



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.²: C 07 D 239/48
C 07 D 403/10



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT A5

11

617 191

21 Gesuchsnummer: 14999/77

62 Teilgesuch von: 17287/74

22 Anmeldungsdatum: 24.12.1974

24 Patent erteilt: 14.05.1980

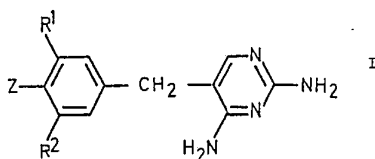
45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1980

73 Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

72 Erfinder:
Dr. Ivan Kompis, Oberwil BL
Dr. Gérald Rey-Bellet, Basel
Dr. Guido Zanetti, Füllinsdorf

54 Verfahren zur Herstellung neuer Benzylpyrimidine.

57 Verbindungen der Formel



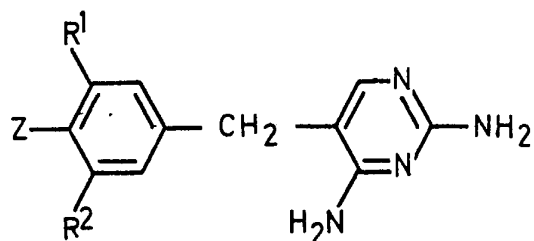
worin R^1 Amino oder $-NHR^3$; R^2 Amino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, $-NHR^3$ oder $-N(R^3)_2$; R^3 C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl und Z Wasserstoff, Chlor, Brom, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, R^3 , OR^3 oder $-N(R^3)_2$ darstellen,

werden durch Hydrolyse von entsprechenden Verbindungen, deren Aminogruppen im Pyrimidinring und/oder deren Substituenten R^1 und R^2 in Form von zu Amino- und/oder R^3HN -Gruppen hydrolysierbaren Gruppen vorliegen, hergestellt.

Die Verbindungen zeichnen sich durch antibakterielle Wirksamkeit bzw. einen synergistischen Effekt in Kombination mit Sulfonamiden und gute Verträglichkeit aus.

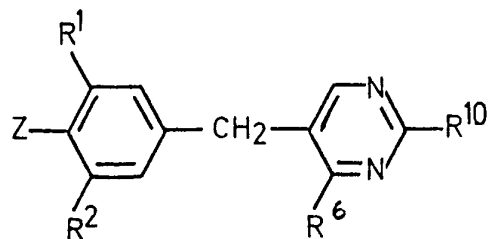
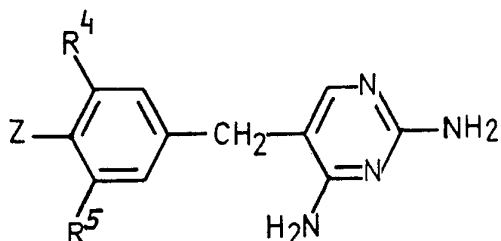
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

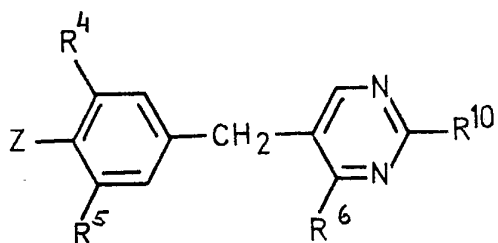


worin

R¹ Amino oder -NHR³; R² Amino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, -NHR³ oder -N(R³)₂; R³ C₁₋₄-Alkyl oder C₂₋₄-Alkenyl und Z Wasserstoff, Chlor, Brom, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, R³, OR³ oder -N(R³)₂ darstellen, und von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung



oder



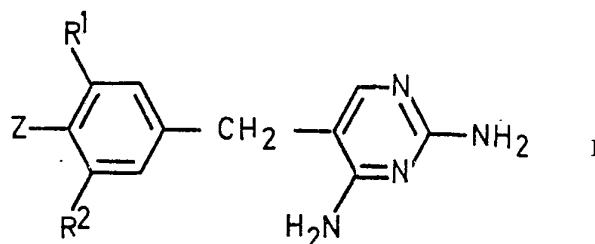
worin

R⁴ ein zu einer Amino- oder R³NH-Gruppe hydrolysierbarer Rest; R⁵ Amino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, -NHR³, -N(R³)₂ oder ein zu einer Amino- oder R³NH-Gruppe hydrolysierbarer Rest und R⁶ und R¹⁰ ein zu einer Amino-Gruppe hydrolysierbarer Rest ist und R¹, R² sowie Z die oben angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 5'-((2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl)-3'-(dimethylamino)-2'-methoxy-N-methylacetylid zu 2,4-Diamino-5-3'-(dimethylamino)-4-methoxy-5-(methylamino)-benzyl-pyrimidin hydrolysiert.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-((2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-3-(pyrrol-1-yl)-2,5-xylyl)-acetamid zu 2,4-Diamino-5-3-amino-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)-benzyl-pyrimidin hydrolysiert.

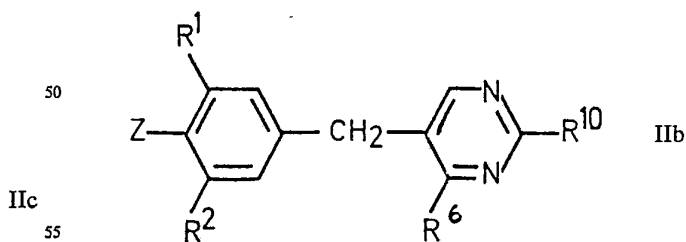
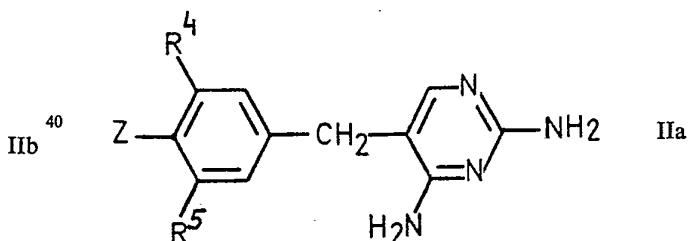
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Benzylpyrimidine der allgemeinen Formel



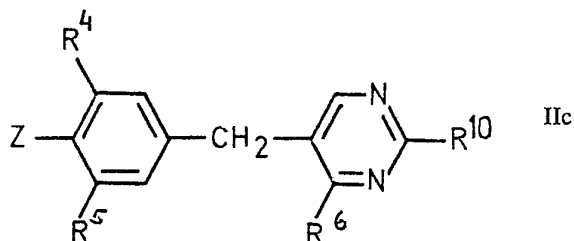
worin

R¹ Amino oder -NHR³; R² Amino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, NHR³ oder -N(R³)₂; R³ C₁₋₄-Alkyl oder C₂₋₄-Alkenyl und Z Wasserstoff, Chlor, Brom, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, R³, OR³ oder -N(R³)₂ darstellen, und von deren Salzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung



oder



worin

R⁴ ein zu einer Amino- oder R³NH-Gruppe hydrolysierbarer Rest; R⁵ Amino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Piperidino, -NHR³, -N(R³)₂ oder ein zu einer Amino- oder R³NH-Gruppe hydrolysierbarer Rest und R⁶ ein zu einer Aminogruppe hydrolysierbarer Rest ist und R¹, R² sowie Z die oben angegebenen Bedeutungen haben, hydrolysiert und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

Die hier verwendeten Ausdrücke «C₁₋₄» und «C₂₋₄» bezeichnen Gruppen mit 1-4 bzw. 2-4 Kohlenstoffatomen. Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- und Alkenyloxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein und enthalten zweckmässig eine niedere C-Anzahl. Beispiele solcher Gruppen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Methoxy, Äthoxy, Propoxy und Isopropoxy; Vinyl, Allyl, Vinyloxy und Allyloxy.

Beispiele von hydrolytisch in eine Amino- oder R³NH-Gruppe überführbaren Resten R⁴, R⁵ und R⁶ sind -NHR⁷, -N=CHR, -N=C(R)₂, -N=CHOR³, -NHCOOR³, -NR³COOR³, -NR³R⁷ und Phthalimido, wobei R Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt, R³ die oben angegebene Bedeutung hat und R⁷ der Acylrest einer vorzugsweise niederen aliphatischen Carbonsäure oder einer Sulfonsäure darstellt. Besonders geeignete hydrolysierbare Gruppen R⁶ sind Formylamino, Acetamino, Phthalimido oder Carbobenzoxyamino.

Die Hydrolyse dieser Gruppen wird zweckmässig in saurem Medium, z.B. mit wässrigen oder wässrig-alkoholischen Mineralsäuren, wie Salzsäure, durchgeführt. Alkalisch hydrolysierbare Gruppen sind die Gruppen -NR³COOR³, -NH-COOR³ und -NHCHO. Die alkalische Hydrolyse kann mit wässrigem oder wässrig-alkoholischem (methanolischem) Alkali erfolgen. Die Phthalimidogruppe kann, vorzugsweise, durch Hydrazinolyse in die Aminogruppe umgewandelt werden.

Für die Herstellung von Säureadditionssalzen, insbesondere von in pharmazeutischen Präparaten brauchbaren Salzen, kommen die üblicherweise für diesen Zweck verwendeten anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, etc. oder organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure etc. in Betracht.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind antibakteriell wirksam. Sie hemmen die bakterielle Dihydrofolat-Reduktase und potenzieren die antibakterielle Wirkung von Sulfonamiden, wie z.B. Sulfisoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazol, 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-pyrimidin oder Sulfachinoxalin, Sulfadiazin, Sulfamonomethoxin, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-isoxazol und anderen Inhibitoren für Enzyme, die an der Folsäurebiosynthese beteiligt sind, wie z.B. Pteridinderivate.

Für solche Kombinationen einer oder mehrerer der erfindungsgemässen Verbindungen I mit Sulfonamiden kommt in der Humanmedizin orale, rectale und parenterale Applikation in Frage. Das Verhältnis von Verbindung I zu Sulfonamid kann innerhalb eines weiten Bereiches variieren; es beträgt z.B. zwischen 1:40 (Gewichtsteile) und 5:1 (Gewichtsteil); bevorzugte Verhältnisse sind 1:1 bis 1:5.

So kann z.B. eine Tablette 80 mg einer erfindungsgemässen Verbindung I und 400 mg Sulfamethoxazol, eine Kinder-tablette 20 mg einer erfindungsgemässen Verbindung I und 100 mg Sulfamethoxazol; Sirup (pro 5 ml) 40 mg Verbindung I und 200 mg Sulfamethoxazol enthalten.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch eine hohe antibakterielle Wirksamkeit bzw. einen ausgeprägten

synergistischen Effekt in Kombination mit Sulfonamiden und gute Verträglichkeit aus.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

4,0 g 5'-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-methyl-3'-(dimethylamino)-2'-methoxy-N-methylacetanilid und

100 ml 1N Salzsäure wurden 2 Stunden unter Rückfluss gekocht.

Nach Neutralisation und Eindampfen im Vakuum, Reinigen des Rückstandes über Silikagel mit Methylenchlorid-Propanol (8:2) und Umkristallisieren aus Äthanol wurde das 2,4-Diamino-5-3-(dimethylamino)-4-methoxy-5-(methylamino)benzylpyrimidin vom Smp. 183° erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch von 29,4 g 3,5-Diamino-4-methoxybenzoesäuremethylester, 57,3 ml Dimethylsulfat, 207 g trockenem Kaliumcarbonat und 1000 ml Aceton wurde 16 Stunden unter Rühren und unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung von anorganischen Salzen filtriert, das Aceton im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt, das ausgefallene Öl zweimal mit je 300 ml Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein Öl, aus dem durch Säulenchromatographie über Silikagel mit Methylenchlorid-Essigester (9:1) 3-(Dimethylamino)-5-(methylamino)-p-anissäuremethylester und 3,5-Bis(dimethylamino)-p-anissäuremethylester isoliert wurden.

25 g 3-(Dimethylamino)-5-(methylamino)-p-anissäuremethylester und 100 ml Essigsäureanhydrid wurde eine Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Der Überschuss an Anhydrid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert. Der 3-(Dimethylamino)-5-(N-methylacetamido)-p-anissäuremethylester schmolz bei 88-89°.

Eine Suspension von 7,05 g Dimethylsulfon und 2,4 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl) in 18 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stunden bei 50° gerührt. Darauf wurden 6,95 g 3-(Dimethylamino)-5-(N-methylacetamido)-p-anissäuremethylester hinzugegeben und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, mit Essigsäure sauer gestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol schmolz das 3'-(Dimethylamino)-2'-methoxy-N-methyl-5'-(methylsulfonyl)acetylacetanilid bei 174-176°.

Eine Suspension von 10,9 g 3'-(Dimethylamino)-2'-methoxy-N-methyl-5'-(methylsulfonyl)acetylacetanilid und 0,40 g Natriumborhydrid in 50 ml 85%igem wässrigem Äthanol wurde anderthalb Stunden bei 20° gerührt, mit Essigsäure neutral gestellt und in Vakuum eingengt. Das ausgefallene Öl wurde mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung eingedampft und der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Das 3'-(Dimethylamino)-5'-(1-hydroxy-2-(methylsulfonyl)äthyl)-2'-methoxy-N-methylacetanilid schmolz bei 118-119°.

Eine Mischung von 10,6 g 3'-(Dimethylamino)-5'-(1-hydroxy-2-(methylsulfonyl)äthyl)-2'-methoxy-N-methylacetanilid, 1,8 g Natriummethylat und 4,8 g β-Anilinopropionitril in 20 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 5 Stunden bei 50° gerührt. Die Mischung wurde in 250 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Öl mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigen des Rückstandes über

Aluminiumoxid mit Benzol und Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther wurde das 5'-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-3'-(dimethylamino)-2'-methoxy-N-methylacetanilid vom Smp. 176-178° erhalten.

Eine Lösung von 1,7 g Natrium in 110 ml absolutem Äthanol wurde mit 7,04 g Guanidin-hydrochlorid und 9,2 g 5'-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-3'-(dimethylamino)-2'-methoxy-N-methylacetanilid versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, der Feststoff abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Das 5'-(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)methyl-3'-(dimethylamino)-2'-methoxy-N-methylacetanilid schmolz bei 220-222°.

Beispiel 2

2,0 g N- α^5 -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-3-(pyrrol-1-yl)-2,5-xylylacetamid und 70 ml 1N Salzsäure

wurden 3 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, der Niederschlag abgenutscht und aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert. Das 2,4-Diamino-5-(3-amino-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)benzyl)pyrimidin schmolz bei 202-204°.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Mischung von 18 g 3,5-Diamino-4-methylbenzoesäuremethylester, 0,7 g p-Toluolsulfonsäure, 8,2 g Natriumacetat, 32 g Diäthoxytetrahydrofuran, 10 ml Eisessig, 100 ml Äthanol und 100 ml Wasser wurden 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und, der Rückstand mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigen des Rückstandes über Aluminiumoxid mit Essigester und Umkristallisieren aus hochsiedendem Petroläther wurde der 3-Amino-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester vom Smp. 112° erhalten.

Eine Suspension von 4,6 g 3-Amino-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)-benzoesäuremethylester in 15 ml Eisessig wurde mit 2,1 g Acetanhydrid versetzt. Unter Selbsterwärmung entstand zuerst eine klare Lösung und bald darauf begannen sich Kristalle abzuschneiden. Es wurde noch 30 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt und darauf abgekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Der 3-Acet-

amido-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester schmolz bei 184-185°.

Eine Suspension von 1,44 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl) und 3,7 g Dimethylsulfon in 20 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stunden bei 50° gerührt. Darauf wurden 5,45 g 3-Acetamido-4-methyl-5-(pyrrol-1-yl)benzoesäuremethylester hinzugegeben und die Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, die wässrige Lösung mit Essigester gewaschen, mit Essigsäure leicht sauer gestellt und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Am folgenden Tag wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Das 5'-(Methylsulfonyl)acetyl-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid schmolz bei 212-214°.

Eine Suspension von 1,6 g 5'-(Methylsulfonyl)acetyl-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid und 0,40 g Natriumborhydrid in 50 ml 50%igem wässrigem Äthanol wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Der Äthanol wurde im Vakuum entfernt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Das 5'-(1-Hydroxy-(2-methylsulfonyl)äthyl)-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid schmolz bei 167-168°.

Eine Mischung von 1,35 g 5'-(1-Hydroxy-2-(methylsulfonyl)äthyl)-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid, 0,43 g Natrium-methylat und 1,1 g β -Anilinopropionitril in 12 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde in 100 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Öl mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Säulenchromatographie über Silikagel mit Methylenchlorid-Essigester (9:1) und Umkristallisieren aus Äthanol wurde das 5'-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid vom Smp. 218-220° erhalten.

Eine Lösung von 0,94 g Natrium in 65 ml absolutem Äthanol wurde mit 3,85 g Guanidinhydrochlorid und 6,6 g 5'-(3-Anilino-2-cyanoallyl)-3'-(pyrrol-1-yl)-o-acetotoluidid versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss und unter Stickstoff gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Das N- α^5 -(2,4-Diamino-5-pyrimidinyl)-3-(pyrrol-1-yl)-2,5-xylylacetamid schmolz bei 110°.