



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.²: C 07 D 239/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

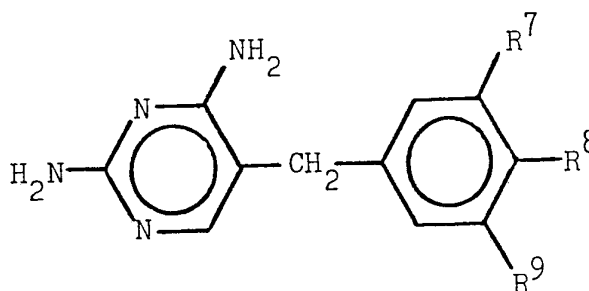
616 931

(21) Gesuchsnummer:	2793/79	(73) Inhaber:	The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)
(62) Teilgesuch von:	35/74		
(22) Anmeldungsdatum:	03.01.1974	(72) Erfinder:	John R. Hazlett, Greenville/NC (US) Elvin A. Holstius, Greenville/NC (US)
(30) Priorität(en):	05.01.1973 GB 690/73		
(24) Patent erteilt:	30.04.1980		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.04.1980	(74) Vertreter:	Brühwiler, Meier & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von als Potentiator für Sulfonamide dienenden 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen.

(57) Verbindungen der nebenstehenden Formel 10, worin R^7 , R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R^7 und R^8 zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, werden hergestellt, indem man ein entsprechendes Benzylpyrimidin, bei dem der Pyrimidinring entweder in 2- und 4-Stellung durch Halogen substituiert ist oder bei dem in einer der beiden genannten Stellungen ein Halogenatom und in der anderen eine Aminogruppe vorhanden ist, aminiert. Die Verbindungen sind in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalze als Potentiator für Sulfonamide bei der Herstellung von klaren wässrigen Lösungen von Sulfonamiden in einem medizinisch annehmbaren, wassermischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser bestimmt.

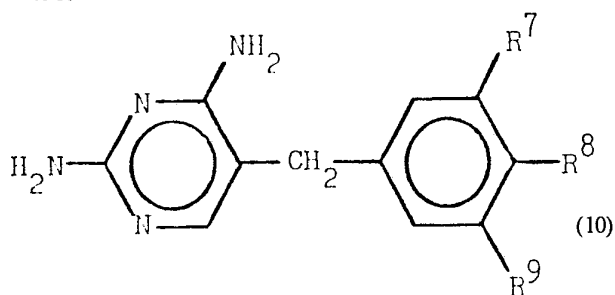
Die klaren wässrigen Lösungen eignen sich für Injektions- und Infusionszwecke und zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit und Stabilität aus. Sie können z.B. direkt in die Venen injiziert werden, ohne Gerinnselbildungen oder Gewebeschäden hervorzurufen.



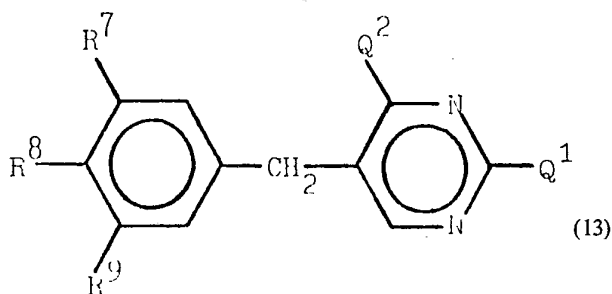
(10),

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 10



worin R⁷, R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁷ und R⁸ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalze als Potentiator für Sulfonamide bei der Herstellung von klaren wässrigen Lösungen von Sulfonamiden in einem medizinisch annehmbaren, wassermischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser bestimmt sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 13



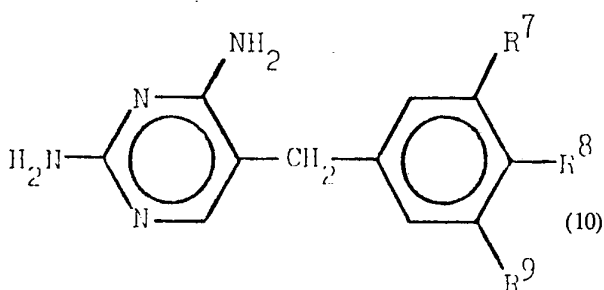
worin entweder Q¹ und Q² beide Halogen oder eines der Symbole Q¹ und Q² Halogen und das andere eine Aminogruppe bedeuten, aminiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 10, worin R⁷ und R⁸ zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, herstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel 10 durch Zugabe einer pharmazeutisch annehmbaren Säure bis zu einem pH-Wert von 2 bis 7, vorzugsweise von 4,5 bis 5,5, in ein wasserlösliches pharmazeutisch annehmbares Monosäureadditionssalz überführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das Citrat herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 10



worin R⁷, R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R⁷ und R⁸ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalze als Potentiator für Sulfonamide bei der Herstellung von klaren wässrigen Lösungen von Sulfonamiden in einem medizinisch annehmbaren, wassermischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser bestimmt sind.

Die Herstellung von oral, insbesondere in Form von Tabletten, verabreichbaren 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen ist z.B. aus der US-PS 2 658 897 bekannt.

Die unter Verwendung dieser erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen erhaltenen klaren Lösungen eignen sich sowohl für die orale als auch für die parenterale Applikation.

Bisher wurden zur Injektion bestimmte wässrige Zubereitungen, welche neben einem Sulfonamid einen Sulfonamid-Potentiator, beispielsweise ein substituiertes 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidin, enthielten, unter Verwendung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Sulfonamids entweder mit dem Sulfonamid-Potentiator in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel in Lösung oder zusammen mit dem Sulfonamid-Potentiator in Form von Teilchen als Dispersion hergestellt. In beiden Fällen liegt der pH-Wert der Zubereitung im stark basischen Bereich.

Es hat sich gezeigt, dass bei Verschiebung des pH-Wertes zum schwächer basischen Bereich, d.h. wenn sich der pH-Wert dem neutralen Bereich nähert, sich in den oben genannten Lösungen unlösliche Komplexe des Sulfonamids und des Sulfonamid-Potentiators, beispielsweise unlösliche Komplexe des Sulfamethoxazols und des Trimethoprimis, bilden können. Die Bildung dieser Komplexe macht diese Zubereitungen für Injektionszwecke ungeeignet.

Obgleich die oben erwähnten Injektionszubereitungen im allgemeinen brauchbar sind, unterliegt ihre Verwendung gewissen Einschränkungen, da durch ihren hohen pH-Wert an der Injektionsstelle Gewebeschäden hervorgerufen werden können. Auch kann zuweilen eine Hämolyse auftreten, welche die Bildung von Blutgerinnseln an anderen Stellen in den Venen hervorrufen kann. Darüber hinaus kann die Komplexbildung noch schneller erfolgen, wenn die Zubereitungen zu schwach sauren oder neutralen Lösungen für die intravenöse Injektion oder zu Tropflösungen hinzugefügt werden, z.B. zu Kochsalz- oder Dextroselösungen.

Die bekannten, in Form von Dispersionen vorliegenden Zubereitungen sind aufgrund ihres teilchenförmigen Charakters selbstverständlich in keiner Weise für eine intravenöse Injektion geeignet.

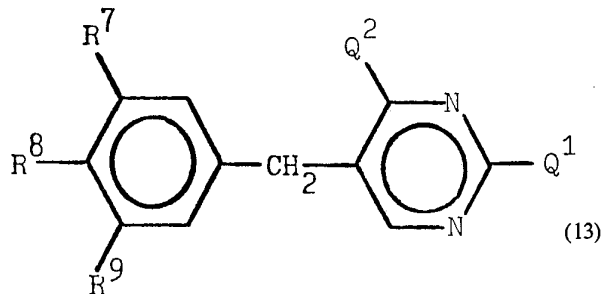
Tropf- und Infusionslösungen zur intravenösen Applikation weisen für gewöhnlich einen pH-Wert im neutralen bis schwach sauren Bereich auf, wie beispielsweise physiologische Kochsalzlösungen. Wird nun zu einer derartigen Lösung eine der gebräuchlichen injizierbaren Lösungen hinzugefügt, so kommt es noch vor Beendigung der Infusion, die allgemein während 8 bis 24 Stunden durchgeführt wird, zur Bildung unlöslicher Komplexe.

Es hat sich ausserdem gezeigt, dass die Sterilisation von Injektionszubereitungen mit basischem pH-Wert bei 121°C in einem Autoklaven während 20 Minuten, eine bevorzugte Sterilisationsmethode, eine Oxydation des Sulfonamids, beispielsweise des Sulfamethoxazols, bewirkt, wobei eine gelbliche Verfärbung der Zubereitung eintritt. Dies hätte zur Folge, dass die Injektionszubereitung nicht als pharmazeutisches Produkt angenommen werden könnte.

Es bestand deshalb eine starke Nachfrage nach einer neuen injizierbaren Lösung, die frei von den Nachteilen der bekannten Lösungen ist und die nicht den erwähnten Beschränkungen unterliegt.

Die mit Hilfe der erfindungsgemäss hergestellten, in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalze als Potentiator dienenden Verbindungen hergestellten klaren Lösungen unterscheiden sich in befriedigender Weise von den bekannten Lösungen und unterliegen nicht den zuvor erwähnten Beschränkungen. Sie können direkt in die Venen injiziert werden (langsam), ohne Gerinnselbildungen oder Gewebeschäden zu verursachen. Darüber hinaus sind diese Lösungen mit sauren für die intravenöse Infusion bestimmten Lösungen, wie beispielsweise physiologische Kochsalzlösung, Ringer-Lösung oder Dextroselösung, verträglich, so dass auch über grössere Zeitabschnitte kein Niederschlag entsteht, sofern ein genügend grosses Volumen Lösung vorliegt. Die Lösungen können auch oral (unverdünnt) oder mit anderen Flüssigkeiten vermischt, verabreicht werden, was bei den bisher bekannten stark basischen Lösungen nicht der Fall war. Der oralen Verabreichung der bekannten, stark basischen Zubereitungen stand, abgesehen von Erwägungen der pharmazeutischen Verträglichkeit, vor allem im Wege, dass bei ihnen die Gefahr, Gewebeschäden im Verdauungstrakt hervorzurufen, bestand.

Die Herstellung der in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalze als Potentiator für Sulfonamide bei der Herstellung von klaren wässrigen Lösungen von Sulfonamiden bestimmten Verbindungen erfolgt erfindungsgemäss, indem man eine Verbindung der Formel 13



worin entweder Q¹ und Q² beide Halogen oder eines der Symbole Q¹ und Q² Halogen und das andere eine Aminogruppe bedeuten, aminiert.

So erhaltene Verbindungen der Formel 10 werden anschliessend zweckmässigerweise durch Zugabe einer pharmazeutisch annehmbaren Säure bis zu einem pH-Wert von 2 bis 7, vorzugsweise von 4,5 bis 5,5, in ein pharmazeutisch annehmbares Monosäureadditionssalz, vorzugsweise das Citrat, übergeführt.

Als Monosäureadditionssalze werden diejenigen Salze bezeichnet, welche aus einem Sulfonamid-Potentiator mit einem Proton und einem Anion einer pharmazeutisch annehmbaren Säure bestehen. Der pH-Wert der Lösung und die pK_a-Werte der Säure und des Sulfonamid-Potentiators bestimmen die jeweiligen Ionisierungszustände.

Werden die mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens erhaltenen Verbindungen der Formel 10 zur Herstellung klarer wässriger Lösungen für die orale oder parenterale Applikation verwendet, so werden sie zweckmässigerweise mit dem Sulfonamid, einem pharmazeutisch annehmbaren, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, einer entsprechenden Menge einer salzbildenden pharmazeutisch annehmbaren Säure vermischt, worauf der pH-Wert der erhaltenen Lösung auf einen Bereich von 2 bis 7 eingestellt wird.

Zweckmässigerweise enthalten derartige Lösungen eine chemotherapeutisch wirksame Menge eines Sulfonamids mit antibakterieller oder anderer antimikrobieller Wirksamkeit in einem pharmazeutisch annehmbaren, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel und eine, eine wirksame Potenzierung des Sulfonamids bewirkende Menge eines wasserlösli-

chen pharmazeutisch annehmbaren Monosäureadditionssalzes einer Verbindung der Formel 10 in Wasser.

Die Menge der zugegebenen Säure wird zweckmässigerweise so bemessen, dass der pH-Wert der Lösung im sauren Bereich gehalten wird, um die Bildung eines unlöslichen Komplexes aus Sulfonamid und Sulfonamid-Potentiator nach oder während der Herstellung der Lösung zu vermeiden.

Bekanntlich findet bei gleichzeitiger Verwendung von Sulfonamiden und bestimmten 2,6-Diamino-5-benzylpyrimidinen eine wechselseitige Verstärkung der chemotherapeutischen, insbesondere der antibakteriellen Wirksamkeit statt. Dessen ungeachtet werden im vorliegenden Fall die 2,6-Diamino-5-benzylpyrimidine als Sulfonamid-Potentioren bezeichnet.

Als Sulfonamid-Potentioren bevorzugte Pyrimidine sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise in den GB-PS 715 813, 734 801, 875 562, 920 412, 957 797, 1 128 234, 1 133 766, 1 142 654, 1 223 881, 1 223 882, 1 261 455, 684 759, 774 094, 774 095, 913 710, 970 583, 1 084 103, 1 088 102, 1 129 084, den US-PS 2 926 166 und 3 021 332, der ZA-PS 65/5618 und der DE-PS 2 258 238 sowie den BE-PS 782 153, 782 154, 774 281 und 789 904 beschrieben.

Zu den bevorzugten, mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens hergestellten, Verbindungen der Formel 10 zählt insbesondere das Trimethoprim [2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin].

Von den Verbindungen der Formel 10 und insbesondere von Trimethoprim weiss man, dass sie besonders grosse therapeutische Wirksamkeit besitzen und die Sulfonamide in der oben beschriebenen Weise potenzieren können.

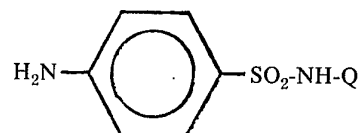
Als zur Herstellung der Monosäureadditionssalze geeignete Säuren kommen beispielsweise Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäure, sowie pharmazeutisch annehmbare organische Säuren, wie Carbonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 20, insbesondere 1 bis 10, Kohlenstoffatomen, wie Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Embonsäure, Salicylsäure, Glutaminsäure, Glutarsäure, Naphthoesäure, Essigsäure, Äthylendiamintetraessigsäure oder Methansulfonsäure, in Betracht.

Wichtig ist dabei, dass die verwendeten Säuren einen niedrigeren pK_a-Wert besitzen als das verwendete Sulfonamid. Als besonders bevorzugte Säure ist die Zitronensäure zu nennen.

Es wird angenommen, dass in den beschriebenen Monosäureadditionssalzen die Säure an das Stickstoffatom in 1-Stellung des Pyrimidinanteils gebunden ist.

Als Beispiele für geeignete Sulfonamide sind die in Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1970, Seiten 1195 bis 1206 beschriebenen Verbindungen zu nennen.

Bevorzugte Sulfonamide entsprechen der Formel



worin Q eine substituierte oder unsubstituierte Pyrimidin-2-yl- oder Pyrimidin-4-yl-Gruppe oder eine substituierte Isoxazolylgruppe bedeutet.

Als bevorzugte Beispiele sind zu nennen:

Sulfadimethoxin [6-(4-Aminobenzol-sulfonamid)-2,4-dimethoxypyrimidin], Sulfadiazin [2-(Aminobenzol-sulfonamid)pyrimidin], Sulfadoxin [4-(4-Aminobenzolsulfonamid)-5,6-dimethoxypyrimidin], Sulfadimethoxin [4-(4-Aminobenzolsulfonamid)-2,6-dimethoxypyrimidin], Sulfamethoxazol [3-(4-Aminobenzolsulfonamid)-5-methylisoxazol], Sulfachin-

oxalin [2-Sulfonamido-chinoxalin], Sulfadimidin [2-(4-Aminobenzolsulfonamido)-4,6-dimethylpyrimidin], Sulfafurazol [5-(4-Aminobenzolsulfonamid)-3,4-dimethylisoxazol] und Sulfacetamid [N-Sulfanilylacetamid].

Geeignete pharmazeutisch annehmbare Lösungsmittel sind beispielsweise polare Lösungsmittel, wie z.B. das N,N-Dimethylacetamid, die Polyäthylenglykole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von ungefähr 190 bis 7500 und welche 2 bis 159 Äthylenglykolmonomereinheiten ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) enthalten, das 1,2-Propylenglykol, Glycerin, Hexamethylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Äthanol, Diäthylacetamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, Di-1,2-propylenglykol, Glycerin, Formal, Polyäthylenglykoläther des Tetrahydrofurfurylalkohols und das Diäthylenglykol.

Zur Erzielung eines günstigen therapeutischen Effekts empfiehlt es sich, das Gewichtsverhältnis Sulfonamid : Sulfonamid-Potentiator auf einen Wert von etwa 5 : 1 einzustellen. Es sind jedoch auch Gewichtsverhältnisse im Bereich von 10 : 1 bis 0,1 : 1 und in Einzelfällen von 20 : 1 bis 0,1 : 1 möglich.

Für die parenterale oder orale Applikation bestimmte Lösungen enthalten im allgemeinen 15 bis 60, vorzugsweise 10 bis 50, insbesondere 20 bis 40, Vol./Vol.-% Wasser und 30 bis 90, vorzugsweise 40 bis 80, insbesondere 50 bis 70, Vol./Vol.-% organisches Lösungsmittel. Falls nichts anderes vermerkt ist, bedeuten im vorliegenden Text alle Prozentangaben Gew./Vol.-%.

Die Lösungen enthalten ausserdem 1 bis ungefähr 40, vorzugsweise 10 bis 30, % Sulfonamid und 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 5, % Sulfonamid-Potentiator, hergestellt nach dem erfindungsgemässen Verfahren berechnet als Base.

Der pH-Wert der Lösungen liegt bei 2 bis 7, beispielsweise von 2 bis 6, vorzugsweise von 4 bis 6.

Für erfindungsgemäss hergestellte, Trimethoprim und Sulfamethoxazol enthaltende, Zubereitungen empfiehlt sich ein pH-Bereich von 4,5 bis 5,5. Zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes in diesem Bereich werden vorzugsweise 0,5 bis 3,5% einer pharmazeutisch annehmbaren Säure zugegeben.

Daneben können die Lösungen noch Konservierungsmittel, Stabilisatoren oder lokalanästhetisch wirkende Substanzen enthalten.

Die Dosierung hängt von der Art und Schwere der Infektion und dem Zustand des zu behandelnden Individuums ab. Allgemein können bis zu 200 mg Sulfonamid pro kg Körpergewicht und bis zu 150 mg Sulfonamid-Potentiator (berechnet als Base) pro kg Körpergewicht in mehreren Gaben verabfolgt werden. Die beschriebenen Lösungen eignen sich primär besonders zur parenteralen Darreichung, sie können jedoch, wie bereits erwähnt, oral verabreicht werden.

Das nachfolgende Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel

a) 2-Amino-4-chlor-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin
30 g 2-Amino-4-hydroxy-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin werden in 320 ml Phosphoroxychlorid suspendiert und das Gemisch wird bis zu vollständigem Lösen und noch weitere drei Stunden lang (zusammen vier Stunden) am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird das Phosphoroxychlorid im Vakuum entfernt und der zurückbleibende Sirup auf 500 g zerkleinertes Eis gegossen. Von Zeit zu Zeit erfolgt die Zugabe von kleinen Mengen Ammoniumhydroxyd, um eine neutrale oder schwach alkalische Reaktion aufrecht zu erhalten. Als Produkt erhält man die Titelverbindung, welche durch Zentrifugieren gewonnen wird.

b) 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin
Das Produkt aus a) wird in 650 ml äthanolischem Ammoniak (bei 0°C gesättigt) suspendiert. Dieses Gemisch wird in einem abgeschlossenen System etwa drei Stunden lang auf 175°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch im Dampfbad eingetrocknet, der Rückstand in Wasser suspendiert (700 ml) und durch Zugabe von 20 ml Eisessig angesäuert. Die Lösung wird aufgekocht, mit Kohle behandelt und filtriert. Nach dem Abkühlen auf etwa Zimmertemperatur wird die Lösung durch Zugabe von konzentrierter Natriumhydroxydlösung stark alkalisch gemacht. Der aus 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin bestehende Niederschlag wird nach zwei Stunden gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Wasser beträgt sein Schmelzpunkt 199°C.

Ultraviolettes Absorptionsspektrum:
pH = 1, $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 5900$
pH = 11, $\lambda_{\text{max}} = 287 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 7750$