

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

## B

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

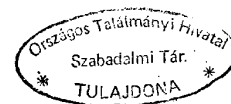
(11)

# 186413

Bejelentés napja: (22) 1981.06.26. (21) (1868/81)

Megjelent: (45) 1987.11.04.

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



Feltalálók: (72)

Dr. Beck Iván, vegyész, 27%, Bíró Imre, vegyésztechnikus, 10%, Dietz András, vegyész, 10%, Jákfalvi Elemér, vegyész, 27%, Dr. Ladányi László, gyógyszerész, 8%, Dr. Simonyi István, vegyész, 8%, Takács Zoltán, vegyész-mérnök, 10%  
Budapest

Szabadalmas: (73)

EGYT Gyógyszervegyészeti  
Gyár  
Budapest

### (54) Eljárás 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására

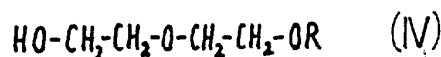
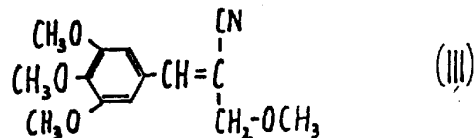
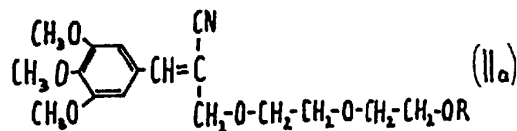
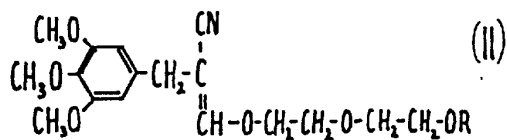
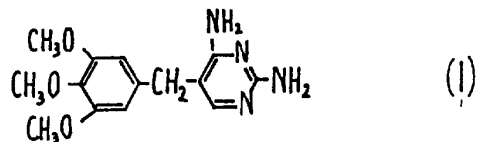
1

(57) Kivonat

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitril és guanidin reagáltatása útján.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (III) képletű alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-metoxi-propionitrilt egy (IV) általános képletű dietilén-glikol-monoalkiléterrel, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, reagáltatunk 60-90 °C-on alkálifém-alkoholát jelenlétében, majd a kapott (II) általános képletű benzil izomert, ahol R jelentése a fenti, kivánt esetben elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnal valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással 3, 4, 5-trimetoxi-benzaldehyde számítva 80% körüli össztermelés érhető el, amely ipari léptékben sem csökken, ellentétben az ismert eljárással. A képződő termék gyógyászati célokra megfelelő tisztaságú.



186413

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely alfa-(3, 4 5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitril és guanidin reagáltatása útján.

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

Az (I) képletű vegyület előállítására számos eljárást írtak le, amelyek egy része alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitril keresztlé meggy végbe.

Igy a 149 799 sz. magyar szabadalmi leírás szerint 3, 4, 5-trimetoxi-benzaldehyd betá-alkoxi-propionitrillel 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 következő reakciólépés során a kondenzációs terméket guanidinnel reagáltatják. A guanidines reakcióban azonban csak a benzil-vegyület vesz részt, s a benzál-vegyület eközben gyakorlatilag alig izomerizálódik át benzil-vegyületté. Így 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-propionitrillel alakították, amely 40-50%-os termeléssel átzomerizálható 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 80% feletti termeléssel alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzál(-béta-)-2-alkoxi-etoxi)-propionitrilt állítanak elő, ezt elkülönítés és alapos tisztítás után bázis jelenlétében 90-95 °C-on a megfelelő benzil-izomerré izomerizálják, majd a benzil-izomert 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, alkalmazásánál felvetődik néhány probléma. 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 jelenlevő 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. Így 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.

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 dietilén-glikol-monoalkiléterrel reagáltatjuk, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, az átétereződésével gyakorlatilag kvantitativé képződő (IIa) általános képletű benzál-izomer, ahol R jelentése a fenti, már 60-90 °C közötti hőmérsékleten megközelítőleg elméleti termeléssel átalakul a megfelelő, (II) általános képletű benzil-izomerré, ahol R jelentése a fenti. Az így kapott (II) általános képletű benzil-izomer olyan tisztaságú, hogy kívánt esetben 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 alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitril és guanidin reagáltatása útján, hogy egy (III) képletű alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzál(-béta-metoxi)-propionitrilt egy (IV) általános képletű dietilén-glikol-monometiléterrel reagáltatunk 60-90 °C-on, alkálifémalkoholát jelenlétében, majd a kapott (II) általános képletű benzil-izomert kívánt esetben elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnel valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében.

(IV) általános képletű vegyületeként előnyösen dietilén-glikol-monometilétert alkalmazunk. A (IV) általános képletű reagenst általában feleslegben vesszük, hogy az oldószer szerepét is betöltse. Alkálifémalkoholátként célszerűen valamely szerves bázist, például nátriummetilátot, nátriumetilátot, káliummetilátot stb. alkalmazunk.

A (II) általános képletű benzil- és a (IIa) általános képletű benzál-izomerek új vegyületek. A benzál-izomer elkülönítésére nincs szükség, és az előállítási reakciókörülmények között többnyire 1-2 óra alatt kvantitativé átalakul a benzil-izomerré, amely elkülöníthető. Kívánt esetben azonban elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnel.

A (II) általános képletű benzil-izomert célszerűen valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében reagáltatjuk guanidinnel. 4-8 szénatomos alkanolként előnyösen terc-butanol vagy izobutanolt alkalmazunk. A benzil-izomer és a guanidin reakciójánál termé-

szetesen további szerves oldószer is jelen lehet a 4-8 szénatomos alkanol mellett, például valamely további alkanol, így metanol. Ha a találmány szerinti eljárás előnyös fogantatási módja szerint a (II) általános képletű vegyületet elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnel, akkor a gyűrűzárás során a (IV) általános képletű dietilén-glikol-monometiléter is minden esetben jelen van, ha a benzil-vegyület előállításánál feleslegben használtuk.

A guanidint célszerűen savaddíciós sója, például hidrokloridja alakjában adjuk hozzá a benzil-vegyülethez, s ekkor magában a reakcióelegyben szabadítjuk fel a sójából, valamely bázissal, előnyösen alkálifémalkohollal.

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

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

A találmány szerinti eljárással gazdaságosan állítható elő ipari méretben trimetoprim. A 3, 4, 5-trimetoxi-benzaldehidre számított össztermelés 80% körül van. A találmány szerinti eljárás lehetőséget ad a trimetoprimnak a (III) képletű vegyületből egy lépésben történő előállítására. A képződő termék gyógyászati célokra megfelelő tisztaságú.

A találmányt az alábbi példákkal részletesen ismertetjük.

#### A kiindulási vegyület előállítása

Egy 4 literes lombikba 115 ml metanolt mérünk és feloldunk benne 1,75 g káliumhidroxidot. Az oldathoz 20 perc alatt 55 g akrilnitrilt adagolunk, miközben hűtéssel megakadályozzuk, hogy a reakcióelegy 40 °C fölé melegedjen. Ezután 1 óra hosszat 40 °C-on keverjük, majd hozzáadunk 100 g 3, 4, 5-trimetoxi-benzaldehidet. Az elegyet 60 °C-ra melegítjük és ezen a hőfokon reagáltatjuk nyolc óra hosszat. Az elegyet 30 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 55 ml metanolt, majd részletekben 30 g káliumhidroxidot. A keletkezett kristálysuszpenziót 5 óra hosszat kevertetjük, majd 20 °C-ra hűtjük és 15 perc alatt hozzáadagolunk 500 ml vizet. A terméket 5-10 °C-on kristályosítjuk, szűrjük, 3x15 ml metanollal, majd 3x100 ml vízzel mossuk, és szárítjuk. 116 g (86%) alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-metoxi-propionitrilt kapunk, olvadáspontja 81-83 °C.

#### 1. példa

2,4-Diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítása

Egy 1 literes lombikba bemérünk 120 ml vízmentes dietilén-glikol-monometilétert, 100 g (0,37 mól) alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-metoxi-propionitrilt és 5 g nátriummetilát port. A reakcióelegyet 74-76 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk 3 óra hosszat. Ezután visszahűtjük 30 °C-ra és hozzámérünk 160 ml izobutanolt, 40 ml metanolt, 85 g guanidín-hidrokloridot és 50 g nátriummetilát port. Az elegyet egy óra hosszat 35-40 °C-on, majd 90-92 °C-ra melegítve 7 óra hosszat forrásponton kevertetjük. A keletkezett kristálysuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, majd szűrjük, a szűrőn 3x20 ml metanollal mossuk. A kapott nedves anyagot 500 ml 30-35 °C-os vízzel mossuk, majd megszáritjuk.

Ilyen módon 102 g (93%) 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidint nyerünk, amely 198-201 °C-on olvad.

#### 2. példa

alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-[2-(2'-metoxi-etoxi)-etoxi]-akrilnitril elkülönítése

120 ml vízmentes dietilén-glikol-monometiléter, 100 g alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-metoxi-propionitril és 5 g nátriummetilát elegyét 74-76 °C-ra melegítjük, és 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután 20 °C-ra hűtjük le, majd hozzáöntük 300 ml benzol és 500 ml víz keverékéhez. A szerves fázist elválasztjuk, 2x200 ml vízzel felkeverve átmoszuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A bepárlási maradékként kapott 110 g nyers terméket desztillálással tisztítjuk. A tiszta alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-[2-(2'-metoxi-etoxi)-etoxi]-akrilnitril 0,02 Hgmm nyomáson 208-214 °C-on forr.

#### 3. példa

2,4-Diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítása

200 ml izobutanol, 80 ml metanol, 170 g guanidín-hidroklorid és 100 g nátriummetilát keverékéhez hozzáadjuk 200 g alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-beta-[2-(2'-metoxi-etoxi)-etoxi]-akrilnitril 120 ml izobutanollal készült oldatát. az elegyet felmelegítjük és 7 óra hosszat forraljuk, majd 20 °C-ra hűtjük. A keletkezett kristályos anyagot szűrjük, a szűrőn 3x20 ml metanollal átmoszuk, majd 500 ml langyos vízben szuszpendáljuk, ismét szűrjük, vízzel átmoszuk és megszáritjuk. Ilyen módon 174,5 g (95%) 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidint nyerünk, amely 198-201 °C-on olvad.

65

## 4. példa

## 2,4-Diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítás

350 kg vízmentes dietilén-glikol-monometil-éter, 300 kg alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-metoxi-propionitril és 20 kg nátriummetilát por elegyét 4 órán át keverjük 70-80 °C-on, majd 30 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 540 liter izobutanolt, 120 liter metanolt, 275 kg guanidin-hidrokloridot és 160 kg nátriummetilát port, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük 35-40 °C-on, majd 7 órán át 90-92 °C-on. A kapott szuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, centrifugáljuk és 200 liter metanollal mossuk. A kapott nedves terméket 1500 liter 30-35 °C hőmérsékletű vízben szuszpendáljuk, centrifugáljuk, 500 liter vízzel mossuk és szárítjuk.

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

## Szabadalmi igénypontok

## 1. Eljárás az (I) képletű 2,4-diamino-5-

(3', 4', 5'-trimetoxi-benzil)-pirimidin előállítására valamely alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-(helyettesített)-akrilonitril és guanidin reagáltatása útján, azzal jellemezve, hogy egy (III) képletű alfa-(3, 4, 5-trimetoxi-benzil)-béta-metoxi-propionitrilt egy (IV) általános képletű dietilén-glikol-monoalkiléttel, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, reagáltatunk 60-90 °C-on, alkilifémalkoholát jelenlétében, majd a kapott (II) általános képletű benzil izomert, ahol R jelentése a fenti, kivánt esetben elkülönítés nélkül reagáltatjuk guanidinnal valamely 4-8 szénatomos alkanol jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy (IV) általános képletű vegyületként dietilén-glikol-monometilétert alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy alkilifémalkoholátként nátriummetilátot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű vegyület és a (IV) általános képletű dietilén-glikol-monoalkiléttel reagáltatását 70-80 °C-on végezzük.

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

87.2504.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

