



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212733
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/49

- (22) Přihlášeno 10 10 72
(21) {PV 6836-72}
(32) {31} {33} Právo přednosti od 12 10 71
(47492/71) Velká Británie
(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 15 07 84

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

STUART ALEXANDER, BROMLEY, PATERSON THOMAS, GRAVESEND
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinů.

Vynikající antimikrobiální vlastnosti 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinů jsou v oboru velmi dobře známy (viz například Falco, E, A, a al., J. Am. Chem. Soc, 1951, 73, 3758). V současné době bylo objeveno, že některé deriváty této skupiny mající dialkyl a alkoxy substituenty ve fenylovém kruhu, například 3,5-diethyl-4-methoxysubstituovaný derivát, mají zejména dobré antimalarické a antibakteriální vlastnosti. Jedním z velkých problémů spojených s výzkumem terapeutického potenciálu nových sloučenin v 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinové sérii byla velká obtížnost v získání vhodně substituovaného výchozího materiálu klasickou syntesou popsanou například v britských patentových spisech číslo 957 797 a 1 142 654.

Bylo nutno navrhnout syntetický způsob, který je relativně rychlý a který by mohl poskytnout řadu různých sloučenin bez nezbytně drahé a časově náročné vývojové práce k adaptaci známých způsobů, takže přiměřená množství by mohla být k dispozici v dobré jakosti a relativně krátkém čase pro biologické testy, zkoušky v terénu a později pro trh.

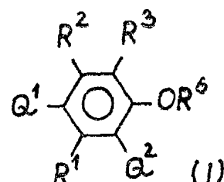
Nyní bylo zjištěno, že některé 2,4-diamino-5-substituované methylpyrimidiny dobře re-

2

agují dokonce i s velmi značně substituovanými fenoly, ačkoli v některých případech nízká rozpustnost takových sloučenin může činit nezbytným použití specifických prostředků.

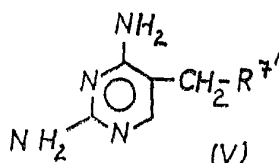
Nadto jeden z výchozích pyrimidinových derivátů, totiž 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidin, jenž dosud nebyl snadno k dispozici, může být výhodně připraven zlepšenou metodou, která zvyšuje průmyslovou aplikovatelnost celého syntetického způsobu.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinových derivátů obecného vzorce I



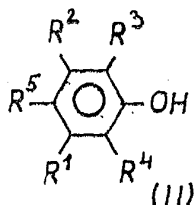
kde jeden ze substituentů Q^1 a Q^2 znamená 2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^3 a druhá skupina Q^1 nebo Q^2 znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxylo 1 až 4, s výhodou 1 až 3 atomech uhlíku, za podmínky, že Q^2 znamená pyrimidinylou skupinu pouze v tom případě, že Q^1

má význam odlišný od atomu vodíku, R^6 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce V



kde

$R^{7'}$ znamená hydroxyskupinu nebo atom halogenu jako atom bromu nebo chloru nebo znamená aniontový zbytek kyseliny karboxylové nebo sulfonové, se substituovaným fenolem obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 a R_3 znamenají totéž co svrchu, a jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxy o 1 až 4 atomech uhlíku, a v případě, že R^6 znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku se po reakci, provedené v polárním rozpustidle nefenolové povahy, schopném rozpustit obě reakční složky alkyluje výsledný produkt alkylačním činidlem R^6Z , kde Z je atom halogenu a R^6 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

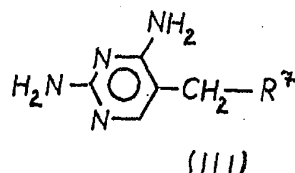
Zejména výhodný je případ, kdy R^3 a R^4 jsou alkylové skupiny, takže konečným produktem reakce jsou 3,5-dialkyl-4-alkoxy substituované benzylové deriváty, například 3,5-diethylsubstituované. Aby se dosáhlo nejvyšších výtěžků je výhodné uvést do reakčního prostředí silný kyselý katalyzátor. Kyselým katalyzátorem může být silná minerální kyselina, jako je kyselina solná, buď ve vodě jako rozpouštědlo nebo v kyselině karboxylové, jako jsou nasycené karboxylové kyseliny o 1 až 4 atomech uhlíku, například kyselina octová nebo sulfonová, například p-toluensulfonová kyselina jako alternativní polární rozpouštědlo.

Množství kyselého katalyzátoru se může pohybovat v širokém rozmezí, množství od 0,2 do 4 N, obvykle 0,3 N ve vodném prostředí nebo kyselině octové, anebo 3 N p-toluensulfonové kyselině jsou k těmto účelům dostatečné. Užití těchto organických rozpouštědel je zejména žádoucí u fenolů nesoucích objemnější substituenty, protože tato prostředí umožňují vyšší koncentrace bez precipitace pyrimidinové složky.

Například reakce 2,6-diethylfenolu s 5-hydroxymethylpyrimidinem vede ke vzniku 2,4-diamino-5-[3,5-diethyl-4-hydroxybenzyl]pyrimidinu.

Sterický vliv skupin v ortho pozici relativně k hydroxyskupině u sloučenin vzorce II je důležitým faktorem ve svrchu uvedené reakci. Čím větší tyto skupiny jsou, tím více má hydroxyskupina tendenci být vytlačena z roviny fenylového kruhu s následným poklesem svého aktivačního vlivu na kruh. Proto, jak lze očekávat, výtěžky při použití způsobu podle vynálezu s látkami vzorce II majícími t-butylovou skupinu v ortho pozici k hydroxyskupině jsou podstatně nižší než u ostatních méně objemných substituentů, což je způsobeno velkým sterickým účinkem těchto skupin.

Provádí-li se kondenzační reakce mezi pyrimidinovým a fenolovým derivátem v prostředí kyseliny karboxylové nebo sulfonové s užitím 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinu jako výchozího materiálu vytváří se nový meziprodukt vzorce III

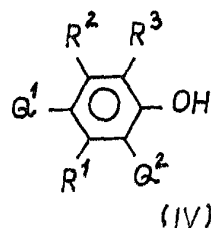


kde R^7 je aniontový zbytek příslušné karboxylové nebo sulfonové kyseliny. Sloučeniny vzorce III, například acetylované meziprodukty, byly zjištěny a izolovány a bylo prokázáno, že reagují s fenoly vzorce II a vytvářejí tak sloučeniny vzorce I. Sloučeniny vzorce III mohou být také snadno připraveny z 2,4-diamino-5-brommethylpyrimidinu reakcí s vhodnou sodnou solí, například octanem sodným.

Je-li to žádoucí, 2'- nebo 4'-hydroxyskupina sloučeniny vzorce I může být přeměněna na alkoxykupinu reakcí s alkylačním činidlem vzorce R^6Z , kde R^6 je alkylová skupina a Z je atom halogenu.

Reakce hydroxylových skupin s R^6Z může být uskutečněna v přítomnosti zásady dostatečně silné, aby se vytvořil fenátový anion, například zásady, jakou je hydroxid sodný nebo terciární butoxid draselný.

Způsobem podle vynálezu lze vyrobit novou sloučeninu vzorce IV, spadající do vzorce I



kde substituenty znamenají totéž co ve vzorci I, přičemž v případě, Q^1 je 2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methylová skupina a R^3 je alkylová nebo alkoxylová skupina, pak alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 má význam odlišný od atomu vodíku. Mimo látky vzorce IV lze získat způsobem podle vynálezu další meziprodukty vzorce I, kde R^6 znamená atom vodíku a sloučeniny mají pouze 3,5-dialkylovou substituci na 4-hydroxyfenylové skupině, přičemž každá z alkylových skupin se volí ze skupiny methyl, ethyl nebo propyl, například 3,5-dimethyl-, -diethyl nebo -diisopropyl-substituované sloučeniny.

Fenoly vzorce II lze běžně získat velmi známými obecnými chemickými postupy jako je Friedel-Craftsova kondenzace fenolů nebo diazotace a hydrolyza příslušných anilिनových derivátů.

2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinový výchozí materiál byl dříve připravován dvoustupňovým procesem, který sestával nejprve z katalytické hydrolytické hydrogenace 2,4-diamino-5-kyanopyrimidinu, čímž vznikl 2,4-diamino-formylpyrimidin, který byl redukován borohydridem sodným, aby se vytvořil 5-hydroxymethylpyrimidin (viz Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 11, 1238). Avšak tento způsob poskytoval neuspokojivé výtěžky.

Nyní bylo zjištěno, že hydrolytická hydrogenace 2,4-diamino-5-kyanopyrimidinu na 2,4-diamino-5-formylpyrimidin může být úspěšně provedena s Raneyovým niklem nebo se slitinou niklu a hliníku jako katalyzátory v přítomnosti kyseliny. V této souvislosti je nutno uvést, že kyselina mravenčí je kyselinou nejvhodnější s ohledem na velmi vysoké výtěžky, které se získají. Ethanolový roztok kyseliny solné lze také užít. Vede ke značnému zvýšení výtěžku a produkt je velmi vhodný k dalšímu zpracování, k získání 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinu další selektivní redukcí například borohydridem, jak je popsáno v literatuře.

V současně podané britské patentové přihlášce č. 47491/71 je také popsána aplikace způsobu výroby látek vzorce I, kde Q je 2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methylová skupina, R^1 a R^2 jsou atomy vodíku a R^3 a Q^2 jsou alkylové skupiny s 2 až 4 atomy uhlíku. Je nutno uvést, že sloučeniny:

2,4-diamino-5-(3,5-dimethyl-4-methoxybenzyl)pyrimidin,

2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetramethyl-4-methoxybenzyl)pyrimidin,

2,4-diamino-5-(2,3,4-trimethoxybenzyl)pyrimidin,

2,4-diamino-5-(2-methoxy-3,5-dimethylbenzyl)pyrimidin a

2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetramethyl-4-ethoxybenzyl)pyrimidin, jsou nové a mají antibakteriální a/nebo antimalarickou aktivitu.

Sloučeniny vzorce V, kde R^7 značí atom bromu mohou být připraveny bromací odpovídající hydroxy sloučeniny vzorce V.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

2,4-diamino-5-kyanopyrimidin (1 g) připravený podle popisu Huber W., Journal of the American Chemical Society 1943, 65, 2223 se rozpustí v 75% kyselině mravenčí (15 ml) a přidá se slitina 50 : 50 niklu a hliníku. Suspenze se hodinu zahřívá se zpětným chladičem, za horka filtruje a pak na rotačním odpařovači odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve vodě a alkalizuje se louhem sodným. Precipitát se odstraní filtrací a čistí překrystalováním z vody (100 ml) nebo rozpuštěním v 50% kyselině octové a neutralizací zásadou (tj. roztoky hydroxidu sodného nebo amonického). Bod tání za rozkladu 273 až 275 °C, bezbarvé jehličky při krystalizaci z vody. Výtěžek 66 % teoretického množství.

Elementární analýza, ultrafialové spektrum, infračervené spektrum, n.m.r. spektra a hmotová spektra, tenkovrstevná i sloupcová chromatografie prokazují, že produktem je 2,4'-diamino-5-formylpyrimidin.

2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidin

Připraví se z 2,4-diamino-5-formylpyrimidinu redukcí s použitím podmínek popsaných v Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 11, 1238. 2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin.

Směs 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinu (1,4 g, 0,01 mol) a 2,6-diethylfenolu (1,6 g, 0,01 mol) v ledové kyselině octové (100 ml) obsahující koncentrovanou kyselinu solnou (3 ml), s zahřeje na parní lázni. Počáteční precipitát se pomalu rozpustí. Po pěti hodinách se směs ochladí a odpaří do sucha na rotačním odpařovači. Odparek se smísí s acetonem (50 ml) a roztéká se na granulární pevnou látku. Pevný zbytek se odfiltruje a nechá překrystalovat z vody na výsledný produkt ve formě hydrochloridu, bod tání 277 až 279 °C.

Rovněž lze surový produkt nebo hydrochlorid rozpustit v horké vodě a neutralizovat roztokem kyselého uhličitanu sodného na volnou bázi. Překrystalováním ze směsi vody a ethanolu se získají bezbarvé jehličky 2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidinu o bodu tání 204 až 205 °C. Výtěžek 66% teoretického množství.

Příklad 2

1,4 g 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinu, vyrobené podle příkladu 1 a 1,6 g 2,6-diethylfenolu se zahřívá v 10 g kyseliny toluen-4-sulfonové s obsahem 3 ml kyseliny solné na parní lázni 6 hodin. Roztok se zchladí, zředí etherem a etherická vrstva se slije.

Zbytek se smísí s roztokem kyselého uhličitanu sodného a vytvořená sraženina se oddělí filtrací. Překrystalováním ze směsi vody a ethanolu se získají bezbarvé jehličky 2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidinu o bodu tání 200 až 202 °C.

Příklad 3

Opakuje se postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se jako reakční složky užije 2,6-diisopropylfenolu. Získá se 2,4-diamino-5-(3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin ve výtěžku 40 %, bod tání volné sloučeniny je 244 až 246 °C.

Příklad 4

4-hydroxybenzylpyrimidinové deriváty, vyrobené podle předchozích příkladů je možno převést na odpovídající 4-methoxyderiváty následujícím způsobem. 0,005 molu příslušného 5-(4-hydroxybenzyl)pyrimidinu se rozpustí v 10 ml bezvodého dimethylsulfoxidu a přidá se malý přebytek alkoxidu sodíku. Pak se přidá ještě o něco více než 0,005 molu methyljodidu a zazátkovaná reakční nádoba se nechá stát ve tmě 3 až 4 dny.

Roztok se pak vlije do vody a vzniklý produkt se oddělí filtrací nebo extrakcí ethylacetátem s následným odpařením. Překrystalování se provádí ze směsi vody a ethanolu.

Bylo zjištěno, že k uspokojivému stupni methylace došlo u obou hydroxybenzylpyrimidinů, za vzniku 2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-methoxy)pyrimidinu a 2,4-diamino-5-(3,5-diisopropyl-4-methoxy)pyrimidinu.

Příklad 5

1,4 g 2,4-diamino-5-hydroxymethylpyrimidinu, vyrobeného podle příkladu 1 a 1,1 g 2,6-dimethylfenolu se zahřívá se zpětným chladičem ve 30 ml vody s obsahem 1 ml koncentrované kyseliny solné spolu s malým množstvím acetonu k usnadnění rozpustnosti fenolu. Po 5 hodinách se reakční směs zchladí a produkt se zfiltruje. Překrystalováním z vody se získá výsledný produkt 2,4-diamino-5-(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin ve formě hydrochloridu o bodu tání 280 stupňů Celsia za pomalého rozkladu. Volná pevná látka se získá obvyklým způsobem a má bod tání 242 až 244 °C.

Příklad 6

Opakuje se postup podle příkladu 2 s použitím 2,6-dimethylfenolu, 2,3,5,6-tetramethylfenolu a 2,6-dimethoxyfenolu, čímž se získají příslušně substituované deriváty 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinu a to 2,4-diamino-5-(3,6-dimethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin ve výtěžku 50 %, 2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetramethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin ve výtěžku 45 % a směs 2,4-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)pyrimidinu a 2,4-diamidinu ve výtěžku 33 %.

Příklad 7

Opakuje se postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že místo 2,6-diethylfenol se užije 2,6-dimethylfenol.

2,4-diamino-5-(3,6-dimethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin se tímto způsobem získá ve výtěžku 58 %. Bod tání jeho hydrochloridu je 280 °C za pomalého rozkladu.

Příklad 8

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití 2,4-dimethylfenolu místo 2,6-diethylfenolu. 2,4-diamino-5-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)pyrimidin se získá v uspokojivém výtěžku. Bod tání jeho hydrochloridu je 279 až 281 °C za rozkladu.

Příklad 9

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití 2,3,5,6-tetramethylfenolu místo 2,6-diethylfenolu. 2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetramethyl-4-hydroxybenzyl)pyrimidin se získá ve výtěžku 60 %. Bod tání hydrochloridu je vyšší než 330 °C.

Příklad 10

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití 2,6-dimethoxyfenolu místo 2,6-diethylfenolu. Získá se v dobrém výtěžku směs 2,4-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)pyrimidinu a 2,4-diamino-5-(2,4-dimethoxy-3-hydroxybenzyl)pyrimidinu. Tyto složky bylo od sebe možno oddělit frakční krystalizací. Bod tání druhé složky ve volné formě byl 246 až 248 °C.

Příklad 11

Opakuje se postup podle příkladu 1 při použití 2-methoxyfenolu místo 2,6-diethylfenolu. 2,4-diamino-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)pyrimidin se izoluje ve formě svého hydrochloridu o bodu tání 263 až 265 °C.

Příklad 12

Methylace, popsaná v příkladu 4 se opakuje na sloučeninách, vyrobených způsobem podle příkladu 12 a 13, čímž se získají odpovídající 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiny s následujícími substituenty na benzylovém jádře:

2,3,4-trimethoxy s výtěžkem 42 %,
3,4,5-trimethoxy s výtěžkem 42 %.

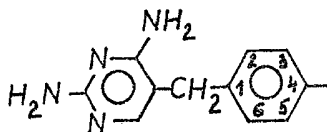
Příklad 13

Methylace podle příkladu 4 se opakuje na produktech z příkladu 5, 6, 9, 11 a 12, čímž se získají odpovídající deriváty 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinu s následujícími substituenty na benzylovém kruhu:

3',5'-dimethyl-4-methoxy s výtěžkem 55 %, 3,5-dimethyl-2-methoxy s výtěžkem 62 %.

2,3,5,6-tetramethyl-4-methoxy s výtěžkem 44 procent a

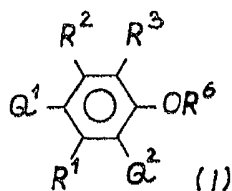
Deriváty benzylpyrimidinů z jednotlivých příkladů mají následující body tání.



2	3	4	5	6	bod tání °C
Me	Me Me OMe	OH OH OH	Me Me OMe	Me	280 (rozklad) 330 265—270 (rozklad)
OMe	OH	OMe OH			246—248 303—306
OMe	OMe OMe Me	OMe OMe OMe			226—227 228—229 206—207
Me	Me	OMe OMe OMe	Me Me	Me	311—313 198—202 176—177
Me	Me Me Et Et i-Pr	OMe OET OH OMe OMe	Me Me Et Et i-Pr	Me	276—278 204—205 153 205—207

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinových derivátů obecného vzorce I

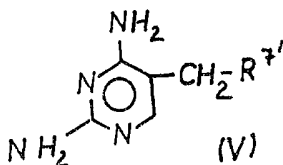


kde jeden ze substituentů

Q^1 a Q^2 znamenají 2,4-diaminopyrimidin-5-yl-methylovou skupinu,

R^1 , R^2 a R^3 a druhá skupina Q^1 nebo Q^2 znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxyly vždy o 1 až 4, s výhodou 1 až 3 atomech uhlíku, za předpokladu, že Q^2 znamená pyrimidinovou skupinu pouze v tom případě, že Q^1 má význam odlišný od atomu vodíku,

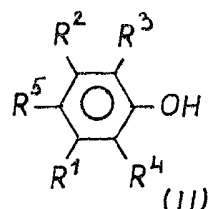
R^6 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce V



kde

$R^{7'}$ znamená hydroxyskupinu nebo atom

halogenu jako atom bromu nebo chloru nebo znamená aniontový zbytek kyseliny karboxylové nebo sulfonové, se substituovaným fenolem obecného vzorce II



kde

R^1 , R^2 a R^3 znamenají totéž co svrchu, a jeden ze substituentů

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxyly o 1 až 4 atomech uhlíku, v polárním rozpouštědle nefenolové povahy, schopném rozpustit obě reakční složky a výsledný produkt vzorce I, kde R^6 značí vodík a ostatní obecné symboly mají svrchu uvedený význam se popřípadě alkyluje alkylačním činidlem R^6Z , kde Z značí atom halogenu a R^6 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce V, v níž $R^{7'}$ znamená hydroxyllovou skupinu se substituovaným fenolem obecného vzorce II, v němž R^1 až R^5 má v bodu 1 uvedený význam.

3. Způsob podle kteréhokoli z bodů 1 a 2,

vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce V s fenolem provádí za přítomnosti silné kyseliny jako katalyzátoru.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že jako silné kyseliny se užíje anorganické kyseliny, jako kyseliny solné.

5. Způsob podle některého z předchozích bodů, vyznačující se tím, že se reakce provádí v kyselině karboxylové jako v rozpouštědle.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako karboxylové kyseliny užíje nižší mastné kyseliny o až 4 atomech uhlíku, jako kyseliny octové.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že reakce se provádí v kyselině sulfonové jako v rozpustidle, jako v kyselině paratoluensulfonové.