menetelmä tekee mahdolliseksi trimetopriimin taloudellisen valmistamisen. Unkarilaisen patentin no 174 318 mukaiseen menetelmään liittyvät haitat on eliminoitu.

Kokonaissaanto 3,4,5-trimetoksibentsaldehydin mukaan lasketuna on noin 80 %. Tämän keksinnön mukaisesti voidaan triemtopriimiä valmistaa kaavan III mukaisesta yhdisteestä yksivaiheisesti. Saadun tuotteen puhtaus vastaa terapeuttisia vaatimuksia.

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on valaista keksintöä.

Esimerkki 1

Lähtöaineen valmistus

1,75 g kaliumhydroksidia liuotetaan 115 ml:aan metanolia. Saatuun liuokseen lisätään 20 minuutin kuluessa alle 40°C:ssa 55 g akryylinitriiliä. Seosta sekoitetaan 1 tunti 40°C:ssa ja sen jälkeen lisätään 100 g 3,4,5-trimetoksibentsaldehydiä. Reaktioseosta sekoitetaan 8 tuntia 60°C:ssa ja sen jälkeen se jäähdytetään 30°C:een ja lisätään 55 ml metanolia ja 30 g kaliumhydroksidia pienissä erissä. Muodostunutta suspensiota sekoitetaan 5 tuntia, jäähdytetään 20°C:een ja lisätään 500 ml vettä 15 minuutin kuluessa. Tuote kiteytetään 5 - 10°C:ssa, suodatetaan, pestään kolme kertaa 15 ml:lla metanolia ja kolme kertaa 100 ml:lla vettä ja kuivataan. Näin saadaan 116 g α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopionitriiliä. Sp. 81-83°C. Saanto: 86 %.

Esimerkki 2

2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa on 100 g α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopionitriiliä, 100 ml vedetöntä etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 5 g natriummetoksia sekoitetaan 3 tuntia 82 - 84°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään 30°C:een ja

sitten lisätään 160 ml isobutanolia, 40 ml metanolia, 85 g guanidiinihydrokloridia ja 50 g jauhemaista natriummetoksia. Reaktioseosta sekoitetaan tunti 35 - 40°C:ssa ja 7 tuntia 90 - 92°C:ssa. Kidesuspensio jäädytetään 20°C:een, suodattetaan ja pestään suotimen päällä kolme kertaa 20 ml:lla metanolia. Saatu kostea aine pestään 500 ml:lla haaleata vettä (30 - 35°C) ja kuivataan. Näin saadaan 102,5 g otsikon yhdistettä. Saanto: 93,6 %. Sp. 198 - 201°C.

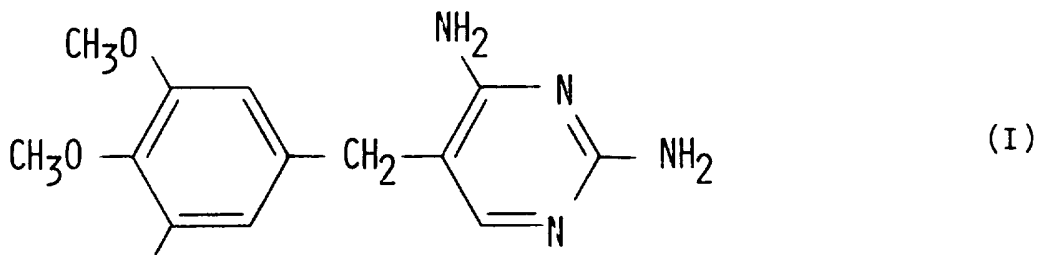
Esimerkki 3

Seosta, jossa on 250 kg α -(3,4,5-trimetoksibentsaali)- β -metoksiopropionitriliä, 250 litraa vedetöntä etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 12,5 kg natriummetylaattia, sekoitetaan 3 tuntia 85 - 88°C:ssa. Jäädytetään 30°C:een, lisätään 400 litraa isobutanolia, 100 litraa metanolia, 212,5 kg guanidiinihydrokloridia ja 125 kg hienojakoista natriummetylaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti 35 - 40°C:ssa ja sen jälkeen 7 tuntia 90°C:ssa. Kidesuspensio jäädytetään, sentrifugoidaan ja pestään metanolilla. Tuote pestään vedellä 30°C:ssa, sentrifugoidaan ja kuivataan. Näin saadaan 254 kg (92 %) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)-pyrimidiiniä.

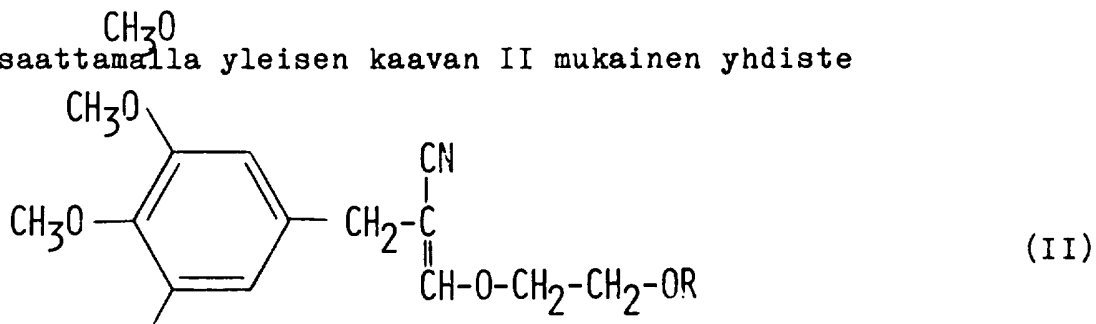
Kokonaissaanto 3,4,5-trimetoksibentsaldehydin perusteella laskettuna on 79 %.

PATENTTIVAATIMUKSET

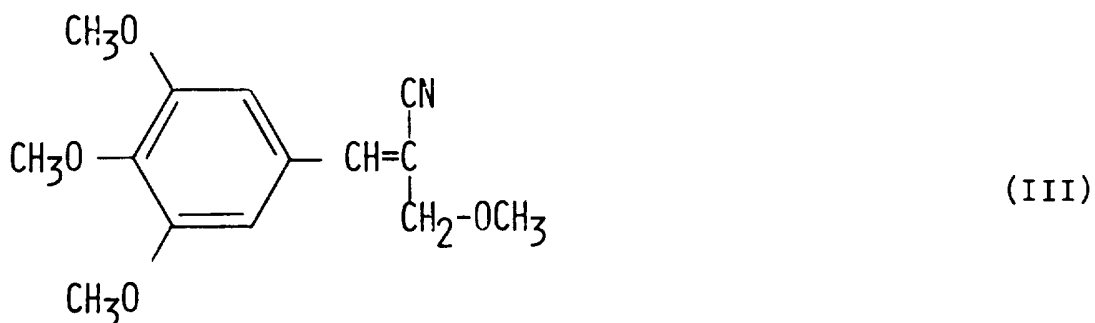
1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisen
2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibentsyyli)pyrimidiinin
valmistamiseksi



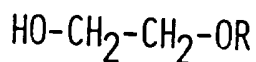
saattamalla yleisen kaavan II mukainen yhdiste



jossa R on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä,
reagoimaan guanidiinin kanssa, t u n n e t t u siitä, että
valmistetaan yleisen kaavan II mukainen yhdiste
saattamalla yleisen kaavan III mukainen α -(3,4,5-trimetoksi-
bentsaali)- β -metoksi- α -propanonitriili



reagoimaan yleisen kaavan IV mukaisen etyleeniglykoli-
monoalkyylietterin kanssa



(IV)

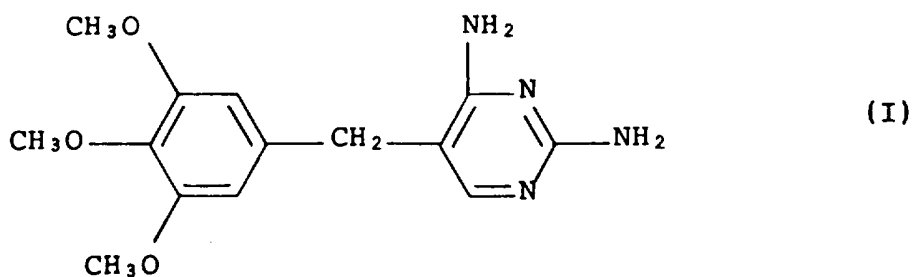
jossa R on edellä määritelty, alkalimetallialkoksidin läsnäollessa lämpötila-alueella 60 - 90 °C ja saattamalla saatu yleisen kaavan II mukainen yhdiste - haluttaessa ilman eristystä - reagoimaan guanidiinin kanssa 4 - 8 hiiliatomia sisältävän alkanolin läsnäollessa.

2. Vaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukaisen yhdisteen ja kaavan IV mukaisen etyleeniglykolimonoalkyylietterin välinen reaktio suoritetaan lämpötila-alueella 80 - 90 °C.

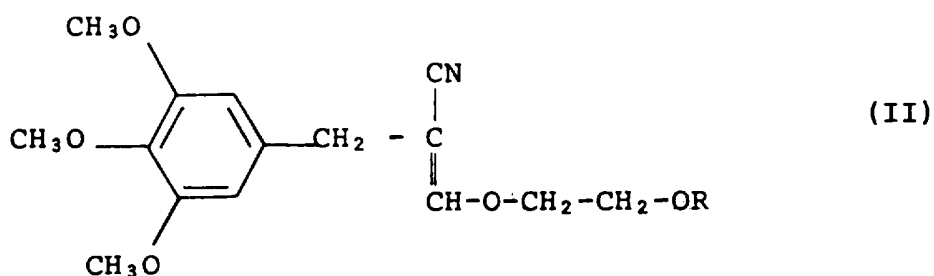
3. Vaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkalimetallialkoksidina käytetään natriummetoksidia.

Patentkrav

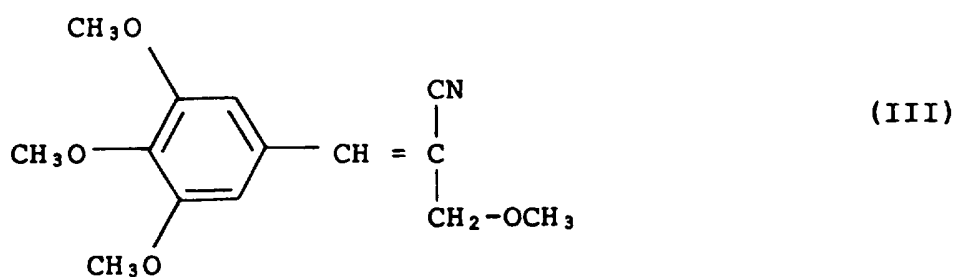
1. Förfarande för framställning av 2,4-diamino-
-5-(3',4',5'-trimetoxibensyl)-pyrimidin med formeln I



genom omsättning av en förening med den allmänna formeln
II



vari R är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och guanidin,
k ä n n e t e c k n a t a v a t t m a n f r a m s t ä l l e r f ö r -
e n i n g e n m e d d e n a l l m ä n n a f o r m e l n (I I) g e n o m o m s ä t t n i n g
a v α - (3 , 4 , 5 - t r i m e t o x i b e n s a l) - β - m e t o x i - p r o p i o n i t r i l m e d
f o r m e l n I I I



med en etylenglykolmonoalkyleter med den allmänna formeln
IV



vari R har ovan angivna betydelse, i närvaro av en alkalimetallalkoxid vid 60-90°C och omsätter den erhållna föreningen med guanidin, eventuellt utan isolering, i närvaro av en alkanol med 4-8 kolatomer.

2. Förfarande enligt krav 1, kännetecknats av att man utför omsättningen av föreningen med formeln (III) med etylenglykolmonoalkyletern med den allmänna formeln (IV) vid 80-90°C.

3. Förfarande enligt krav 1, kännetecknats av att man som alkalimetallalkoxid använder natriummetoxid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 115 650 (C 07 D 239/48).
Unkari-Ungern(HU) 174 318.