



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136195

(51) Int. Cl.⁷ C 07 D 259/48

(21) Patentsøknad nr. 4340/72

(22) Inngitt 27.11.72

(23) Løpedag 27.11.72

(41) Alment tilgjengelig fra 04.06.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.04.77

(30) Prioritet begjært 01.12.71, 20.12.71, Israel, nr. 38276, 38412

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte ved fremstilling av
2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver PLANTEX LTD.,
Ezra Hatasya Hehadashm,
Netanya,
Israel.

(72) Oppfinner MANASHE NUSSIM, Netanya,
EZRA LEVY, Petah-Tikva,
JACOB NAIMAN, Netanya,
Israel.

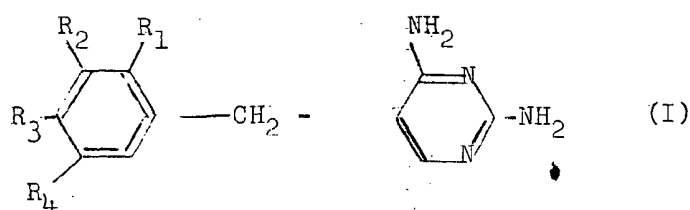
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

136195

1

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte ved fremstilling av 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner av generell formel I:



hvor R_1 og R_2 hver betegner et radikal valgt blant gruppen bestående av hydrogen, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy, og hvor R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige, og hver betegner en lavere alkoxygruppe. Disse forbindelser er anti-

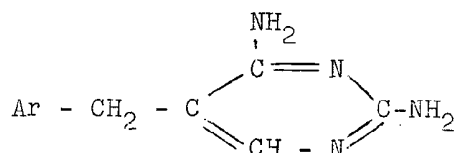
136195

2

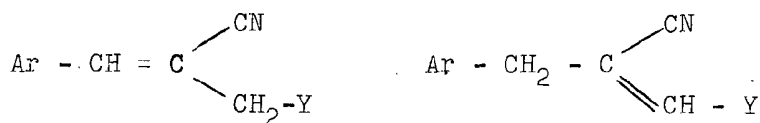
bakterielle midler og anvendes hovedsakelig i kombinasjon med anti-bakterielle sulfonamider, f.eks. sulfamethoxazol, sulfakinoxalin, etc.

Det kjennes flere fremgangsmåter ved fremstilling av forbindelsene av generell formel I:

Således beskriver israelsk patentskrift nr. 14225 en fremgangsmåte ved fremstilling av 2,4-diamino-5-arylmethyl-pyrimidin av formelen:



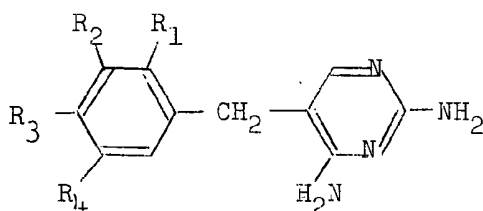
hvor Ar er en fenylgruppe fakultativt substituert med alkoxy, alkyl, amino, dialkylamino og/eller halogen eller en nafthylgruppe, ved hvilken fremgangsmåte et tilsvarende aromatisk aldehyd Ar. CHO kondenseres i nærvær av en sterk base, med et β -substituert propionitril av formelen $\text{Y} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ hvor Y er lavere alkoxy, lavere alkylmercapto eller tertiær aminogruppe eller et halogenatom, eller hvor det aromatiske aldehyd kondenseres med acrylonitril i nærvær av et alkoxydion i et alkoholisk løsningsmiddel hvorved det som mellomprodukt fåes en ny forbindelse bestående av et eller flere nitriler av følgende former:



hvor Ar er den aromatiske rest av det aldehydiske utgangsmateriale og Y er substituentgruppen av det β -substituerte propionitril eller en alkoxygruppe avledet fra det alkoholiske løsningsmiddel, hvorefter mellomproduktet kondenseres med guanidin og det ønskede pyrimidin separeres fra reaksjonsblandingen.

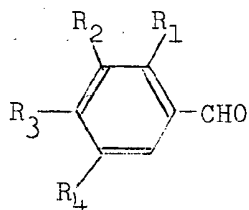
Imidlertid er denne fremgangsmåte lite tilfredsstillende, da utbyttene er meget lave.

Israelsk patentskrift nr. 24497 beskriver en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse av generell formel Ia:

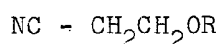


hvor R_1 er hydrogen, methyl, klor eller methoxy, R_2 er hydrogen, klor eller methoxy, og R_3 og R_4 er hver en lavere alkoxygruppe, ved hvilken fremgangsmåte

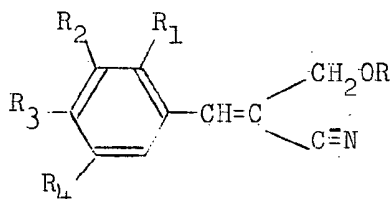
a) et aldehyd av generell formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som i generell formel Ia, omsettes med en forbindelse av generell formel:



hvor R betegner en lavere alkylgruppe, i nærvær av et alkalimetall-lavere alkoxyd og en lavere alkanol av formelen $\text{R}'\text{OH}$ under dannelsen av en forbindelse av formelen:

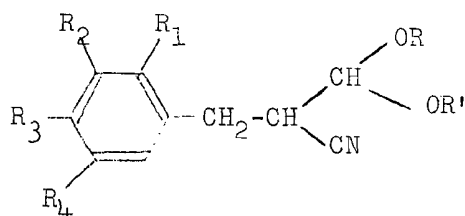


hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som i generell formel Ia og hvor R betegner lavere alkyl,

b) hvorefter den sistnevnte forbindelse omsettes med en lavere alkanol av formelen $\text{R}'\text{OH}$ i nærvær av et alkalimetall-lavere alkoxyd under hovedsakelig vannfri betingelser, under dannelsen av et acetal av formel II:

136195

4



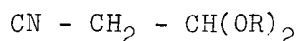
II

og

c) at dette acetal av formel II omsettes med guanidin under dannelse av en forbindelse av generell formel Ia, i hvilken formel R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som for forbindelsen av formel Ia, og hvor R og R' er lavere alkyl.

Selv om denne fremgangsmåte utmerker seg overfor fremgangsmåten ifølge israelsk patentskrift nr. 14225, er den ikke fullt ut tilfredsstillende da utbyttet av acetal av generell formel II ikke er høyt.

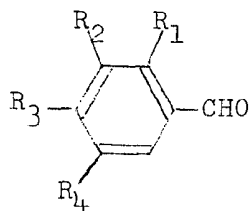
I israelsk patentskrift nr. 26755 beskrives en fremgangsmåte ved fremstilling av acetaler av generell formel II hvor et aldehyd av generell formel $ArCHO$, hvor Ar betegner en fenylgruppe fakultativt substituert med en eller flere alkoxy, alkyl og halogensubstituent, omsettes med en forbindelse av generell formel III



i nærvær av en basisk katalysator, hvorefter den erholdte forbindelse underkastes en katalytisk hydrogenering. Denne fremgangsmåte har den ulempe at utgangsmaterialene av generell formel III fremstilles fra meget dyre forbindelser, f.eks. β -ethoxyacrylnitril eller cyanoacetylen.

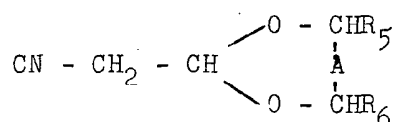
Søkeren har tidligere utviklet en fremgangsmåte ved fremstilling av benzylpyrimidiner av generell formel I, hvor

a. et aldehyd av generell formel IV

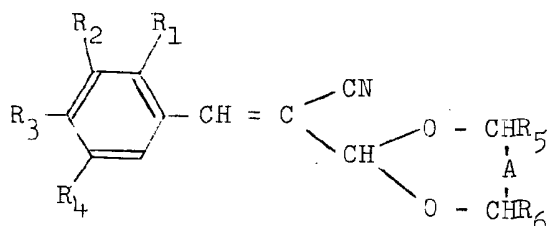


hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som i generell formel I, omsettes med et cyanoacetaldehydisk cyclisk acetal av generell

formel V:

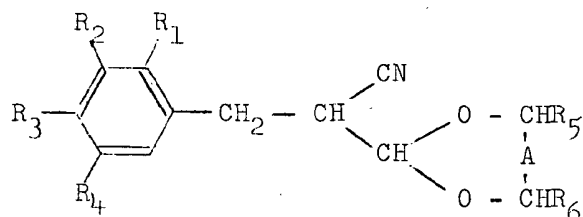


hvor R_5 og R_6 som kan være lik eller forskjellig betegner hydrogen eller lavere alkyl og A betegner $(\text{CH}_2)_x$, idet x er et tall fra 0 til 2, eller $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, i nærvær av en egnet basisk katalysator og i et egnet inert løsningsmiddel, under dannelse av en forbindelse av generell formel VI:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og A har de samme betydninger som i generell formel I og V,

b. hvorefter forbindelsen av generell formel VI hydrogeneres katalytisk med en egnet katalysator i et egnet inert løsningsmiddel under dannelse av et benzylcyanocyclisk acetal av generell formel VII:



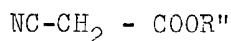
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og A har de samme betydninger som i generell formel I og V, og

c. at det benzylcyanocycliske acetal av generell formel VII omsettes med guanidin uten løsningsmiddel eller i den tilsvarende di-alkohol, eller med guanidincarbonat i dimethylsulfoxyd.

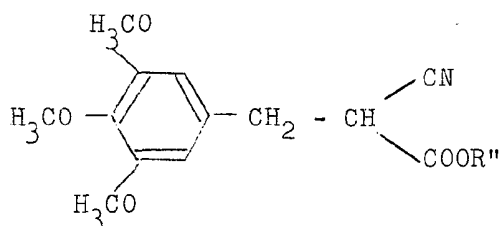
Denne fremgangsmåte har den ulempe at fremstilling av cyanoacetaldehyd cycliske acetal av formel V innbefatter bruk av natriumcyanid, som ikke er ønskelig i industrielle prosesser.

I tysk patentsøknad (utlegningsskrift) nr. 2003578 beskrives en fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse av generell formel I, i hvilken R_1 betegner hydrogen og R_2 , R_3 og R_4 hver betegner en methoxygruppe (hvilken forbindelse er kjent som trimethoprim) ved hvilken fremgangsmåte

- a) en cyanoeddiksyrealkylester av generell formel VIII:



hvor R'' betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, omsettes med 3,4,5-trimethoxybenzylklorid, hvilket klorid fremstilles ved omsetning av den tilsvarende alkohol med thionylklorid, under dannelse av en forbindelse av generell formel IX:



hvor R'' har den samme betydning som i formel VIII,

- b) hvorefter forbindelsen av generell formel IX omsettes med guanidin under dannelse av 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxy-benzyl)-6-hydroxy-pyrimidin, og

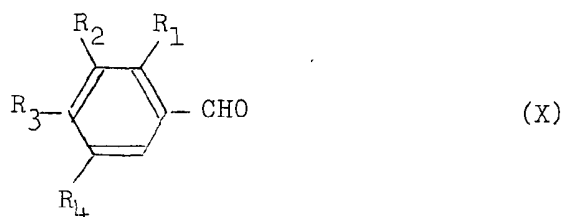
- c) at denne forbindelse dehydroxyleres i to trinn til trimethoprim.

Det er forsøkt å fremstille trimethoprim ved den sist angitte metode, men dette var ikke mulig etter de i den tyske patentsøknad angitte retningslinjer. Årsaken til dette synes å være at det ikke har vært fremstilt noen forbindelse av generell formel IX, som angitt i den tyske patentsøknad, slik at denne fremgangsmåte neppe er brukbar.

Det er nå funnet at forbindelser av generell formel I kan fremstilles ved en fremgangsmåte hvor det anvendes hensiktsmessige og relativt rimelige utgangsmateriale, og hvor det totale utbytte er meget tilfredsstillende.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte ved fremstilling av benzylpyrimidiner av generell formel I, hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at:

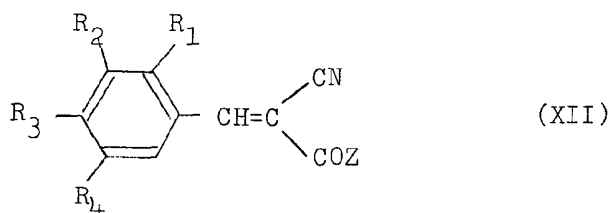
a) et aldehyd av generell formel X:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som i formel I, omsettes i nærvær av en egnet basisk katalysator med et cyanoeddiksyrederivat av generell formel XI:

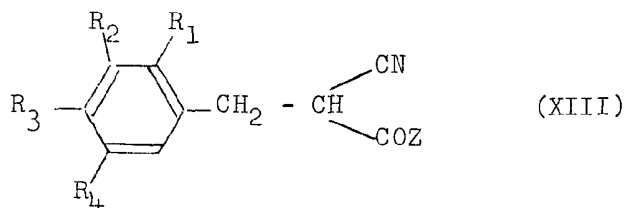


hvor Z betegner en gruppe valgt blant grupper bestående av OR'' , idet R'' er valgt blant gruppen bestående av hydrogen og en lavere alkylgruppe, en aminogruppe og en alkyl-substituert aminogruppe, under dannelse av en forbindelse av generell formel XII:



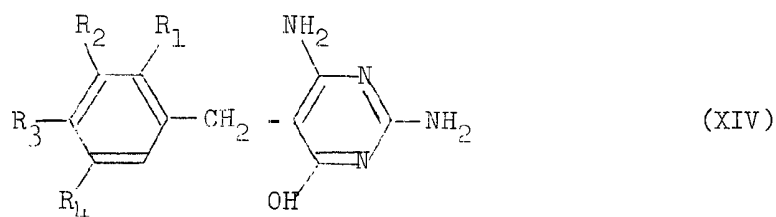
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Z har de ovenfor angitte betydninger,

b) hvorefter forbindelsen av generell formel XII hydrogeneres katalytisk med en egnet katalysator i et egnet inert løsningsmiddel til en forbindelse av generell formel XIII:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Z har de tidligere angitte betydninger,

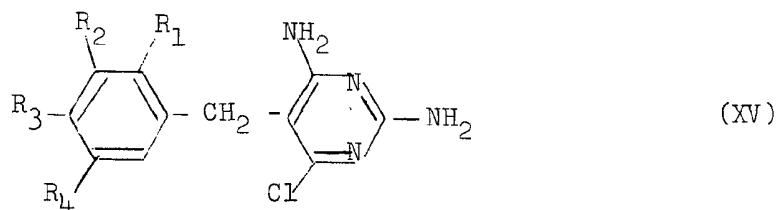
c) og at forbindelsen av generell formel XIII omsettes uten løsningsmiddel eller i nærvær av et egnet løsningsmiddel, med guandin under dannelselse av en forbindelse av generell formel XIV:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de tidligere angitte betydninger,

d) hvorefter forbindelsen av generell formel XIV omsettes med fosforoxydklorid,

under dannelselse av en forbindelse av generell formel XV:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de tidligere angitte betydninger, og

e) at forbindelsen av generell formel XV hydrogeneres katalytisk med en egnet katalysator i et egnet løsningsmiddel til en forbindelse av generell formel I.

Den basiske katalysator som anvendes i det første reaksjonstrinn er fortrinnsvis natrium eller kaliumhydroxyd, et metallalkoxyd eller et sekundært amin. Dette trinn kan utføres uten løsningsmiddel, men fortrinnsvis utføres dette i et egnet inert løsningsmiddel slik som alkohol, f.eks. metanol, ethanol, isopropanol, ethere, f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, pyridin, vann. Dette trinn utføres fortrinnsvis ved forhøyede temperaturer, f.eks. mellom 40 - 80°C.

Som foretrukket katalysator ved hydrogeneringstrinnet kan nevnes f.eks. palladium- eller platina-behandlet benkull. Som egnede løsningsmidler kan angis ethylacetat, alkoholer, f.eks. metanol, ethanol, isopropanol, ethere, f.eks. dioxan, etc.

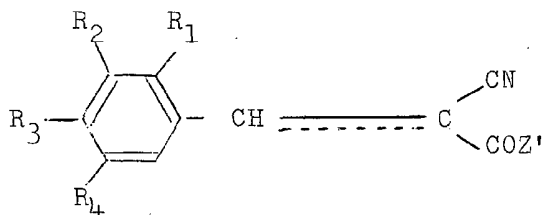
Kondensasjonen med guanidin kan utføres uten bruk av løsningsmiddel, men det foretrekkes imidlertid å utføre denne i et egnet inert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol slik som methanol, ethanol, isopropanol etc.

Reaksjonstrinnene a) - c) kan utføres fortløpende uten at forbindelsene av generell formel XII eller XIII behøver å isoleres.

Utgangsmaterialene for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er enten kjente eller kan fremstilles efter i og for seg kjente metoder.

Enkelte av de erholdte mellomprodukter ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er nye. Disse forbindelser er:

a) forbindelser av generell formel XVI



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de samme betydninger som generell formel I og hvor Z' betegner et radikal valgt blant gruppen bestående av en hydroxy-, amino- og alkyl-substituert aminogruppe og den stiplede linje betegner enten en ytterligere C-C-binding eller hydrogenatom ved carbonatomene, ikke innbefattet α -cyano-3,4,5-trimethoxy-cinname-syre.

b) forbindelser av generell formel XIV og XV.

Oppfinnelsen vil illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler. Alle temperaturer er angitt i grader Celcius.

Eksempel 1

a) En blanding av 100 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd og 58,8 g ethylcyanoacetat i 250 ml isopropanol inneholdende 3 ml av en 10%-ig natriumhydroxydløsning ble kokt forsiktig under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter avkjølt til $0-5^{\circ}$ i 4 timer. Produktet ble filtrert ved avsugning og vasket med 40 ml kald isopropanol. Det urene materiale ble tørket ved 50° og ble anvendt for senere trinn uten ytterligere rensning. Produktet smeltet ved $80-82^{\circ}$. Utbytte av ethyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxy-cinnamat var 140 g (94,5%).

136195

- b) 100 g ethyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxy-cinnamat erholdt i Eksempel 1a), ble oppløst i 800 ml ethylacetat inneholdende 10 ml av en 10%-ig natriumhydroxydløsning, og derefter ble 7,5 g 5%-ig palladisert benkull tilsatt. Blandingen ble hydrogenert ved atmosfæretrykk inntil absorpsjon av hydrogen hadde stoppet, katalysatoren ble fjernet og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble oppløst i 100 ml isopropanol og løsningen ble avkjølt til 0° i 4 timer. Produktet ble filtrert fra ved avsugning, vasket på filteret med 20 ml kald isopropanol og lufttørket, hvorved det ble erholdt 93,5 g (93%) ethyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxy-dihydrocinnamat, med sm.p. 61 - 62°.
- c) Til en løsning av 23 g natrium i 1 liter tørr methanol ble tilsatt 90 g guanidincarbonat og blandingen ble omrørt i 15 minutter ved romtemperatur. Det utfelte natriumcarbonat ble filtrert fra ved avsugning over cellit og de faste materialer ble vasket med 200 ml methanol. Til denne guanidinløsning i methanol ble tilsatt 146,5 g ethyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxy-dihydrocinnamat, fremstilt som beskrevet i Eksempel 1b). Løsningen ble kokt under tilbakeløp i 6 timer og methanolen ble destillert fra i vakuum. Residuet ble oppløst i 300 ml vann og produktet ble utfelt ved tilsetning av 6N saltsyre til pH 6. Etter avkjøling til 0° i 2 timer ble det hvite faste produkt filtrert fra og vasket med 40 ml iskaldt vann. Produktet ble tørket ved 80°/5 mm i 12 timer og ga 138,1 g (90%) farveløs 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxy-benzyl)-6-hydroxy-pyrimidin med sm.p. 275-276°, masse-molekylær topp ved 306.
- d) En blanding av 100 g 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-6-hydroxypyrimidin, 500 ml fosforoxyklorid og 10 g fosforpentaklorid ble oppvarmet til 100° i 3 timer. Ca. 70% av fosforoxykloridet ble fjernet ved vakuumdestillasjon og den gjenværende sirup ble helt over i varm tilstand på 1 kg knust is. Et fast bunnfall ble erholdt fra løsningen. Etter avkjøling i 4 timer ved 0° ble bunnfallet filtrert fra og vasket med 100 ml iskaldt vann. Det faste produkt ble malt med en fortynnet løsning av natriumbicarbonat, filtrert fra og vasket med 50 ml iskaldt vann. Produktet ble krystallisert fra dimetylformamid, hvorved det ble erholdt 93,2 g (88%) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxy-benzyl)-6-klor-pyrimidin, med sm.p. 226-227°, masse-molekylær topp ved 325.

e) En suspensjon av 50 g 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-6-klor-pyrimidin i 350 ml 50%-ig eddiksyre ble hydrogenert med 4 g 5%-ig palladisert benkull ved 1,5 atmosfærer inntil absorpsjonen av hydrogen hadde stoppet. Katalysatoren ble fjernet og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble oppløst i 200 ml vann, og produktet ble utfelt ved tilsetning av 20%-ig natriumhydroxyd-løsning til pH 9. Det faste produkt ble filtrert fra, vasket med 200 ml destillert vann og tørket ved 80°/5 mm i 6 timer, hvorved det ble erholdt 37,5 g (94%) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin (trimethoprim) med sm.p. 200-202°, masse-molekylær topp ved 290.

Eksempel 2

a) Dette forsøk ble utført som beskrevet i Eksempel 1a) med det unntak at 51 g methylcyanoacetat ble anvendt istedenfor ethylcyanoacetat. Utbytte av methyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamat var 130 g (92%), sm.p. 114-115°.

b) Hydrogeneringen av 100 g methyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamat ble utført som beskrevet i Eksempel 1b). Krystallisering av produktet fra 100 ml isopropanol ga 92,3 g (92%) methyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamat med sm.p. 89-91°.

c) Dette forsøk ble utført som beskrevet i Eksempel 1c) med det unntak at ethylestere ble erstattet med 139,5 g methyl- α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamat. Det ble erholdt 134 g (87,5%) av et produkt med sm.p. 274-276° og som var identisk med den forbindelse som ble erholdt i Eksempel 1c).

Eksempel 3

a) Dette forsøk ble utført som beskrevet i Eksempel 1a) med det unntak at 100 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd og 69,5 g ethylcyanoacetat ble anvendt. Det erholdte produkt var ethyl- α -cyano-3,4-dimethoxycinnamat, med sm.p. 153-154°. Utbytte: 151 g (96%).

b) Hydrogeneringen av 100 g ethyl- α -cyano-3,4-dimethoxycinnamat ble utført som beskrevet i Eksempel 1b). Krystallisering av produktet fra isopropanol ga 89 g (89%) ethyl- α -cyano-3,4-dimethoxydihydrocinnamat med sm.p. 77 - 78°.

136195

12

c) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 1c) med det unntak at 131,5 g ethyl- α -cyano-3,4-dimethoxydihydrocinnamat ble anvendt. Det erholdte farvelöse krystallinske produkt var 2,4-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-pyrimidin, med sm.p. 268-270°, utbytte 119 g (86%), masse-molekylær topp ved 276.

d) Klorinering av 100 g 2,4-diamino-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-pyrimidin ble utfört som beskrevet i Eksempel 1d). Produktet ble krystallisert fra en blanding av dimetylformamid og methanol og ga 91,8 g (86%) 2,4-diamino-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-klor-pyrimidin med sm.p. 277-278°, masse-molekylær topp ved 295.

e) Hydrogenering av 50 g 2,4-diamino-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-klor-pyrimidin ble utfört som beskrevet i Eksempel 1e). Det farvelöse krystallinske produkt, 2,4-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (diaveridin) med sm.p. 232-233°, veide 41 g (93%).

Eksempel 4

a) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 1a) med det unntak at 100 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd og 61 g methylcyanoacetat ble anvendt. Det erholdte produkt var methyl- α -cyano-3,4-dimethoxycinnamat, som smeltet ved 125-127°. Utbytte: 142,5 g (96%).

b) Hydrogeneringen av 100 g methyl- α -cyano-3,4-dimethoxycinnamat ble utfört som beskrevet i Eksempel 1b). Krystalliseringen av produktet fra isopropanol ga 91 g (91%) av methyl- α -cyano-3,4-dimethoxydihydrocinnamat med sm.p. 80 - 81°C.

c) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 5c) med det unntak at 100 g methyl- α -cyano-3,4-dimethoxydihydrocinnamat og 60 g nylig fremstilt guanidin ble anvendt. Det erholdte produkt veide 97 g (92,5%) og hadde et smeltepunkt på 268-270°, og var identisk med den i Eksempel 3c) erholdte forbindelse.

Eksempel 5

a) En blanding av 100 g 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyd og 43,5 g cyanoeddiksyre i 1 liter vann inneholdende 21 g natriumhydroxyd ble omrört i 2 timer ved 50°. Den erholdte klare lösning ble avkjölt, 120 ml 5N saltsyre ble tilsatt og efter ytterligere avkjöling ble bunnfallet filtrert fra og vasket med 200 ml vann. Det urene materiale ble törket ved 80° og ble anvendt i hydrogeneringstrinnet uten ytterligere rensning. Materialet smeltet ved

221-224°. Utbyttet av α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamsyre var 126 g (94%).

b) 100 g α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamsyre ble oppløst i en løsning av 16 g natriumhydroxyd i 1 liter vann, og derefter ble 7,5 g 5%-ig palladisert benkull tilsatt. Blandingen ble hydrogenert ved atmosfæretrykk inntil absorpsjon av hydrogen var stoppet. Katalysatoren var fjernet og 175 ml 10%-ig saltsyre tilsatt. Bunnfallet ble filtrert fra, vasket med 200 ml vann og tørket i vakuum ved 50° i 10 timer, hvorved det ble erholdt 93,1 g (93%) α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamsyre med sm.p. 102-105°. En ren prøve, omkrystallisert fra kloroform smeltet ved 104-105°.

c) En blanding av 100 g α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamsyre og 60 g nylig fremstilt guanidin ble oppvarmet til 110° i 1 time under tilfeldig omrøring. Reaksjonsblandingen ble oppløst i 100 ml varmt vann, og løsningen ble filtrert. Produktet ble utfelt ved tilsetning av 6N saltsyre til det klare filtrat til pH 4. Etter avkjøling til 0° i 4 timer ble det faste produkt filtrert fra og vasket med 30 ml iskaldt vann. Produktet ble tørket ved 80°/5 mm i 12 timer hvorved det ble erholdt 101,4 g (88%) av en forbindelse med sm.p. 274-276°, som var identisk med forbindelsen erholdt i Eksempel 1c).

Eksempel 6

a) 100 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd og 44 g α -cyanoacetamid ble oppløst i 300 ml tørr pyridin ved 50°. Til denne løsning ble tilsatt 10 ml piperidin, og blandingen ble oppvarmet til 50° under omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, bunnfallet ble filtrert fra og vasket på filteret med 50 ml kald isopropanol. Produktet ble tørket ved 80° og ga 123,6 g (92,5%) α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamamid med sm.p. 192-194°. Dette produkt ble anvendt ved hydrogeneringstrinnet uten ytterligere rensning. En ren prøve, omkrystallisert fra isopropanol smeltet ved 193-195°.

b) 100 g α -cyano-3,4,5-trimethoxycinnamamid ble oppløst i 1 liter av en 9:1 blanding av dioxan-vann og 7,5 g 5%-ig palladisert benkull ble tilsatt. Blandingen ble hydrogenert ved atmosfæretrykk inntil absorpsjon av hydrogen hadde stoppet. Katalysatoren ble fjernet og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Residuet ble krystallisert fra ethylacetat hvorved det ble erholdt

136195

14

etter tørking ved 60°C i 6 timer, 89,2 g (89%) α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamamid som smeltet ved 128-130°.

c) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 1c) med det unntak at det ble anvendt 132 g α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamamid. Det erholdte produkt var identisk med den i Eksempel 1c) erholdte forbindelse, utbytte 136,5 g (89%).

Eksempel 7

a) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 6a) med det unntak at 84,7 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd ble anvendt istedenfor trimethoxybenzaldehyd. Produktet ble tørket ved 80° og ga 111,2 g (94%) α -cyano-3,4-dimethoxycinnamamid med sm.p. 182-185°. Dette produkt ble anvendt i hydrogeneringstrinnet uten ytterligere rensning. En ren prøve, omkrystallisert fra dimetylformamid hadde et smeltepunkt på 184-185°.

b) Hydrogeneringen av 100 g α -cyano-3,4-dimethoxycinnamamid ble utfört som beskrevet i Eksempel 6b). Krystallisering av produktet fra tørr ethanol ga 90 g (90%) α -cyano-3,4-dimethoxydihydrocinnamamid med sm.p. 170-171°.

c) Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 1c) med det unntak at 50 g av produktet ifölge Eksempel 7b), 10 g natrium og 38,5 g guanidincarbonat i 0,5 l tørr methanol ble anvendt. Det krystallinske produkt, 2,4-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-pyrimidin, med sm.p. 268-270°, veide 52 g (87,5%).

Eksempel 8

Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 5c) med det unntak at 100 g α -cyano-3,4,5-trimethoxydihydrocinnamamid og 60 g nylig fremstilt guanidin ble anvendt. Det erholdte produkt var identisk med den i Eksempel 1c) erholdte forbindelse. Utbytte: 106,7 g (92%).

Eksempel 9

Dette forsök ble utfört som beskrevet i Eksempel 5c) med det unntak at 100 g av produktet ifölge Eksempel 7b) og 70 g nylig fremstilt guanidin ble anvendt. Det erholdte produkt, 2,4-diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-hydroxypyrimidin, sm.p. 268-270°, veide 108 g (91%).

Eksempel 10

En blanding av 100 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd og 58,8 g ethylcyanoacetat i 1 liter ethanol inneholdende 2 g natriummethoxyd ble kokt under tilbaketilgang i 2 timer. 11 g 5%-ig palladisert benkull ble tilsatt, og blandingen ble hydrogenert ved atmosfæretrykk inntil absorpsjon av hydrogen hadde stoppet. Katalysatoren ble fjernet og til den beholdte løsning ble 52 g natriummethoxyd og 90 g guanidin-carbonat tilsatt. Løsningen ble kokt under tilbaketilgang i 6 timer og løsningsmidlet ble destillert fra i vakuum. Residuet ble oppløst i 300 ml varmt vann, behandlet med 5 g benkull, filtrert, og produktet ble utfelt ved tilsetning av 6N saltsyre til pH 6.

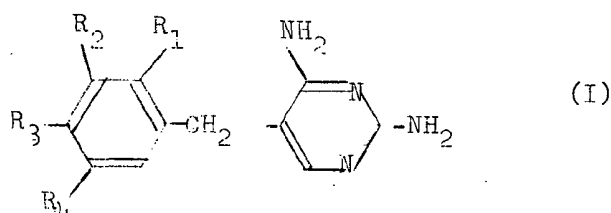
Efter avkjøling til 0° i 2 timer ble det hvite faste produkt filtrert fra og vasket med 40 ml iskaldt vann. Produktet ble tørket ved 80°/5 mm i 12 timer, hvorved det ble beholdt 119 g (76%) farveløst 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxy-benzyl)-6-hydroxypyrimidin med sm.p. 274-276°, identisk med det i Eksempel 1c) beholdte produkt.

136195

16

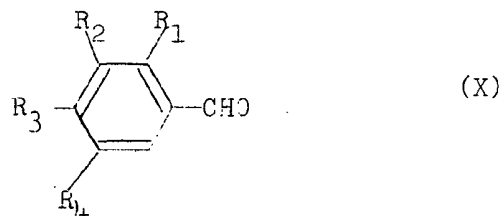
P a t e n t a n s k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av 2,4-diamino-5-benzyl-pyrimidiner av generell formel I:



hvor R_1 og R_2 hver betegner et radikal valgt blant gruppen bestående av hydrogen, halogen, lavere alkyl, eller lavere alkoxy og hvor R_3 og R_4 , som kan være lik eller forskjellig, betegner lavere alkoxy, karakterisert ved at

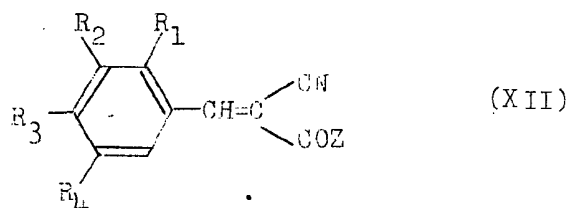
a) et aldehyd av generell formel X:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, omsettes i nærvær av en egnet basisk katalysator med et cyanoeddiksyrederivat av generell formel XI:

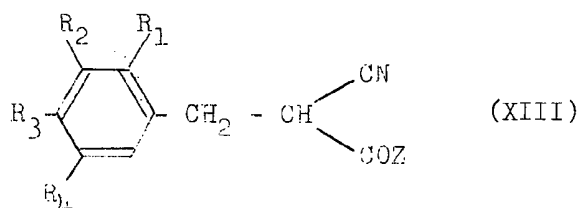


hvor Z betegner en gruppe valgt blant gruppen bestående av OR'' , idet R'' er valgt blant gruppen bestående av hydrogen og en lavere alkylgruppe, en aminogruppe og en alkyl-substituert aminogruppe, under dannelse av en forbindelse av generell formel XII:



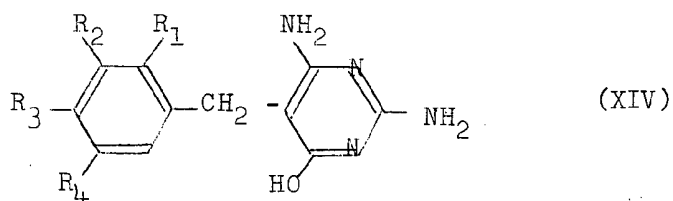
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Z har de ovenfor angitte betydninger;

b) hvorefter forbindelsen av generell formel XII hydrogeneres katalytisk med en egnet katalysator i et egnet inert løsningsmiddel under dannelse av en forbindelse av generell formel XIII:



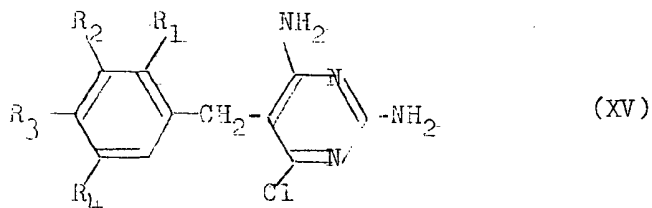
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og Z har de ovenfor angitte betydninger,

c) og at forbindelsen av generell formel XIII, omsettes uten løsningsmiddel eller i nærvær av et egnet løsningsmiddel, med guanidin under dannelse av en forbindelse av generell formel XIV:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger,

d) hvorefter forbindelsen av generell formel XIV omsettes med fosforoxyklorid under dannelse av en forbindelse av generell formel XV:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, og

e) at forbindelsen av generell formel XV hydrogeneres katalytisk med en egnet katalysator i et egnet løsningsmiddel under dannelse av en forbindelse av generell formel I.