

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 187 370

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 81. 06. 26.

(21) 1869/81

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 239/49

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1987. 12. 23.



Feltaláló(k): (72)

dr. BECK Iván, 27%, DIETZ András, 10%, JÁKFALVI Elemér, 27%,
dr. SIMONYI István, 8%, vegyészek, BÍRÓ Imre, vegyésztechnikus,
10%, dr. LADÁNYI László, gyógyszerész, 8%, Budapest, TAKÁCS
Zoltán, vegyészmérnök, 10%, Budapest

Szabadalmas: (73)

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest

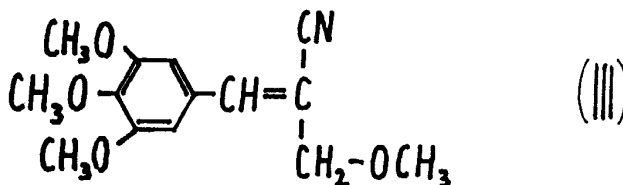
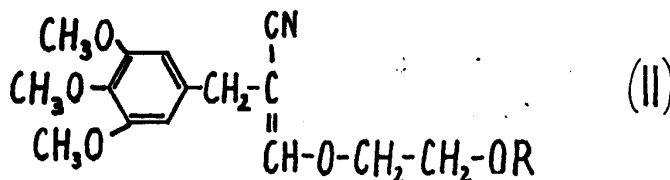
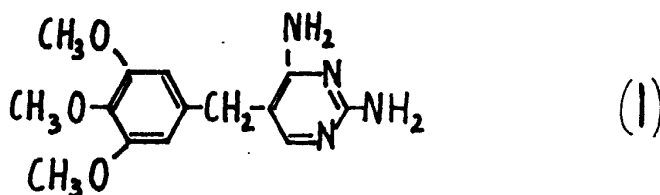
(54) **JAVÍTOTT ELJÁRÁS 2,4-DIAMINO-5-(3',4',5'-TRIMETOXI-BENZIL)-PIRIMIDIN
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely (II) általános képletű vegyület, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és guanidin reagáltatása útján.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületet a (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-béta-metoxi-propionitril és egy (IV) általános képletű etilenglikol-monoalkiléter, ahol R jelentése a fenti 60-90 °C-on alkálifémalkoholát jelenlétében végzett reagáltatásával állítjuk elő, és elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnel valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással gazdaságosan, 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidre számított 80% körüli össztermeléssel állítható elő trimetoprim.



A találmány tárgya javított eljárás 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely (II) általános képletű vegyület, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és guanidin reagáltatása útján.

Az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin trimetoprim néven ismert, kemo-terápiás hatású gyógyszer.

Az (I) képletű vegyület előállítására számos eljárást írtak le, ezek egy része alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitrilen keresztül megy végbe.

Így a 149 799 sz. magyar szabadalmi leírás szerint 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydét béta-alkoxi-propionitrilrel kondenzálnak. A 80% feletti termeléssel képződő kondenzációs termék mintegy 80% alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-alkoxi-propionitrilből és 20% alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-béta-alkoxi-akrilonitrilből áll. A kondenzációs terméket ezután guanidinnel reagáltatják. A guanidines reakcióban azonban csak a benzil-vegyület vesz részt, s a benzál-vegyület eközben gyakorlatilag alig izomerizálódik át benzil-vegyületté. Ilyen módon legfeljebb 28%-os termelés érhető el trimetoprimből, azaz a 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydre számított össztermelés legfeljebb 20-24%.

A 162 316 sz. magyar szabadalmi leírás szerint úgy próbálták megjavítani a fenti ismert eljárás gazdaságosságát, hogy a 3,4,5-trimetoxi-benzaldehyd és a béta-alkoxi-propionitril kondenzációs termékét valamely aminnal, például morfolinnal alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-morfolino-propionitrillé alakítják, amely 40-50%-os termeléssel átizomerizálható a megfelelő benzil-izomerré. Ez utóbbi 80%-os termeléssel reagáltatható guanidinnel trimetoprimmé. A 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydre számított össztermelés azonban még ebben az esetben is 40% alatt van.

A 174 318 sz. magyar szabadalmi leírás szerint 3,4,5-trimetoxi-benzaldehyd és béta-(2-alkoxi-etoxi)-propionitril reakciójával egy (IIa) általános képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-(2-alkoxi-etoxi)-propionitrilt, ahol R jelentése a fenti, állítanak elő 80% feletti termeléssel, ezt elkülönítés és alapos tisztítás után, bázis jelenlétében 90-95 °C-on a megfelelő (II) általános képletű benzil-izomerré izomerizálják, majd ez utóbbit guanidinnel trimetoprimmé alakítják, 80% körüli termeléssel. Így 64-72% közötti termeléssel kapják, laboratóriumi léptékben, a trimetoprimot.

Jóllehet az utóbbi ismert eljárás lényegesen gazdaságosabb a korábbiaknál, ipari méretű alkalmazása problematikus. A 3,4,5-trimetoxi-benzaldehyd és a béta-(2-alkoxi-etoxi)-propionitril kondenzációja során víz képződik, amelyet magas hőmérsékleten, 120 °C körül ledesztillálnak. Ezen a hőmérsékleten a jelen levő víz hidrolizálja az alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-(2-alkoxi-etoxi)-propionitrilt. Vizsgálataink szerint a nitrilcsoport hidrolizál, és néhány százalék mennyiségben a megfelelő karbonsav képződik. Ez a mellékreakció kátrányos melléktermékeket eredményez, s különösen a sarzsméret növelésekor kerül előtérbe. Ennek következtében a laboratóriumi léptékben 64-72%-os össztermelés 10 mól körüli sarzsméret esetén már

50-55%-ra csökken, ezért az eljárás ipari méretben nem kielégítő gazdaságosságú.

Az utóbbi ismert eljárásnál az is problémát jelent, különösen nagyobb sarzsméreteknél, hogy a (II) általános képletű benzil-izomer és a guanidin reakcióját metilglükolban végzik, amely a képződő trimetoprimot jól oldja, ezért az a reakcióelegy hűtésével nem kristályosítható. Az ismert eljárásnál ennél fogva bepárolják a trimetoprim metilglükolos oldatát, s a maradékot vízben felvesszik. Nagy sarzsméret esetén a jelentős mennyiségű metilglükol elpárologtatása nagy energiafelhasználást igényel, s a készülékben szilárd tömbként visszamaradó végtermék nehezen kezelhető.

A találmány célja ipari méretben is gazdaságosan kivitelezhető eljárás biztosítása 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására.

Azt találtuk, hogy ha a (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitrilt, valamely (IV) általános képletű etilén-glikol-monoalkiléterrel reagáltatjuk, ahol R jelentése a fenti, az áteterződésével gyakorlatilag kvantitatíve képződik a (IIa) általános képletű benzál-izomer, amely könnyen és megközelítőleg elméleti termeléssel átalakul a megfelelő (II) általános képletű benzil-izomerré. Az így kapott (II) általános képletű benzil-izomer olyan tisztaságú, hogy elkülönítés és tisztítás nélkül reagáltatható guanidinnel trimetoprimmé.

A találmány szerint úgy járunk el az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely (II) általános képletű vegyület és guanidin reagáltatása útján, hogy a (II) általános képletű vegyületet a (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitril és egy (IV) általános képletű etilén-glikol-monoalkiléter 60-90 °C-on alkálifémalkoholát jelenlétében végzett reagáltatásával állítjuk elő, és elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnel valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében.

(IV) általános képletű vegyületként előnyösen etilén-glikol-monometilétert alkalmazunk. A (IV) általános képletű reagenst általában feleslegben vesszük, hogy az oldószer szerepét is betöltse.

Alkálifémalkoholátként előnyösen nátriummetilátot alkalmazunk.

A (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitril és a (IV) általános képletű etilén-glikol-monoalkiléter reakciója során képződő (IIa) általános képletű benzál-izomer elkülönítésére nincs szükség. Az előállítási reakcióörülmények között 60-90 °C-on, előnyösen 80-90 °C-on általában néhány óra alatt kvantitatíve átalakul a (II) általános képletű benzil-izomerré, amelyet szintén elkülönítés nélkül reagáltatunk guanidinnel.

A (II) általános képletű benzil-izomert valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében reagáltatjuk guanidinnel. 4-8 szénatomos alkanolként előnyösen terc-butanolt vagy izobutanolt alkalmazunk. A benzil-izomer és a guanidin reakciójánál természetesen további szerves oldószer is jelen lehet a 4-8 szénatomos alkanol mellett, például valamely további alkanol, így metanol.

A gyűrűzárás során a (IV) általános képletű etilén-glikol-monometiléter is minden esetben jelen van, ha a benzil-vegyület előállításánál feleslegben

használtuk. Ez azonban nem jelent nehézséget a végtermék elkülönítésénél, mivel a jelen levő 4–8 szénatomos alkanolban a trimetoprim gyakorlatilag oldhatatlan, s szobahőmérsékleten lényegében teljesen kiválik a reakcióelegyből, ezért ez utóbbi bepárlására – az ismert eljárással ellentétben – nincs szükség.

A guanidint célszerűen savaddíciós sója, például hidrokloridja alakjában adjuk hozzá a benzilvegyülethez, s ekkor magában a reakcióelegyben szabadítjuk fel a sójából, valamely bázissal, előnyösen alkálifémalkoholáttal.

A benzil-izomer és a guanidin reakcióját előnyösen 70–100 °C-on, többnyire a reakcióelegy forráspontján végezzük.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitrilt ismert módon állítjuk elő 3,4,5-trimetoxi-benzaldehid és béta-metoxi-propionitril reakciójával. A béta-metoxi-propionitrilt akrilnitril és metanol lúgos közegben végzett reagáltatásával kapjuk.

A találmány szerinti eljárással gazdaságosan állítható elő ipari méretben trimetoprim. A 174 318 lsz. magyar szabadalmi leírás szerinti eljárással kapcsolatos hátrányok nem jelentkeznek. A 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidre számított össztermelés 80% körül van. A találmány szerinti eljárásnál a trimetoprimot egy lépésben állítjuk elő a (III) képletű vegyületből. A képződő termék gyógyászati célokra megfelelő tisztaságú.

A találmányt az alábbi példákkal részletesen ismertetjük.

A kiindulási vegyület előállítás

115 ml metanolban 1,75 g káliumhidroxidot oldunk. Az oldathoz 20 perc alatt 55 g akrilnitrilt adunk 40 °C alatti hőmérsékleten. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük 40 °C-on, majd hozzáadunk 100 g 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidet. A reakcióelegyet 8 órán át 60 °C-on tartjuk, majd 30 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 55 ml metanolt és részletekben 30 g káliumhidroxidot. A szuszpenziót 5 órán át keverjük, 20 °C-ra hűtjük és 15 perc alatt hozzáadunk 500 ml vizet. A terméket 5–10 °C-on kristályosítjuk, szűrjük, 3 × 15 ml metanollal, majd 3 × 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk. 116 g (86%) alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitrilt kapunk, op. 81–83 °C.

1. példa

100 g alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitril, 100 ml vízmentes etilén-glikol-mono-

metiléter és 5 g nátriummetilát elegyét 3 órán át keverjük 82–84 °C-on. Ezután 30 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 160 ml izobutanolt, 40 ml metanolt, 85 g guanidin-hidrokloridot és 50 g nátriummetilát port. A reakcióelegyet 1 órán át 35–40 °C-on, majd 7 órán át 90–92 °C-on keverjük, a kristálysuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, szűrjük, a szűrőn 3 × 20 ml metanollal mossuk. A kapott nedves anyagot 500 ml 30–35 °C-os vízzel mossuk, szárítjuk.

102,5 g (93,6%) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidint kapunk, op. 198–201 °C.

2. példa

270 kg alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitril, 270 liter etilén-glikol-monometiléter és 18 kg porított nátriummetilát elegyét 80–84 °C-on 4 órán át keverjük, majd 30 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 500 liter izobutanolt, 110 liter metanolt, 247,5 kg guanidin-hidrokloridot és 144 kg porított nátriummetilátot, és a reakcióelegyet 1 órán át 35–40 °C-on, majd 7 órán át 90–92 °C-on keverjük. A képződő kristálysuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, centrifugáljuk, 200 liter metanollal mossuk. A nedves terméket 1300 liter 30–35 °C-os vízben szuszpendáljuk, centrifugáljuk, 400 liter vízzel mossuk, szárítjuk.

270 kg (91%) 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidint kapunk, op. 198–201 °C.

Szabadalmi igénypontok

35 1. Javított eljárás az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely (II) általános képletű vegyület, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és guanidin reagáltatása útján, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet a (III) képletű alfa-(3,4,5-trimetoxi-benzál)-béta-metoxi-propionitril és egy (IV) általános képletű etilén-glikol-monoalkiléter, ahol R jelentése a tárgyi körben megadott, 60–90 °C-on alkálifémalkoholát jelenlétében végzett reagáltatásával állítjuk elő, és elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnal valamely 4–8 szénatomos alkanol jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű vegyület és a (IV) általános képletű etilén-glikol-monoalkiléter reagáltatását 80–90 °C-on végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy alkálifémalkoholáttal nátriummetilátot alkalmazunk.

1 db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877698/09)
87-2221 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

3

