



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 255 339 A5

4(51) C 07 D 239/22
A 61 K 31/505

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

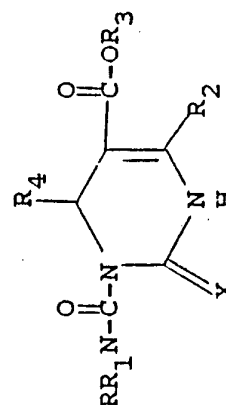
| | | | | | |
|------|-----------------------------|------|----------------------------------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 300 777 2 | (22) | 13.03.87 | (44) | 30.03.88 |
| (31) | 839,767 917,349 8,037 | (32) | 13.03.86 09.10.86 09.02.87 | (33) | US |

- (71) siehe (73)
 (72) Atwal, Karnail Singh; Rovnyak, George Charles, US
 (73) E. R. Squibb & Sons Inc., Princeton, N. J., US

(54) Verfahren zur Herstellung von 5-Pyrimidincarbonsäure-Verbindungen

(55) 5-Pyrimidincarbonsäure-Verbindungen, Herstellung, Arzneimittel, Antihypertonika
 (57) Beschrieben ist ein Verfahren zur Herstellung von 5-Pyrimidincarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Reste die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze. Diese Verbindungen sind Arzneistoffe mit blutdrucksenkender Wirkung. Formel (I)

(I)

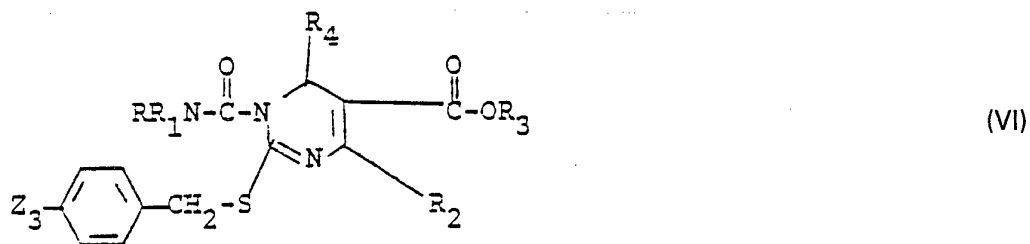


Erfindungsanspruch:

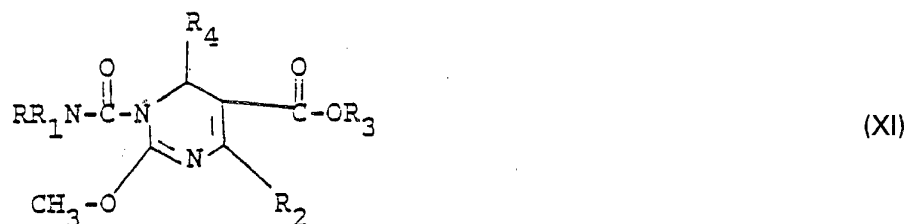
Verfahren zur Herstellung von 5-Pyrimidincarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I



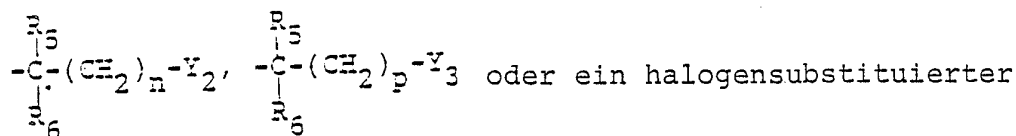
und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, **gekennzeichnet dadurch**, daß man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel VI oder XI



oder

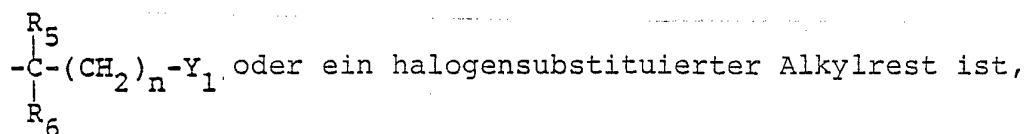


die Schutzgruppe abspaltet, wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, R ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylrest ist und R₁ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heterocyclorest, eine Gruppe der allgemeinen Formel

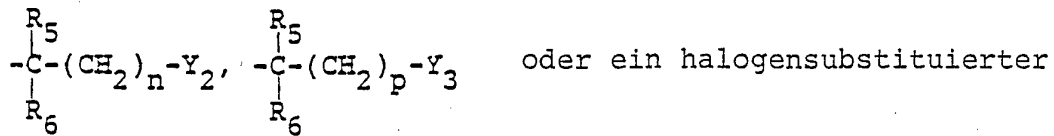


Alkylrest ist, oder R und R₁ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Azepiny-, 4-Morpholiny-, 4-Thiomorpholiny-, 1-Piperaziny-, 4-Alkyl-1-piperaziny-, 4-Arylalkyl-1-piperaziny-, 4-Diarylalkyl-1-piperaziny- oder 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder 1-Azepinygruppe bedeuten, die durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert ist,

R₂ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine Gruppe der allgemeinen Formel



R₃ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heterocyclorest, eine Gruppe der allgemeinen Formel



Alkylrest ist,

R₄ ein Aryl- oder Heterocyclorest ist,

R₅ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, -(CH₂)_q-aryl- oder -(CH₂)_q-cycloalkylreste sind,

Y₁ ein Cycloalkyl-, Aryl-, Heterocyclo-, Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryl-(CH₂)_m-O-, Mercapto-, Alkylthio-, Aryl-(CH₂)_m-S-, Amino-, substituierte Amino-, Carbamoyl-,

(substituierte Amino)- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -, Heterocyclo-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -, Carboxyl-,

Alkoxy-carbonyl-, Alkyl- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -, Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -, Alkyl- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -O- oder

Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -O- bedeutet,

Y₂ eine Cycloalkyl-, Aryl-, Heterocyclo-, Carbamoyl-, (sub-

stituierte Amino)- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkyl- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -,

Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ - oder Heterocyclo-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ - bedeutet,

Y₃ eine Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryl-(CH₂)_m-O-, Mercapto-, Alkyl-

thio-, Aryl-(CH₂)_m-S-, Alkyl- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -O-, Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -O-, Amino-

oder substituierte Aminogruppe bedeutet,

q den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat,

m den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 6 ist,

n den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 5 ist und

p eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 5 ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Bekämpfung von insbesondere Hochdruck.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

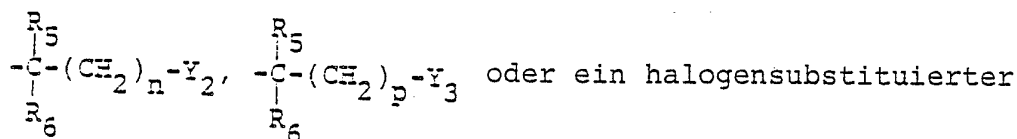
Ziel der Erfindung ist es, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von Hochdruck bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von Hochdruck bereitzustellen, nämlich erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung von 5-Pyrimidincarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I

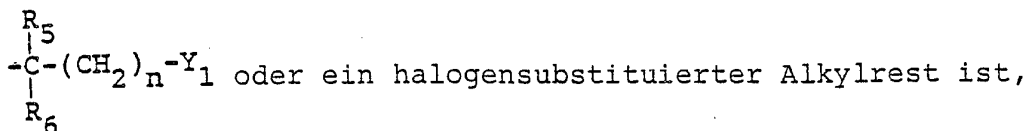


und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, R ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Arylalkylrest ist und R₁ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heterocyclorest, eine Gruppe der allgemeinen Formel

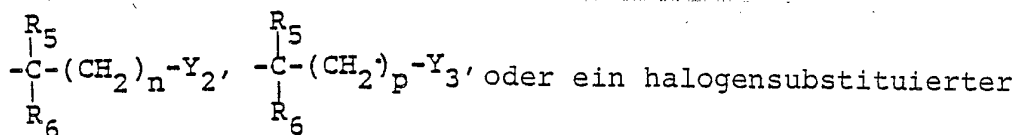


Alkylrest ist, oder R und R₁ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Azepinyl-, 4-Morpholinyl-, 4-Thiomorpholinyl-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, 4-Arylalkyl-1-piperazinyl-, 4-Diarylalkyl-1-piperazinyl- oder 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 1-Azepinylgruppe bedeuten, die durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy substituiert ist,

R₂ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine Gruppe der allgemeinen Formel



R₃ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heterocyclorest, eine Gruppe der allgemeinen Formel



Alkylrest ist,

R₄ ein Heterocyclorest oder Arylrest ist, vorzugsweise eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist mit bis zu 3 Halogenatomen, Alkyl-, Nitro-, Cyano-, Amino-, Dialkylamino-, Trifluormethyl-, Isothiocyanato- oder Isocyanatogruppen, R₅ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, -(CH₂)_q-aryl- oder -(CH₂)_q-cycloalkylreste sind, Y₁ ein Cycloalkyl-, Aryl-, Heterocyclo-, Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryl-(CH₂)_m-O-, Mercapto-, Alkylthio-, Aryl-(CH₂)_m-S-, Amino-, substituierte Amino-, Carbamoyl-,

(substituierte Amino)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -, Heterocyclo-(CH₂)_m- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -, Carboxyl-,

Alkoxy-carbonyl-, Alkyl- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -, Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -, Alkyl- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -O- oder

Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -O- bedeutet,

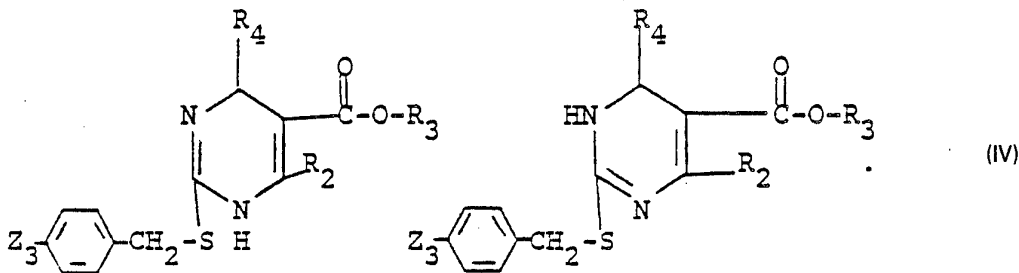
Y₂ eine Cycloalkyl-, Aryl-, Heterocyclo-, Carbamoyl-, (sub-

stituierte Amino)- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkyl- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ -,

Aryl-(CH₂)_m- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ - oder Heterocyclo-(CH₂)_m- $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}$ - bedeutet,



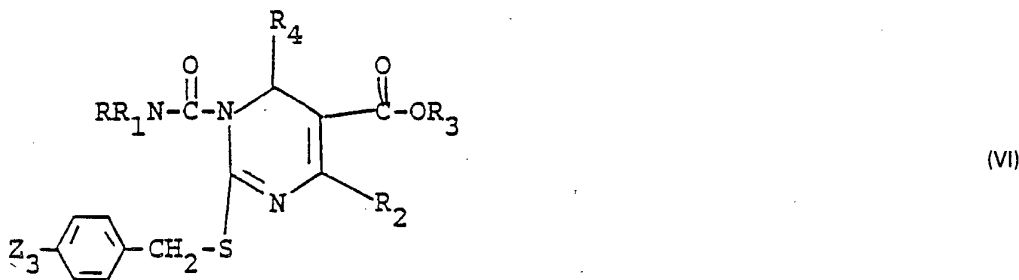
oder dessen Salz hergestellt werden. In der allgemeinen Formel III und in der Beschreibung bedeutet Z_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe. Das Reaktionsgemisch wird in Gegenwart von Natriumacetat erhitzt. Es bildet sich ein tautomeres Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel IV



Die Umsetzung des tautomeren Gemisches der allgemeinen Formel IV mit Phosgen in Gegenwart einer organischen Base und anschließende Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel V

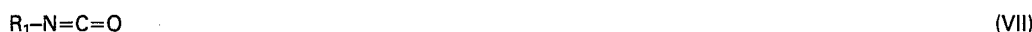


wobei weder R noch R_1 ein Wasserstoffatom ist, liefert die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der weder R noch R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der einer oder beide Reste R und R_1 Wasserstoffatome bedeuten, können durch Umsetzung des automeren Gemisches der allgemeinen Formel IV mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel VII

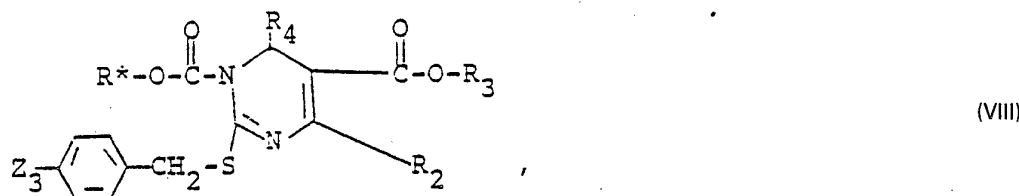


hergestellt werden.

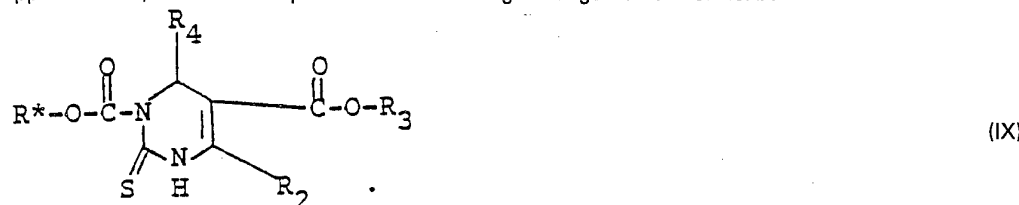
Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der Z_3 ein Wasserstoffatom bedeutet, kann zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom bedeutet, durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan umgesetzt werden. Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der Z_3 eine Methoxygruppe bedeutet, kann durch Behandlung mit Trifluoressigsäure und Äthanthiol zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, in der X ein Schwefelatom bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können in nicht-razemischer Form folgendermaßen hergestellt werden:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV wird mit Phosgen und einem razemischen Alkohol ($*-OH$) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



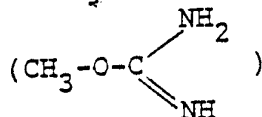
umgesetzt, in der R^* der Rest eines chiralen Alkohols ist. Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit Bromtrimethylsilan (wenn Z_3 ein Wasserstoffatom bedeutet) oder mit Trifluoressigsäure und Äthanthiol (wenn Z_3 eine Methoxygruppe bedeutet) liefert die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel IX



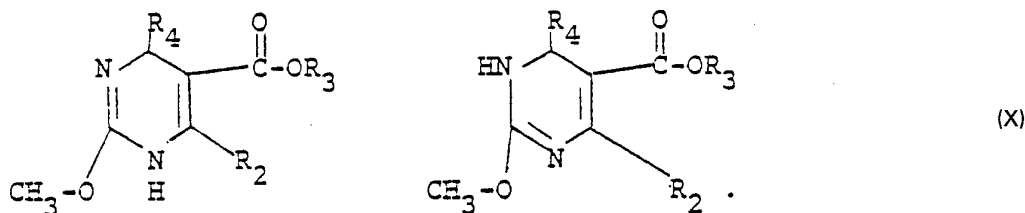
Die Diastereomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII und IX können durch Umkristallisation oder Chromatographie getrennt werden.

Die Behandlung der gereinigten Diastereomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel IX mit Natriummethoxid und anschließend p-Methoxybenzylchlorid liefert die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel IV in nicht-razemischer Form. Diese nicht-razemischen Verbindungen können auf die vorstehend beschriebene Weise zu den nicht-razemischen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, in der X ein Schwefelatom ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, können durch Erhitzen eines Ketoesters der allgemeinen Formel II mit O-Methylpseudoharnstoff



oder dessen Salz in Gegenwart von Natriumacetat oder Natriumbicarbonat hergestellt werden. Es wird ein tautomeres Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formeln X erhalten.



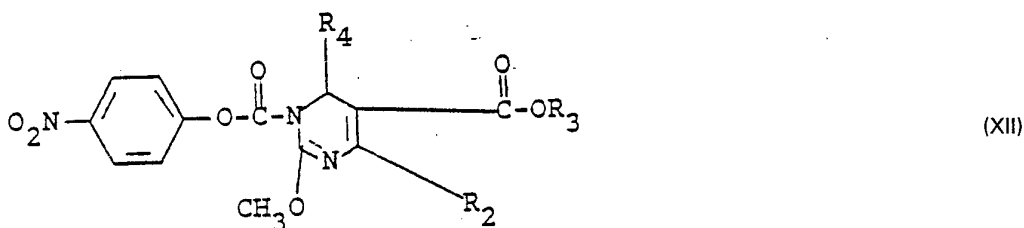
Die Umsetzung des tautomeren Gemisches der allgemeinen Formel X mit Phosgen in Gegenwart einer organischen Base und anschließend mit einem Amin der allgemeinen Formel V (R und R₁ haben ihre breiteste Bedeutung) liefert die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel XI.



Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel XI, in der R ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Umsetzung eines tautomeren Gemisches der allgemeinen Formel X mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel VII hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können durch Behandlung mit Salzsäure in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet.

Alternativ kann ein tautomeres Gemisch der Verbindungen der Formel X mit Chlorameisensäure-p-nitrophenylester in Gegenwart einer organischen Base zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XII umgesetzt werden.



Die Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel XII mit einer Säure und anschließend mit einem Amin der allgemeinen Formel V (R und R₁ haben ihre breiteste Bedeutung) liefert die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die nicht-razemische Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, kann hergestellt werden durch Bildung eines Diastereomeregemisches einer Verbindung der allgemeinen Formel XI unter Verwendung eines optisch aktivenamins (z. B. Methylbenzylamin). Die Diastereomeren können nach üblichen Methoden getrennt werden, z. B. Chromatographie oder Kristallisation. Die gespaltenen Diastereomeren können in die nicht-razemische Form einer Verbindung der allgemeinen Formel X durch Behandlung mit Natriummethoxid umgewandelt werden. Die nicht-razemische Form einer Verbindung der allgemeinen Formel X kann zur Herstellung der entsprechenden nicht-razemischen Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I über die nicht-razemische Form eines Zwischenprodukts der allgemeinen Formel XI hergestellt werden. Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und R und R₁ sich von optisch aktiven Aminen ableiten, können die Diastereomeren der allgemeinen Formel XI auch in Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Die optisch aktiven Verbindungen können durch Chromatographie oder Kristallisation getrennt werden.

Die nicht-razemische Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, kann auch zunächst so hergestellt werden, daß man eine nicht-razemische Verbindung der allgemeinen Formel IV in die entsprechende nicht-razemische Verbindung der allgemeinen Formel VI nach den vorstehend beschriebenen Verfahren umwandelt. Eine nicht-

razemische Verbindung der allgemeinen Formel VI kann mit einem Oxidationsmittel, wie m-Chlorperbenzoesäure, zu einer nicht-razemischen Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet. Ein Alternativverfahren zur Herstellung der nicht-razemischen Form einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom und R und R₁ jeweils Wasserstoffatome bedeuten, besteht in der Umsetzung der entsprechenden nicht-razemischen Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom und R eine 1-Phenyläthylgruppe ist, mit Bromwasserstoff und Essigsäure oder mit Trifluoressigsäure. Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I (einschließlich ihrer gespaltenen Enantiomeren), in der X ein Schwefelatom bedeutet, können auch so hergestellt werden, daß man zunächst ein Methoxygruppen enthaltendes Zwischenprodukt der allgemeinen Formel X (razemisch oder nicht-razemisch) in das entsprechende Thio-Zwischenprodukt (razemisch oder nicht-razemisch) der Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt und sodann auf die vorstehend beschriebene Weise weiter verarbeitet.

Sofern die vorstehend beschriebenen Reaktionsteilnehmer reaktionsfähige Substituenten enthalten, die nicht an der Reaktion teilnehmen sollen, kann es erforderlich sein, diese funktionellen Gruppen zunächst zu schützen, sodann die Umsetzung durchzuführen und anschließend die Schutzgruppe abzuspalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, die eine basische oder saure Gruppe enthalten, bilden mit den verschiedensten anorganischen und organischen Säuren und Basen Salze.

Die pharmakologisch verträglichen Salze sind bevorzugt, doch sind auch andere Salze geeignet zur Abtrennung oder Reinigung des Produkts. Spezielle Beispiele für die zur Herstellung von pharmakologisch verträglichen Salzen geeigneten Säuren sind Salzsäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Maleinsäure. Spezielle Beispiele für pharmakologisch verträgliche Salze mit Basen sind die Alkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium- und Lithiumsalze, und Erdalkalimetallsalze, wie Calcium- und Magnesiumsalze. Die Salze können auch durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer äquivalenten Menge der Säure in einem Medium hergestellt werden, in welchem das Salz ausfällt.

Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind solche, in denen R₂ einen Alkylrest, insbesondere eine Methylgruppe, R₃ einen Alkylrest, insbesondere eine Isopropylgruppe und R₄ eine 3-Nitrophenylgruppe bedeutet. R und R₁ sind jeweils Wasserstoffatome oder einer der Reste R und R₁ ist ein Wasserstoffatom und der andere eine (S)-1-Phenyläthylgruppe.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3-[(Äthylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäuremethylester

A) S-(4-Methoxybenzyl)-thiopseudoharnstoff-hydrochlorid

Eine Suspension von 38 g (50,0 mMol) Thioharnstoff in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Argon als Schutzgas auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 8,0 g (50,0 mMol) 4-Methoxybenzylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch 4 Stunden auf 60 bis 65°C erhitzt. Es bildet sich eine farblose voluminöse Fällung. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 10,92 g der Titelverbindung vom F. 161 bis 163,5°C.

| C ₉ H ₁₂ N ₂ OS · HCl; | C | H | N | S | Cl |
|---|-------|------|-------|-------|-------|
| ber.: | 46,45 | 5,63 | 12,04 | 13,78 | 15,23 |
| gef.: | 46,48 | 5,64 | 12,25 | 13,74 | 15,31 |

B) 1,4-Dihydro-2-[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-methylester

Eine Lösung von 5,0 g (0,02 Mol) 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäuremethylester in 20 ml Dimethylformamid wird unter Argon als Schutzgas bei Raumtemperatur mit 4,65 g (0,02 Mol) S-(4-Methoxybenzyl)-thiopseudoharnstoff-hydrochlorid und 1,64 g (0,02 Mol) Natriumacetat versetzt. Sodann wird das Gemisch 3 Stunden auf 65 ± 5°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Äthylacetat zugegeben und eine geringe Menge Feststoffe wird abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser, sodann mit wäßriger Bicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrigen Waschlösungen werden mit frischem Äthylacetat extrahiert. Die Filtrate und Waschlösungen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden etwa 9 g Rohprodukt erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Acetat/Isopropyläther werden 6,8 g der Titelverbindung vom F. 125 bis 127,5°C erhalten. Bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Äthylacetat/Hexan (1:1) beträgt der R_F-Wert 0,48.

| C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅ S; | C | H | N | S |
|--|-------|------|------|-------|
| ber.: | 59,00 | 4,95 | 9,83 | 7,50 |
| gef.: | 58,86 | 4,82 | 9,51 | 7,25. |

C) 1-[(Äthylamino)-carbonyl]-1,6-dihydro-2-[[4-methoxy-phenyl]-methyl]-thio]-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäuremethylester

Eine Lösung von 1,5 g (3,5 mMol) 1,4-Dihydro-2-[[4-methoxy-phenyl]-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäuremethylester in Aceton wird unter Argon als Schutzgas bei Raumtemperatur mit 0,5 ml (0,45 g, 6,3 mMol) Äthylisocyanat sowie 50 mg (0,36 mMol) pulverisiertem Kaliumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dünnschichtchromatographisch untersucht (Dichlormethan/Methanol, 95:5). Es zeigt sich ein neuer Fleck bei einem höheren R_F-Wert, der nach 1 bis 2 Stunden nicht weiter zunahm. Flüchtige Stoffe wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrigen Fraktionen wurden mit frischem Äthylacetat rückextrahiert. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute 1,6 g Rohprodukt.

Durch Chromatographie an 250 ml Kieselgel und Eluieren mit Dichlormethan/Hexan (2:1 bis 3:1) und anschließend mit Dichlormethan/Methanol (99,5:0,5) werden 0,94 g der Titelverbindung erhalten.

D) **3-[(Äthylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thio-5-pyrimidin-carbonsäuremethylester**
0,94 g (1,89 mMol) 1-[(Äthylamino)-carbonyl]-1,6-dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäuremethylester in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Argon als Schutzgas bei Raumtemperatur mit 0,5 ml (0,74 g, 6,5 mMol) Trifluoressigsäure sowie 0,35 ml (0,29 g, 4,67 mMol) Äthanthiol versetzt. Das Gemisch wird 12 Stunden gerührt. Danach werden flüchtige Stoffe unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Isopropyläther digeriert. Es werden 0,59 g der Titelverbindung vom F. 244 bis 246°C erhalten.

| $C_{16}H_{18}N_4O_5S$; | C | H | N | S |
|-------------------------|-------|------|-------|------|
| ber.: | 50,79 | 4,79 | 14,81 | 8,47 |
| gef.: | 50,82 | 4,86 | 14,54 | 8,54 |

Beispiel 2

3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

A) **1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Ein Gemisch aus 10,0 g (36,0 mMol) 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäure-1-methyläthylester, 8,40 g (108 mMol) Natriumbicarbonat und 8,06 g (46,8 mMol) O-Methylpseudoharnstoffhydrogensulfat in 54 ml Dimethylformamid wird unter Argon als Schutzgas etwa 2 1/2 Tage auf 60°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird sechsmal mit Wasser und danach mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch eine kurze Kieselgelsäule geleitet und auf Isopropyläther/Hexan umkristallisiert. Es werden 9,04 g der Titelverbindung in gelben Kristallen erhalten.

B) **1-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,6-dihydro-2-methoxy-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 3,34 g (10,0 mMol) 1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester und 6,3 ml (45 mMol) destilliertes Triäthylamin in 10 ml Dichlormethan in einem Eisbad wird unter Argon als Schutzgas tropfenweise mit einer Spritze mit 9,2 ml (12 mMol) einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Benzol innerhalb 3 bis 5 Minuten versetzt. Nach 90minütigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 3,3 ml (15 mMol) 40%iger wässriger Dimethylaminlösung versetzt, mit einem Septum verschlossen und etwa 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es werden 4,75 g der rohen Titelverbindung als braunes Öl erhalten.

C) **3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 2,27 g des Rohprodukts von Stufe B) in 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Methanol wird mit 3,0 ml 5 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Dichlormethan und Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 1,55 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 165 bis 166°C erhalten.

| $C_{18}H_{22}N_4O_6$; | C | H | N |
|------------------------|-------|------|-------|
| ber.: | 55,38 | 5,68 | 14,35 |
| gef.: | 55,44 | 5,70 | 14,27 |

Beispiel 3

3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thio-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester

A) **1,4-Dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäureäthylester**

Ein Gemisch von 13,58 g 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäureäthylester, 12,0 g S-[[[4-Methoxyphenyl]-methyl]-thiopseudoharnstoff-hydrochlorid und 4,18 g (0,051 Mol) Natriumacetat in 90 ml Dimethylformamid wird 4 Stunden auf 70°C erhitzt und gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther versetzt und mit Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein Öl, das mit Diäthyläther digeriert wird. Es werden 18,8 g eines cremefarbenen Feststoffs vom F. 95 bis 97°C erhalten.

B) **1,6-Dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-4-methyl-1-[(dimethylamino)-carbonyl]-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäureäthylester**

Eine Lösung von 0,5 g (1,1 mMol) des Produkts von Stufe A) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Argon als Schutzgas bei 0 bis 5°C mit 1,0 ml (12,6 mMol) Pyridin und sodann mit 1,16 ml einer 12,5%igen Lösung von Phosgen in Benzol (1,47 mMol) versetzt. Nach 30minütiger Umsetzung bei 0 bis 5°C wird 1 ml einer 40%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugegeben. Die Umsetzung ist innerhalb 30 Minuten beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Äthylacetat verdünnt und mit 1 N Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrigen Waschlösungen werden mit frischem Äthylacetat rückextrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 0,6 g eines praktisch homogenen Produkts erhalten.

C) **e-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thio-5-pyrimidincarbonsäureäthylester**

Eine Lösung von 1,26 g (2,46 mMol) des Produkts von Stufe B) in wasserfreiem Dichlormethan wird unter Argon als Schutzgas bei Raumtemperatur mit 0,55 ml (0,82 g, 7,18 mMol) Trifluoressigsäure und 0,36 ml (0,30 g, 4,78 mMol) Äthanthiol versetzt. Die Umsetzung ist innerhalb 2 Stunden beendet. Flüchtige Verbindungen werden unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird mit heißem Isopropyläther digeriert. Es werden 0,82 g eines Produkts erhalten. Dieses Produkt wird in Chloroform gelöst und von dunklen unlöslichen Substanzen abfiltriert. Schließlich wird das Produkt mit Isopropyläther digeriert. Es werden 0,80 g homogenes Produkt erhalten.

| | | | | |
|-------------------------|-------|------|-------|------|
| $C_{17}H_{20}N_4O_5S$; | C | H | N | S |
| ber.: | 52,03 | 5,14 | 14,28 | 8,17 |
| gef.: | 52,01 | 5,19 | 14,23 | 7,93 |

Beispiel 4**1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[methyl-(phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester****A) 1,6-Dihydro-1-[[methyl-(phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-2-methoxy-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 3,34 g (10 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 6,3 ml (45 mMol) Triäthylamin in 10 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas tropfenweise mittels einer Spritze mit 9,2 ml einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (12 mMol) versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 20 Stunden in dem Bad gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0°C mit einem frischen Eisbad wird das Gemisch mit 1,95 ml (15 mMol) Benzylmethylamin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch eine kurze Kieselgelsäule gegeben und mit 20% Aceton/Hexan eluiert. Die Fraktionen werden vereinigt und eingedampft und der Rückstand wird mit Isopropyläther digeriert. Es werden 4,11 g weiße Kristalle vom F. 145 bis 146°C (Erweichungspunkt 140°C) erhalten.

B) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[methyl-(phenylmethyl)-amino-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

Eine Suspension von 1,81 g (3,92 mMol) der Verbindung von Stufe A) in 40 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Methanol wird mit 40 ml 5 N Salzsäure versetzt. Die erhaltene Lösung wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, sodann teilweise eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 1,684 g weiße Kristalle vom F. 159 bis 161°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 7% Methanol/Dichlormethan liefert einen einzigen längeren Fleck mit einem R_F -Wert von 0,54.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{24}H_{26}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 61,79 | 5,62 | 12,01 |
| gef.: | 61,95 | 5,64 | 11,91 |

Beispiel 5**1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[methylamino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 5,00 g (15,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 5,9 ml (45 mMol) wasserfreiem Triäthylamin in 45 ml destilliertem Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon als Schutzgas tropfenweise mittels einer Spritze mit 15,0 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (18,0 mMol) versetzt. Nach 3 1/2 stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 1,94 ml (22,5 mMol) einer 40%igen wäßrigen Methylaminlösung versetzt. Nach 45 Minuten wird die Umsetzung durch Zusatz von 15 ml 1 N Salzsäure (pH 1) abgebrochen, und das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Methanol verdünnt und nochmals mit 15 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Methanol verdünnt und nochmals mit 15 ml 1 N Salzsäure versetzt. Nach 2 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird aus warmem Äthylacetat/Hexan umkristallisiert. Es werden 3,47 g weiße Kristalle erhalten. Dieses Material wird nochmals aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 3,29 g farblose Kristalle vom F. 204 bis 205°C erhalten. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan werden 2,588 g farblose Kristalle vom F. 205 bis 206°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Methanol/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,45 nach Sichtbarmachung mit Vanillin und Erwärmen.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{17}H_{20}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 54,25 | 5,36 | 14,89 |
| gef.: | 54,40 | 5,23 | 14,72 |

Beispiel 6**3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester****A) 1-Carbamoyl-1,6-dihydro-2-methoxy-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 5,00 g (15,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 5,88 g (45,0 mMol) Triäthylamin in 45 ml Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 15,0 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (18,0 mMol) versetzt. Nach 3 1/2 stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 1,52 ml (22,5 mMol) konzentrierter Ammoniaklösung versetzt. Nach weiteren 2 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch nochmals mit 0,5 ml (7,5 mMol) konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft und chromatographiert. Es werden schließlich 2,83 g der Titelverbindung als spröder gelber Schaum erhalten.

B) 3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 2,82 g (7,49 mMol) der Verbindung von Stufe A) in 30 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Methanol wird mit 10 ml 1 N Salzsäure (pH 1) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Umsetzung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung abgebrochen und das Gemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Es werden 1,44 g farblose Kristalle erhalten. Durch Umkristallisation aus Äthylacetat kann die

Verunreinigung nicht entfernt werden. Nach Umkristallisation aus Acetonitril wird die Verunreinigung entfernt, die Ausbeute ist jedoch schlecht (0,58 g). Die Umkristallisationsansätze werden vereinigt und mit 15% Aceton/Dichlormethan chromatographiert. Nach dem Digerieren mit Diäthyläther werden 1,242 g der Titelverbindung als farblose Kristalle von F. 206 bis 207°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 15% Aceton/Dichlormethan hat einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,50. Die Dünnschichtchromatographie mit Methanol/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,39.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{16}H_{18}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 53,04 | 5,01 | 15,46 |
| gef.: | 52,78 | 4,90 | 15,24 |

Beispiel 7

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-(1-piperidinylcarbonyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester
3,50 g (10,5 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 4,39 ml (31,5 mMol) Triäthylamin in 33 ml Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 10,5 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (12,5 mMol) versetzt. Nach 3 1/2 stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 1,56 ml (15,7 mMol) Piperidin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert. Es werden 4,94 g des gewünschten Zwischenprodukts als gelber Schaum erhalten. Dieser Schaum wird in 50 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Methanol aufgenommen und mit 15 ml 1 N Salzsäure behandelt. Nach 2 1/2 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 4,12 g eines hellgelben Feststoffs erhalten. Dieses Material wird nochmals umkristallisiert. Es werden 2,75 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 164–165°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 15% Aceton/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,45.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{21}H_{26}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 58,60 | 6,09 | 13,02 |
| gef.: | 58,61 | 6,00 | 12,91 |

Beispiel 8

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[[1-methyläthyl]-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 2,10 g (6,3 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 2,64 ml (19 mMol) Triäthylamin in 19 ml Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 6,3 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (7,6 mMol) versetzt. Nach 3 1/2 stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 0,81 ml (9,5 mMol) Isopropylamin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 18 ml Tetrahydrofuran und 18 ml Methanol aufgenommen, mit 10 ml 1 N Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropyläther/Hexan umkristallisiert. Es werden 2,16 g (85% d. Th.) gelbe Kristalle erhalten. Dieses Material wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 1,759 g farblose Kristalle vom F. 145 bis 146°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Äthylacetat/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,49.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{19}H_{24}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 56,43 | 5,98 | 13,85 |
| gef.: | 56,18 | 5,89 | 13,45 |

Beispiel 9

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-[[[phenylmethyl]-amino]-carbonyl]-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

A) **1,6-Dihydro-2-methoxy-4-methyl-6-(3-nitrophenyl)-1-[[[phenylmethyl]-amino]-carbonyl]-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 5,00 g (15,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 6,27 ml (45 mMol) wasserfreiem Triäthylamin in 45 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mit 15,0 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Benzol (18,0 mMol) mittels einer Spritze versetzt. nach 4 stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 2,46 ml (22,5 mMol) Benzylamin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft und mit 3% Äthylacetat in Dichlormethan chromatographiert. Es werden 6,20 g der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Äthylacetat/Dichlormethan liefert einen Hauptfleck mit einem R_F -Wert von 0,70.

B) **1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-[[[phenylmethyl]-amino]-carbonyl]-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Eine Lösung von 3,00 g (6,45 mMol) der in A) erhaltenen Verbindung in einem Gemisch aus 50 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Methanol wird mit 6,0 ml 1 N Salzsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Umsetzung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung abgebrochen und das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden nochmals umkristallisiert. Es werden 1,84 g der Titelverbindung als farblos, elektrostatischer Feststoff vom F. 184 bis 185°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Äthylacetat/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,39.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{23}H_{24}N_4O_6$: | C | H | N |
| ber.: | 61,05 | 5,35 | 12,38 |
| gef.: | 60,97 | 5,36 | 12,33 |

Beispiel 10

3-[(Äthylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester
 Eine Lösung von 2,00 g (6,00 mMol) der Verbindung von Beispiel 2A) und 2,5 ml (18,0 mMol) Triäthylamin in 12 ml Acetonitril wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit einer 1,3molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 0°C gerührt und sodann mit 0,36 ml (9,0 mMol) einer 70%igen wäßrigen Lösung von Äthylamin versetzt. Nach 3stündigem Rühren in einem Eisbad wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 24 ml Tetrahydrofuran und 24 ml Methanol aufgenommen und mit 4,0 ml 5N Salzsäure versetzt. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch teilweise eingedampft und sodann mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Chromatographie mit 5% Äthylacetat in Dichlormethan und dem Umkristallisieren aus Dichlormethan/Isopropyläther werden 1,22 g farblose Kristalle vom F. 153 bis 155°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Äthylacetat/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,26.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{18}H_{22}N_4O_6$: | C | H | N |
| ber.: | 55,37 | 5,68 | 14,35 |
| gef.: | 55,33 | 5,66 | 14,31 |

Beispiel 11**3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure****A) 1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-tert.-butylester**

Ein Gemisch aus 6,80 g (23,3 mMol) 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäure-tert.-butylester, 5,22 g (30,3 mMol) O-Methylisoharnstoff-hydrogensulfat und 5,87 g (69,9 mMol) Natriumbicarbonat in 35 ml Dimethylformamid wird 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas gerührt. Nach weiteren 23 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 5 1/2 Stunden in einem Ölbad auf 60°C erhitzt. Danach wird es zwischen Äthylacetat und 5%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser und anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Eindampfen werden 9,93 g der Titelverbindung als Rohprodukt in Form eines hellbraunen Öls erhalten.

B) 3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 1,30 g (3,05 mMol) der Verbindung von Stufe A) und 1,27 ml (9,15 mMol) wasserfreiem Triäthylamin in 10 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 3,05 ml einer 1,2molaren Lösung von Phosgen in Benzol (3,66 mMol) versetzt. Das Gemisch wird 12 Stunden gerührt, danach auf 0°C abgekühlt und mit 0,40 ml (4,57 mMol) einer 40%igen wäßrigen Dimethylaminlösung versetzt. Sodann wird das gelbe Bad entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Die Chromatographie mit 3% Äthylacetat/Dichlormethan liefert 0,50 g des gewünschten Zwischenproduktes als gelben Schaum. Das Produkt wird in einem Gemisch aus 6 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Methanol aufgenommen und mit 2,0 ml 1N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropyläther/Dichlormethan umkristallisiert. Es werden 265 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 187 bis 188°C erhalten.

C) 3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure

Eine Lösung von 230 mg (0,59 mMol) der Verbindung von Stufe B) in 4,0 ml Chloroform wird mit 1,2 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas versetzt. Nach 2 1/2stündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch eingedampft, nochmals mit Toluol eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Diäthyläther umkristallisiert. Es werden 134 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 193 bis 195°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 5% Methanol/Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,21.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{15}H_{16}N_4O_6$: | C | H | N |
| ber.: | 51,72 | 4,63 | 16,08 |
| gef.: | 51,41 | 4,57 | 15,73 |

Beispiel 12**3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-äthylester****A) 1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäureäthylester**

Ein Gemisch aus 16,46 g (62,6 mMol) 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäureäthylester, 14,0 g (81,4 mMol) O-Methylisoharnstoff-hydrogensulfat und 15,8 g (18,8 mMol) Natriumdicarbonat in 9,4 ml Dimethylformamid wird 12 Stunden auf 70°C in einem Ölbad unter Argon als Schutzgas erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser, sodann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch eine kurze Kieselgelsäule gegeben und aus Isopropyläther/Hexan umkristallisiert. Danach wird mit 50 ml 60%igem Isopropyläther/Hexan digeriert. Es werden 12,32 g der Titelverbindung als hellgelbe Kristalle vom F. 101 bis 103°C erhalten.

B) 3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyridinincarbonsäureäthylester

Eine Lösung von etwa 19,8 mMol der Verbindung von Stufe A) und 11,1 ml (80 mMol) wasserfreiem Triäthylamin in 40 ml Acetonitril wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 20 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Toluol (24 mMol) versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 46 ml (32 mMol) einer 0,7 molaren Lösung von Ammoniak in Tetrahydrofuran versetzt und 1,3 Stunden bei 0°C gerührt. Durch das Reaktionsgemisch wird Stickstoff geleitet und es wird teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Methanol verdünnt und mit 40 ml 1 N Salzsäure versetzt. Nach 1stündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 2,7 g gelbe Kristalle erhalten. Der Feststoff wird mit Acetonitril gründlich digeriert. Es werden 2,254 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom F. 213 bis 215°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 40% Aceton/Hexan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,42.

| | | | | |
|------------------------|-------|------|-------|--|
| $C_{15}H_{16}N_4O_6$; | C | H | N | |
| ber.: | 51,72 | 4,63 | 16,08 | |
| gef.: | 51,78 | 4,67 | 15,95 | |

Beispiel 13**3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]-5-pyrimidincarbonsäure-äthylester****A) 1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-[[2-(trifluormethyl)-phenyl]-methylene]-3-oxobutansäureäthylester**

Eine Lösung von 2,86 g (10,0 mMol) 2-[[2-(Trifluormethyl)-phenyl]-methylene]-3-oxobutansäureäthylester in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird unter Argon mit 2,10 g (12,2 mMol) O-Methylisoharnstoff-hydrogensulfat und 2,0 g (12,2 mMol) Natriumacetat versetzt. Die erhaltene Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann 6 Stunden auf 55°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, filtriert und das Filtrat mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und sodann eingedampft. Es wird ein gelber Schaum erhalten, der durch Chromatographie mit 5% Äthylacetat in Methylenchlorid gereinigt wird. Es werden 2,17 g der Titelverbindung als farbloses dickes Öl erhalten, das sich beim Stehen verfestigt. Das Produkt wird in die nächste Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

B) 3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester

Eine Lösung von 2,85 g (8,63 mMol) der Verbindung von Stufe A) und 4,81 ml (34,5 mMol) wasserfreiem Triäthylamin in 20 ml Acetonitril wird bei 0°C unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 8,6 ml einer 1,2 molaren Lösung von Phosgen in Toluol (10,3 mMol) versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 19,7 ml (13,8 mMol) einer 0,7 molaren Lösung von Ammoniak in Tetrahydrofuran versetzt und 90 Minuten bei 0°C gerührt. Durch das Gemisch wird Stickstoff geleitet und das Gemisch teilweise eingedampft. Der Rückstand wird mit 40 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Methanol verdünnt und mit 20 ml 1 N Salzsäure versetzt. nach 90minütigem Rühren wird das Gemisch mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt und teilweise eingedampft. Die wäßrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit 5 bis 15% Aceton/Dichlormethan chromatographiert und zweimal mit Diäthyläther digeriert. Es werden 790 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle erhalten. Die Kristalle schrumpfen im Bereich von 105 bis 115°C und schmelzen dann langsam bei 155 bis 160°C: Die Dünnschichtchromatographie mit 3% Aceton in Diäthyläther liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,61.

| | | | | |
|---------------------------|-------|------|-------|-------|
| $C_{16}H_{16}F_3N_3O_4$; | C | H | N | F |
| ber.: | 51,75 | 4,34 | 11,32 | 15,35 |
| gef.: | 52,05 | 4,50 | 10,99 | 15,64 |

Beispiel 14**[3(S)]-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-[[1-phenyläthyl]-amino]-carbonyl]-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester, Isomere A und B**

Eine Lösung von 2,0 g (6,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2A) in 10 ml Dichlormethan und 4,2 ml Triäthylamin wird auf 0°C abgekühlt und unter Argon als Schutzgas tropfenweise mit 6 ml einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Es bildet sich eine farblose dicke Fällung. Die Umsetzung wird weitere 30 Minuten bei 0°C inter Rühren fortgesetzt. Danach wird das Gemisch tropfenweise mit 800 mg (6,6 mMol) (S)-(-)-Methylbenzylamin versetzt. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in 10 ml eines 1:1-Gemisches von Methanol und Tetrahydrofuran aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit 2 ml 2 N Salzsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an einer kurzen Kieselgelsäule mit 5% Äthylacetat in Dichlormethan chromatographiert. Das Produkt wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 819 mg farblose Kristalle des Isomers B erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelsystem wird das Isomer B) analytisch rein vom F. 197,5 bis 198,5°C erhalten. $[\alpha]_D = 139^\circ\text{C}$ (1% Chloroform). Die Mutterlauge der ersten Umkristallisation wird eingedampft und der Rückstand nochmals aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 301 mg eines Gemisches der Isomeren A und B erhalten. Die erhaltene Mutterlauge wird eingedampft und aus Diäthyläther/Hexan umkristallisiert. Es werden 501 mg reines Isomer A vom F. 94 bis 97°C erhalten $[\alpha]_D = -232^\circ\text{C}$ (1%, Chloroform).

| | | | | |
|------------------------|-------|------|-------|------------|
| $C_{24}H_{26}N_4O_6$; | C | H | N | |
| ber.: | 61,79 | 5,62 | 12,01 | |
| gef.: | 61,94 | 5,54 | 11,97 | (Isomer A) |
| gef.: | 61,90 | 5,57 | 11,99 | (Isomer B) |

Beispiel 15**[3(R)]-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3-[[1-phenyläthyl]-amino]-carbonyl]-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester, Isomere A und B**

Eine Lösung von 2,0 g (6,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2A) in 10 ml Dichlormethan und 4,2 ml Triäthylamin wird auf 0°C abgekühlt und unter Argon als Schutzgas tropfenweise mit 6 ml einer 1,3molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Es bildet sich eine farblose dicke Fällung. Die Umsetzung wird weitere 30 Minuten bei 0°C unter Rühren fortgesetzt. Danach werden 800 mg 6,6 mMol (R)-(+)- α -Methylbenzylamin tropfenweise zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in 10 ml eines 1:1 Gemisches aus Methanol und Tetrahydrofuran aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit 2 ml 2 N Salzsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand an einer kurzen Kieselgelsäule mit 5% Äthylacetat und Dichlormethan chromatographiert. Das Produkt wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 530 mg farblose Kristalle des Isomers B erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelsystem werden 380 mg analytisch reines Isomer B vom F. 187 bis 188°C erhalten. $[\alpha]_D = -125^\circ$ (1%, Chloroform). Die Mutterlauge der ersten Kristallisation wird eingedampft und der Rückstand nochmals aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 380 mg eines Gemisches der Isomeren A und B erhalten. Die erhaltene Mutterlauge wird eingedampft und aus Diäthyläther/Hexan umkristallisiert. Es werden 325 mg Isomer A vom F. 145 bis 149°C erhalten. $[\alpha]_D = +236^\circ$ (1%, Chloroform).

| | | | | |
|------------------------|-------|------|-------|------------|
| $C_{24}H_{26}N_4O_6$; | C | H | N | |
| ber.: | 61,79 | 5,62 | 12,02 | |
| gef.: | 61,84 | 5,53 | 12,00 | (Isomer A) |
| gef.: | 61,90 | 5,57 | 11,99 | (Isomer B) |

Beispiel 16**3-(Aminocarbonyl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester****A) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2-methoxy-6-methyl-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester**

Ein Gemisch aus 2,04 g (7,43 mMol) 2-[(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-methyl]-3-oxobutansäure-1-methyläthylester, 1,87 g (22,3 mMol) Natriumbicarbonat und 1,66 g (9,66 mMol) O-Methylisoharnstoff-hydrogensulfat in 7,5 ml Dimethylformamid wird 12 Stunden unter Argon als Schutzgas in einem Ölbad auf 65°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, mehrmals mit Wasser und sodann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 400 ml Kieselgel (Merck) mit 10% Äthylacetat in Dichlormethan chromatographiert. Es werden 0,6 g (24% d. Th.) der Titelverbindung als dunkler Feststoff erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 10% Äthylacetat in Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_f -Wert von 0,17.

B) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3,5-pyrimidindicarbonsäure-5-(1-methyläthyl)-3-(4-nitrophenyl)ester

Eine Lösung von 0,60 g (1,82 mMol) der Verbindung von Stufe A) und 0,88 ml (10,9 mMol) Pyridin in 10 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas tropfenweise mit einer Lösung von 4,0 mg (2,0 mMol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 10 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und danach eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Methanol aufgenommen und mit 2 ml 3 N Salzsäure versetzt. Nach 45minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch nahezu zur Trockne eingedampft, in einem Eisbad abgekühlt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt. Dieses Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es werden 0,63 g (74% d. Th. der Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 40% Aceton in Hexan liefert einen Hauptfleck mit einem R_f -Wert von 0,33.

C) 3-(Aminocarbonyl)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 0,63 g (1,35 mMol) der Verbindung von Stufe B) in 14 ml destilliertem Tetrahydrofuran wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mit 2,5 ml einer 0,7molaren Lösung von Ammoniak in Tetrahydrofuran (1,75 mMol) versetzt und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand an 150 ml Kieselgel (Merck) mit 40% Äthylacetat in Hexan chromatographiert. Es werden 109 mg eines gelben Schaums erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther/Dichlormethan werden 141 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung als freifließender gelber Feststoff vom F. 207 bis 208°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 4% Methanol in Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_f -Wert von 0,27.

Beispiel 17**1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[1-(1-methyläthyl)-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-(S)-1-methyl-2-[methyl-(phenyl-methyl)-amino]-äthylester-hydrochlorid****A) 1,4-Dihydro-2-methoxy-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-(S)-1-methyl-2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthylester**

Ein Gemisch von 7,4 g (18,8 mMol) 2-[(3-Nitrophenyl)-methyl]-3-oxobutansäure-(S)-1-methyl-2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthylester, 3,88 g (22,5 mMol) O-Methylisoharnstoff-hydrogensulfat und 7,89 g (94 mMol) Natriumbicarbonat in 19 ml Dimethylformamid wird 12 Stunden unter Argon als Schutzgas auf 65°C im Ölbad erhitzt. Danach wird das Gemisch zwischen Diäthyläther und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Dicke rotgefärbte Rückstand wird an Kieselgel (Merck) mit 5 bis 20%

Aceton in Dichlormethan chromatographiert. Es werden 3,77 g (44% d. Th.) der Titelverbindung als dickes dunkles Öl erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 20% Aceton in Dichlormethan liefert zwei Flecke mit einem R_F -Wert von 0,34 bzw. 0,47.

B) 3,4-Dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-3,5-pyrimidin-dicarbonsäure-5[(S)-1-methyl-2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-3-(4-nitrophenyl)-ester

Eine Lösung von 2,20 (4,87 mMol) der Verbindung von Stufe A) und 2,36 ml (29,2 mMol) Pyridin in 20 ml Dichlormethan wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas tropfenweise mit einer Lösung von 1,08 g (5,36 mMol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 20 ml Dichlormethan versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Eisbad 15 Minuten gerührt und sodann eingedampft. Der Rückstand wird nochmals mit Methanol eingedampft um restliches Pyridin zu entfernen. Danach wird der Rückstand in 50 ml Tetrahydrofuran und 28 ml Methanol aufgenommen und mit 5,0 ml 3 N Salzsäure versetzt. Nach 90minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in eiskalte gesättigte wäßrige Natriumbicarbonatlösung eingegossen. Das Gemisch wird nahezu zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es werden 2,38 g (83% d. Th.) der Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 10% Aceton in Dichlormethan liefert zwei Hauptflecke mit einem R_F -Wert von 0,25 bzw. 0,39.

C) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[1-(methyläthyl)-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure (S)-1-methyl-2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthylester-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 2,38 g (0,404 mMol) der Verbindung von Stufe B) und 0,34 ml (4,04 mMol) Isopropylamin in 8 ml Acetonitril wird 12 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon als Schutzgas gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, dreimal mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und sodann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 300 ml Kieselgel (Merck) mit 5% Aceton/Dichlormethan chromatographiert. Es werden 0,84 g eines gelben Schaums erhalten. Der Schaum wird in Diäthyläther aufgenommen und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther behandelt. Es werden 672 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung in Form von elektrostatischen gelben Kristallen vom F. 110 bis 130°C (Zers.) erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 10% Aceton in Dichlormethan liefert zwei Flecken mit einem R_F -Wert von 0,38 bzw. 0,46.

Beispiel 18

1,2,3,4-Tetrahydro-3-[[[(S)-2-äthoxy-2-oxo-1-(phenylmethyl)-äthyl]-amino]-carbonyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Ein Gemisch von 4,0 g (12,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 6,69 ml (48,0 mMol) Triäthylamin in 48 ml Acetonitril wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas tropfenweise mittels einer Spritze mit 12,0 ml einer 1,3molaren Lösung von Phosgen in Toluol (15,6 mMol) versetzt. Nach 1stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 3,31 g (14,4 mMol) L-Phenylalaninäthylester-hydrochlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit einer Mischung von 100 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Methanol verdünnt und mit 15 ml (45 mMol) 3 N Salzsäure versetzt. Anschließend wird das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, sodann in einem Eisbad abgekühlt und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt. Das erhaltene Gemisch wird teilweise eingedampft und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird an 600 ml Kieselgel (Merck) mit 5% Äthylacetat/Dichlormethan chromatographiert. Dieses Verfahren liefert 2,5 g eines Gemisches der beiden Isomeren sowie ein langsam wanderndes Isomer jeweils als gelber Schaum. Das langsam wandernde Isomer B wird aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 1,30 g gelblich/weiße Kristalle vom F. 132 bis 133°C erhalten. Die Mutterlauge wird mit dem Gemisch der beiden Isomeren vereinigt und aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden weitere 0,60 g langsam wanderndes Isomer als farblose Kristalle erhalten. Das Filtrat wird teilweise eingedampft. Es werden zwei Kristallausbeuten von 2,45 g und 1,39 g des rasch wandernden Isomers A erhalten. Diese beiden Kristallmengen werden vereinigt und umkristallisiert. Es werden 1,34 g (21% d. Th.) des rasch wandernden Isomers in Form heller elektrostatischer Nadeln vom F. 122 bis 124°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 10% Äthylacetat in Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,59. $[\alpha]_D = +165^\circ$ (1% Chloroform).

Die entsprechenden langsam wandernden Anteile an Isomer B werden vereinigt und umkristallisiert. Es werden 1,57 g (24% d. Th.) farblose, mäßig elektrostatische Nadeln vom F. 134 bis 135°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 10% Äthylacetat in Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,43 $[\alpha]_D = -155^\circ$ (1%, Chloroform).

| $C_{27}H_{30}N_4O_8$: | C | H | N | |
|------------------------|-------|------|-------|------------------|
| ber.: | 60,21 | 5,61 | 10,41 | |
| gef.: | 60,24 | 5,66 | 10,37 | (rasches Isomer) |
| | 60,17 | 5,60 | 10,34 | (langsam Isomer) |

Beispiel 19

1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[[2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 2,0 g (6,0 mMol) der Verbindung von Beispiel 2 A) und 1,25 ml (9,0 mMol) Triäthylamin in 18 ml Acetonitril wird in einem Eisbad unter Argon als Schutzgas mittels einer Spritze mit 6,0 ml (7,8 mMol) einer 1,3molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Nach 3stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 1,25 ml (9,0 mMol) Triäthylamin und 1,523 g (9,0 mMol) N-Benzyl-N-methylaminoäthylamin in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Argon als Schutzgas versetzt. Die Umsetzung wird 90 Minuten bei 0°C durchgeführt. Danach wird mit 24 ml Tetrahydrofuran und 24 ml Methanol verdünnt und das Gemisch wird mit 30 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird sodann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung versetzt. Das erhaltene Gemisch wird teilweise eingedampft und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 3,12 g eines gelben Schaums erhalten, der mit 2% Methanol in Dichlormethan chromatographiert wird. Das Produkt wird aus Diäthyläther/Isopropyläther umkristallisiert. Es werden 1,64 g (54% d. Th.) farblose Kristalle vom F. 133 bis 135°C erhalten. Die Dünnschichtchromatographie mit 2% Methanol in Dichlormethan liefert einen einzigen Fleck mit einem R_F -Wert von 0,17.

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{26}H_{31}N_5O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 61,28 | 6,13 | 13,74 |
| gef.: | 61,33 | 6,19 | 13,49 |

Beispiel 20**(-)-3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester****A) 3,4-Dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl)-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyrimidindicarbonsäure-5-(1-methyl-äthyl)-ester, 3-[1-[1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-5(S)-(methoxycarbonyl)-3(R)-pyrrolidinyl]-ester**

Eine Lösung von 1,4-Dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl)-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidindicarbonsäure-1-methyläthylester in 44 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff als Schutzgas mit 22 ml einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Toluol (1,3 Äquivalente) versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und sodann tropfenweise mit einer Lösung von 8,6 g (35,2 mMol) 1-[[1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-4-(trans-hydroxy)-L-prolinmethylester in 20 ml Pyridin versetzt. Nach 24stündigem Rühren bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschichtchromatographie in einem 1:2-Gemisch aus Äthylacetat und Hexan, das die Umsetzung unvollständig ist. Das Gemisch wird mit weiteren 5,4 g (22 mMol) der Prolinverbindung in 15 ml Pyridin versetzt und die Umsetzung weitere 24 Stunden durchgeführt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Äthylacetat verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit 50 ml gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit 50 ml Natriumdihydrogenphosphatlösung und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Schaum wird an 1000 g Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch aus Äthylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 9,3 g (58% d. Th.) der Titelverbindung als gelber Schaum erhalten.

B) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-3,5-pyrimidincarbonsäure-5-(1-methyläthyl)-ester, 3-[5(S)-methoxycarbonyl]-3(R)-pyrrolidinyl]-ester

9,3 g (12,8 mMol) der Verbindung von Stufe A) in 11 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff als Schutzgas in ein Gemisch aus 26 ml Trifluoressigsäure und 2,6 ml Anisol eingetropf. Das Gemisch wird 90 Minuten bei 0°C gerührt. Danach wird die Trifluoressigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Lösung wird mit 50 ml Wasser und zweimal mit 50 ml gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird in einem 80:20:1-Gemisch aus Äthylacetat, Hexan und Methanol aufgenommen, auf -78°C abgekühlt und mit 1 Äquivalent einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther versetzt. Der hellgelbe Feststoff wird abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 6,0 g (86 d. Th.) eines Gemisches der Diastereomeren erhalten. Die freie Base des Gemisches wird unmittelbar vor der chromatographischen Trennung durch Behandlung der Dichlormethanolösung mit Natronlauge und Absorption der organischen Phase an Celite in Freiheit gesetzt. Die Chromatographie an 1000 g Kieselgel und 60:40:1 Gemisch aus Äthylacetat, Hexan und Methanol und sodann mit einem 80:20:1-Gemisch der gleichen Lösungsmittel ermöglicht die Trennung in die beiden Isomeren A und B. Sämtliche Fraktionen werden mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther angesäuert. Ausbeute 2,01 g Isomer A (57% d. Th.); Ausbeute an Isomer B 2,04 g (58% d. Th.).

C) (-)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 2,01 g (3,7 mMol) des in Stufe B) erhaltenen Isomers A) in 4 ml Methanol wird mit einer Lösung von Natriummethoxid in Methanol (2 Äquivalente) versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird der pH-Wert mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther auf pH 2 eingestellt und danach das Gemisch auf -78°C abgekühlt. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert. Aus den Mutterlaugen werden drei weitere Kristallmengen gewonnen. Gesamtausbeute 1,0 g (79% d. Th.). $[\alpha]_D = -90,1^\circ$ (c = 1, DMSO).

D) (-)-1,4-Dihydro-2-[[[4-methoxyphenyl)-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

884 mg (2,6 mMol) der Verbindung von Stufe C) werden in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 393 μ l (1,1 Äquiv., 32,9 mMol) 4-Methoxybenzylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Bad entfernt und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch 16 Stunden auf 65°C erhitzt. Die Dünnschichtchromatographie mit einem 35:65-Gemisch aus Aceton und Hexan zeigt eine unvollständige Umsetzung. Deshalb werden nochmals 393 μ l 4-Methoxybenzylchlorid zugegeben. Nach 7stündiger Umsetzung bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diäthyläther verdünnt. Bei Abkühlen auf 0°C bildet sich ein weißer Feststoff, der abgesaugt, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet wird. Ausbeute: 636 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung als Hydrochlorid.

E) (-)-3,4-Dihydro-3-[[dimethylamino)-carbonyl]-2-[[[4-methoxyphenyl)-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Die freie Base der in Stufe D) erhaltenen Verbindung wird durch Waschen einer Dichlormethanolösung mit Natriumbicarbonat hergestellt. Die organische Phase wird betrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es wird ein grün gefärbter Schaum erhalten. 754 mg (1,66 mMol) des Schaumes werden in 8,3 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 1,2 ml (8,3 mMol, 5 Äquiv.) versetzt. Sodann wird das Gemisch bei 0°C mit 2,0 ml (2,66 mMol, 1,6 Äquiv.) einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Bad entfernt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 Minuten werden 1,66 ml (Überschuß) Dimethylamin zugegeben, und das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Äthylacetat verdünnt, zweimal mit 1 N Salzsäure und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 586 mg eines Öls. Das Öl wird an 40 g Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch an Äthylacetat und Hexan chromatographiert. Ausbeute 355 mg (41% d. Th.) reine Titelverbindung als Öl.

F) (-)-3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

eine Lösung der in Stufe E) erhaltenen Verbindung in 6,7 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0°C unter Stickstoff als Schutzgas mit 349 mg (2,0 mMol, 3 Äquiv.) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich eine Fällung. Das Gemisch wird mit 15 ml Äthylacetat verdünnt und zweimal mit 1 N Salzsäure sowie zweimal mit 1 N Natronlauge und danach mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet,

filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 390 mg eines Öls. Dieses Öl wird an 39 g Kieselgel mit einem 2:1-Gemisch aus Äthylacetat und Hexan chromatographiert. Es hinterbleibt ein Öl, das in Diäthyläther 48 Stunden stehengelassen und danach digeriert wird. Es werden 144 mg (55% d. Th.) weiße Kristalle vom F. 152 bis 153°C erhalten. $[\alpha]_D = -128,6^\circ$ (c = 1,2, Chloroform).

| $C_{18}H_{22}N_4O_6$; | C | H | N |
|------------------------|-------|------|-------|
| ber.: | 55,38 | 5,68 | 14,35 |
| gef.: | 55,41 | 5,68 | 14,17 |

Beispiel 21

(+)-3-[[Dimethylamino]-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

A) (+)-1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung von 2,04 g (3,7 mMol) des in Beispiel 20B) erhaltenen Isomers B in 18 ml Methanol wird mit 1,6 ml (7,5 mMol, 2 Äquiv.) Natriummethoxid in Methanol versetzt. Das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der pH-Wert mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther auf pH 2 eingestellt und das Gemisch 6 Stunden auf 0°C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert. Aus den Mutterlaugen werden weitere drei Kristallausbeuten gewonnen. Gesamtausbeute 1,12 g (89% d. Th.). $[\alpha]_D = +85^\circ$ (c = 0,5, Dimethylsulfoxid).

B) (+)-1,4-dihydro-2-[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

884 mg (2,6 mMol) der Verbindung von Stufe A) werden in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 393 μ l (32,9 mMol, 1,1 Äquiv.) 4-Methoxybenzylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Bad entfernt und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch 16 Stunden auf 65°C erhitzt. Die Dünnschichtchromatographie mit einem 35:65-Gemisch von Aceton und Hexan zeigte eine unvollständige Umsetzung. Deshalb werden weitere 176 μ l (0,5 Äquiv.) 4-Methoxybenzylchlorid zugegeben. Nach 7stündiger Umsetzung bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Diäthyläther verdünnt. Danach wird das Gemisch auf 0°C abgekühlt. Die entstandenen weißen Kristalle werden abgesaugt, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 493 mg (38% d. Th.) der Titelverbindung als Hydrochlorid.

C) (+)-3,4-Dihydro-3-[[dimethylamino]-carbonyl]-2-[[4-methoxyphenyl]-methyl]-thio]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester

Die freie Base der in Stufe B) erhaltenen Verbindung wird durch Waschen einer Dichlormethanolösung mit Natriumcarbonat hergestellt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein grüner Schaum. 431 mg (0,95 mMol) des Schaums werden in 4,8 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 4,75 mMol (5 Äquiv.) Triäthylamin versetzt. Sodann wird das Gemisch bei 0°C tropfenweise mit 662 μ l (1,5 mMol, 1,6 Äquiv.) einer 1,3 molaren Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Bad entfernt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 Minuten werden 0,95 ml (Überschuß) Dimethylamin zugegeben, und das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 50 ml Äthylacetat zugegeben, und die Lösung wird zweimal mit 1 N Salzsäure und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein Öl, das an 40 g Kieselgel mit einem 1:2-Gemisch aus Äthylacetat und Hexan chromatographiert wird. Ausbeute 431 mg (68% d. Th.) der reinen Titelverbindung als Öl.

D) (+)-3-[[Dimethylamino]-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyläthylester

Eine Lösung der in Stufe C) erhaltenen Verbindung in 8,2 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0°C unter Stickstoff als Schutzgas mit 424 mg (2,5 mMol, 3 Äquiv.) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich eine Fällung. Das Gemisch wird mit 15 ml Äthylacetat verdünnt und zweimal mit 1 N Salzsäure, zweimal mit 1 N Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 390 mg eines Öls. Das Öl wird an 39 g Kieselgel mit einem 2:1-Gemisch aus Äthylacetat und Hexan chromatographiert. Es werden 433 mg eines Öls erhalten. Das Öl wird in Diäthyläther 48 Stunden stehengelassen und danach digeriert. Es werden 254 mg (67% d. Th.) weiße Kristalle von F. 153 bis 155°C erhalten. $[\alpha]_D = +112,5^\circ$ (c = 1,1, Chloroform).

| $C_{18}H_{22}N_4O_6$; | C | H | N |
|------------------------|-------|------|-------|
| ber.: | 55,38 | 5,68 | 14,35 |
| gef.: | 55,32 | 5,76 | 14,00 |

Beispiel 22

3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester, (+)-Isomer

Eine Lösung von 1,7 g (3,65 mMol) des Isomers von Beispiel 14 in 10 ml Trifluoressigsäure werden 4 Stunden auf 75°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und mit Wasser, wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird die Äthylacetatlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein gelber Schaum, der aus einem Gemisch von Isopropyläther und Diäthyläther umkristallisiert wird. Ausbeute 1,12 g farbloser Feststoff. Nach Umkristallisation aus Isopropyläther/Dichlormethan werden 870 mg der reinen Titelverbindung vom F. 160 bis 161°C erhalten. $[\alpha]_D = +153^\circ$ (1%, Methanol).

| $C_{16}H_{18}N_4O_6$; | C | H | N |
|------------------------|-------|------|-------|
| ber.: | 53,03 | 5,01 | 15,47 |
| gef.: | 53,06 | 5,01 | 15,47 |

Beispiel 23**3-(Aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-methyläthylester, (-)-Isomer**

Eine Lösung von 60 mg (0,13 mMol) des Isomers A von Beispiel 14 in 10 ml Trifluoressigsäure wird 4 Stunden auf 75°C erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird die Äthylacetatlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein gelber Schaum, der aus Isopropyläther/Dichlormethan umkristallisiert wird. Ausbeute 27 mg der Titelverbindung vom F. 160 bis 161°C. $[\alpha]_D = -149^\circ$ (1%, Methanol).

| | | | |
|------------------------|-------|------|-------|
| $C_{16}H_{18}N_4O_6$; | C | H | N |
| ber.: | 53,03 | 5,01 | 15,47 |
| gef.: | 53,20 | 5,12 | 15,11 |

Weitere erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind:

- 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2-oxo-3-[[[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-(N-morpholinyl-carbonyl)-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäure-2-[(methyl)-(phenylmethyl)-amino]-äthylester,
- 4-(7-Benzofurazanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-3-[[[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-[2-(methylthio)-3-pyridinyl]-3-[[[(methyl)-[2-[(methyl)-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]]-amino]-carbonyl]-2-oxo-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester,
- 3-[[[(Cyclohexyl)-(methyl)-amino]-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]-5-pyrimidincarbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(phenyl)-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-(phenylmethyl)-4-piperidinylester,
- 4-(2-Chlor-3-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(1-methyläthyl)-amino]-carbonyl]-2-oxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-diphenylmethyl-4-piperidinylester,
- 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(Phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3-(1-piperidinylcarbonyl)-2-thioxo-5-pyrimidin-carbonsäure-1-methyl-äthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-[[[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-(N-morpholinylcarbonyl)-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-5-pyrimidin-carbonsäure-2-[(methyl)-(phenylmethyl)-amino]-äthylester,
- 4-(7-Benzofurazanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3-[[[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-2-thioxo-5-pyrimidin-carbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-[2-(methylthio)-3-pyridinyl]-3-[[[(methyl)-[2-[(methyl)-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]]-amino]-carbonyl]-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäureäthylester,
- 3-[[[(Cyclohexyl)-(methyl)-amino]-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-4-[2-(trifluormethyl)-phenyl]-5-pyrimidincarbonsäureäthylester,
- 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(phenyl)-amino]-carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-(phenylmethyl)-4-piperidinylester,
- 1-(2-Chlor-3-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-3-[[[(methyl)-(1-methyläthyl)-amino]-carbonyl]-2-thioxo-5-pyrimidincarbonsäure-1-diphenylmethyl-4-piperidinylester.