



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 664 961 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 239/49  
C 07 D 239/55  
C 07 D 239/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑮① Gesuchsnummer: 4396/86

⑮② Teilgesuch von: 6481/82

⑮② Anmeldungsdatum: 08.11.1982

⑮③ Priorität(en): 09.11.1981 US 319643

⑮④ Patent erteilt: 15.04.1988

⑮⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.04.1988

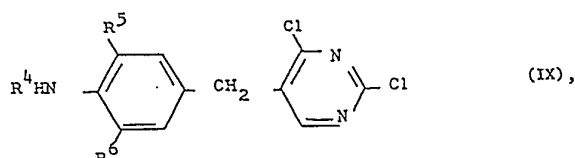
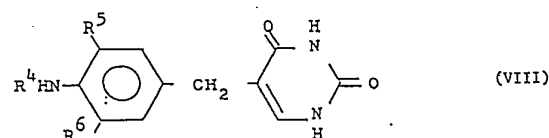
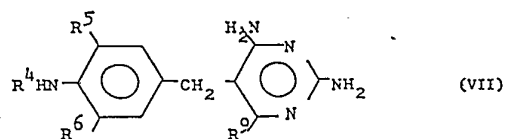
⑮⑦ Inhaber:  
The Wellcome Foundation Limited,  
Beckenham/Kent (GB)

⑮⑦ Erfinder:  
Swaringen, Roy Archibald, jun., Durham/NC  
(US)  
Eaddy, John Fred, III, Chapel Hill/NC (US)  
Henderson, Thomas Ranney, Raleigh/NC (US)

⑮⑦ Vertreter:  
Andrew Kerr, Patentanwalt, Arlesheim

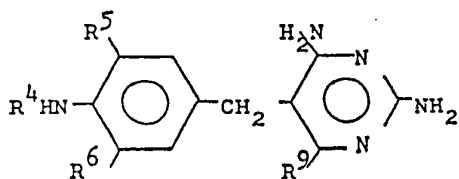
⑮④ Zwischenprodukte für die Synthese von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen.

⑮⑦ Neue Zwischenprodukte der Formeln VII, VIII und IX für Verfahren zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino- und 4-niederalkylamino-3,5-di-substituiertes-Benzyl)-pyrimidinen. In den Formeln haben die Symbole die in den Patentansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen.



## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Zwischenprodukte der Formel VII

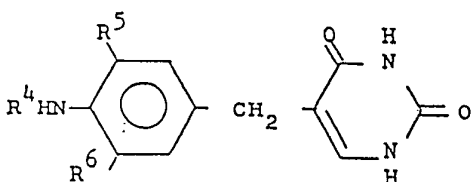


(VII)

worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und je Halogen,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy und  
R<sup>9</sup> Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio oder Mercapto bedeuten  
und deren Säureadditionssalze.

## 2. Zwischenprodukte der Formel VIII

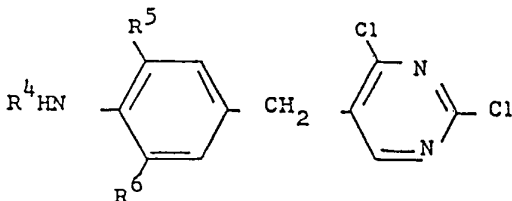


(VIII)

worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und je Halogen,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy bedeuten, sowie deren Säuread-  
ditionssalze.

## 3. Zwischenprodukte der Formel IX



(IX)

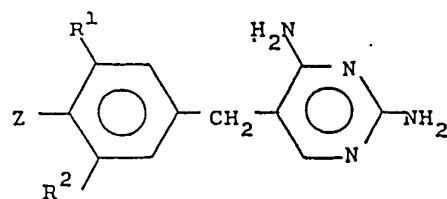
worin

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und je Halogen,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy bedeuten, sowie deren Säuread-  
ditionssalze.

## BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Zwischenprodukte zur Verwendung in Verfahren zur Herstellung einer Gruppe von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen.

Die deutsche Patentanmeldung Nr. 2 443 682 offenbart unter anderem Verbindungen der Formel I

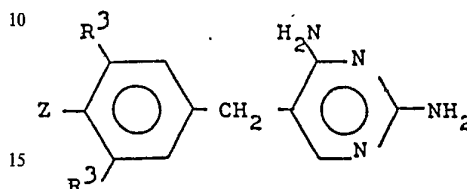


und deren Salze, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und je C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>2-3</sub>-Alkenyl oder C<sub>2-3</sub>-

Alkenyloxy und Z Amino oder alkylsubstituiertes Amino bedeuten.

Diesen Verbindungen wird antibakterielle Aktivität zugeschrieben und für 2,4-Diamino-5(4-amino-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin wurde nachträglich gefunden, dass es gute diuretische Aktivität besitzt.

Die deutsche Patentanmeldung Nr. 2 634 358 offenbart unter anderem Verbindungen der Formel II



(II)

und deren Salze, worin

R<sup>3</sup> ein Halogenatom und

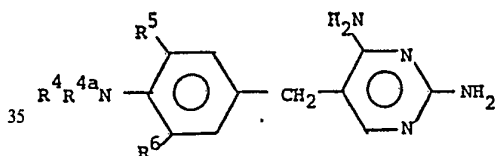
Z Amino oder alkylsubstituiertes Amino bedeutet.

Diesen Verbindungen wurde ebenfalls antibakterielle Aktivität zugeschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit neue Verbindungen der Formel VII, VIII und IX wie in den beiliegenden Patentansprüchen definiert.

Diese Zwischenprodukte sind verwendbar in den Verfahren der verwandten Patent Nr. 658 246 beschrieben.

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III

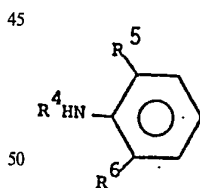


(III),

oder deren Salze, worin

R<sup>4</sup> und R<sup>4a</sup> gleich oder verschieden sind und je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>5</sup> Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy und  
R<sup>6</sup> Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy bedeuten; um-  
schliesst die Reaktion einer Verbindung der Formel IV



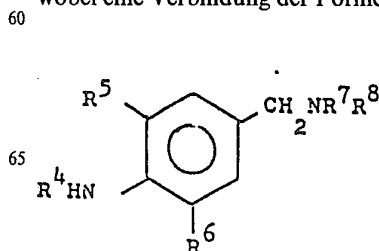
(IV)

worin

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie oben definiert sind mit

(i) 2,4-Diamino-5-hydroxymethyl-pyrimidin oder einem entsprechenden C<sub>1-4</sub>-Äther,

(ii) Formaldehyd und einem sekundären Amin R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH,  
wobei eine Verbindung der Formel V



(V)

*Beispiel 3**Herstellung von 2,6-Diisopropyl-4-(N,N-Dimethylamino-methyl)anilin*

Eine Lösung von 2,6-Diisopropylanilin (35,45 g, 0,20 Mol), 37%igem wässrigem Formaldehyd (16,2 ml, 0,20 Mol), N,N-Dimethylamin (9,02 g, 0,20 Mol), Essigsäure (6,00 g, 0,10 Mol) und Äthanol (25 ml) wurde unter ähnlichen Bedingungen wie im Beispiel 1 zur Reaktion gebracht.

Die Titelverbindung (12,05 g, 26%) wurde durch Vakuumdestillation (112 °C bis 120 °C, 0,2 mm) isoliert.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, 12, CH<sub>3</sub>), 2,20 (s, 6, NMe<sub>2</sub>), 2,95 (m, 2, CH), 3,35 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>), 3,70 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 7,0 (s, 2, ArH).

*Beispiel 4**Herstellung von 2,6-Diisopropyl-4-morpholinomethylanilin*

Eine Lösung von 2,6-Diisopropylanilin (35,45 g, 0,20 Mol), 37%igem wässrigem Formaldehyd (16,2 ml, 0,20 Mol), Morpholin (17,42 g, 0,20 Mol), Essigsäure (6,00 g, 0,10 Mol), und Äthanol (25 ml) wurden unter ähnlichen Bedingungen wie in Beispiel 1 zur Reaktion gebracht. Nach dem Konzentrieren am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Diäthyläther gelöst und mit wässrigem Natrium-bicarbonat und Wasser gewaschen. Nach der Trocknung der Ätherlösung wurde eine Lösung von Chlorwasserstoff (0,20 Mol) in Äthanol zugegeben. Eine Filtration und Trocknung ergab das Hydrochloridsalz der Titelverbindung (47,58 g, 76,0%). Das Salz (20,0 g, 0,6 Mol) wurde in Aceton gelöst und mit festem Kaliumbicarbonat behandelt. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung erhalten (16,27 g, 92,2%).

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>: berechnet: C 73,87; H 10,21; N 10,13  
gefunden: C 74,04; H 10,31; N 10,17

*Beispiel 5**Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino-3,5-diisopropylbenzyl)-6-methylthiopyrimidin*

Zu 2,4-Diamino-6-methylthiopyrimidin (1,56 g, 10,0 mMol) in Äthylenglykol (50 ml) wurde bei 114 °C eine Lösung von V (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>=Morpholino, 3,32 g, 12,0 mMol) in Äthylenglykol (25 ml) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,19 g, 1,0 mMol) hinzugegeben. Die Temperatur wurde während 3 1/4 Stunden zwischen 125 °C und 140 °C gehalten, dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und 3N Salzsäure (20 ml) zum Rückstand gegeben. Das rohe Hydrochloridsalz der Titelverbindung (3,44 g, 90,0%) wurde in Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und eingedampft, bis die Kristallisation einsetzte. Die Aufschlammung wurde mit Isopropanol verdünnt, filtriert und getrocknet, wobei das gereinigte Hydrochloridsalz der Titelverbindung erhalten wurde (2,58 g, 68%).

Die Titelverbindung wurde erhalten durch Zugabe von konzentriertem Ammoniumhydroxyd (6 ml) zu einer wässrigen Lösung des Hydrochloridsalzes (1,67 g, 4,37 mMol). Eine Filtration und Trocknung ergab die Titelverbindung (1,38 g, 91,4%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (d, 12, CH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3, SCH<sub>3</sub>), 3,0 (m, 2, CH), 3,6 (breit s, 2, ArNH<sub>2</sub>), 3,35 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>), 4,7 (breit s, 4, NH<sub>2</sub>), 7,0 (s, 2, ArH).

In ähnlicher Weise wurde VI (R<sup>9</sup>=SCH<sub>3</sub>, 1,56 g, 10,0 mMol) mit V (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>=Piperidino, 3,29 g, 12,0 mMol) umgesetzt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (1,41 g, 41%).

Ebenso wurde unter ähnlichen Bedingungen VI (R<sup>9</sup>=SCH<sub>3</sub>, 1,56 g, 10,0 mMol) mit V (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>,

R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=CH<sub>3</sub>, 2,81 g, 12,0 mMol) umgesetzt, wobei die Titelverbindung (0,97 g, 28,4%) entstand.

*Beispiel 6**Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino-3,5-diisopropylbenzyl)pyrimidin*

Eine Lösung von VII (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>=SCH<sub>3</sub>, 0,50 g, 1,45 mMol) in Methylcellosolve (10 ml) und Wasser (0,5 ml) wurde während 6 Stunden mit T-1 Raney-Nickel (3 g) unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft, und der Rückstand wurde mit heissem Hexan zerrieben, wobei die Titelverbindung entstand (0,36 g, 84%), Schmelzpunkt 177 °C bis 180 °C.

*Beispiel 7**Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino-3,5-diisopropylbenzyl)-6-hydroxypyrimidin*

Eine Lösung von VI · H<sub>2</sub>O (R<sup>9</sup>=OH, 1,44 g, 10,0 mMol), V (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>=Morpholino, 3,32 g, 12,0 mMol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,19 g, 1,0 mMol) in Äthylenglykol (75 ml) wurde während 4 1/2 Stunden bei 133 °C bis 138 °C gehalten. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abdestilliert und 3N Salzsäure (20 ml) wurde zum Rückstand gegeben. Das resultierende Hydrochloridsalz wurde isoliert, in Wasser gelöst und durch Zugabe von konzentriertem Ammoniumhydroxyd neutralisiert, wobei die Titelverbindung entstand (2,36 g, 74,9%). Die Titelverbindung wurde durch Umkristallisierung aus Äthanol gereinigt (1,44 g, 45,7%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (d, 6, CH<sub>3</sub>), 2,90 (m, 2, CH), 3,30 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>), 4,15 (breit s, 2, ArNH<sub>2</sub>), 5,45 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 4,15 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 6,80 (s, 2, ArH), 9,90 (s, 1, OH).

Die Titelverbindung kann durch nachfolgende Reaktion

mit Methansulfonsäurechlorid zu VII (R<sup>9</sup>=OSO<sub>2</sub>Me), gefolgt von katalytischer Hydrierung mit Palladium zur Verbindung VII (R<sup>9</sup>=H) überführt werden, wie z.B. im britischen Patent Nr. 1 542 804.

*Beispiel 8**Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino-3,5-diisopropylbenzyl)pyrimidin*

Eine Lösung von VI (R<sup>9</sup>=H, 1,10 g, 10,0 mMol), V (R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CHMe<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>=Morpholino, 3,32 g, 12,0 mMol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,19 g, 1,0 mMol) in Äthylenglykol (50 ml) wurde während 5 1/2 Stunden auf 150 °C bis 160 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abdestilliert und 3N Salzsäure (20 ml) wurde zum Rückstand gegeben. Die resultierende Lösung wurde mit Methylenchlorid gewaschen und zu einem Öl eingedampft, das beim Stehenlassen kristallisierte. Die Kristalle wurden mit Isopropanol zerrieben, filtriert und getrocknet, wobei das Hydrochloridsalz der Titelverbindung (1,51 g, 45%) erhalten wurde, das aus Äthanol umkristallisiert wurde (1,04 g, 68,9%).

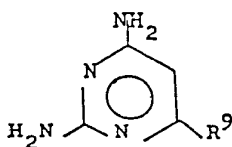
Die Zugabe von 3N Natriumhydroxyd zur wässrigen Lösung des Hydrochloridsalzes (0,74 g, 2,20 mMol) ergab die Titelverbindung (0,50 g, 76%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15 (d, 12, CH<sub>3</sub>), 2,95 (m, 2, CH), 3,50 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>), 4,50 (breit s, 2, ArNH<sub>2</sub>), 6,15 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 6,55 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 6,80 (s, 2, ArH), 7,40 (s, 1, Pyrimidin 5-H). Schmelzpunkt 179 °C bis 182 °C.

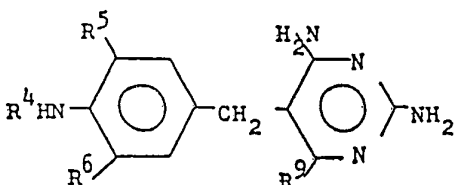
*Beispiel 9**Herstellung von 5-Dimethylaminomethyluracil-hydrochlorid*

Uracil (56,05 g, 0,50 Mol) wurde mit Dimethylamino-hydrochlorid (81,55 g, 1,0 Mol) und 37%igem wässrigem Formaldehyd (61 ml, 1,0 Mol) in Wasser (100 ml) während 2

entsteht, die dann mit einer Verbindung der Formel VI



reagiert, wobei eine Verbindung der Formel VII



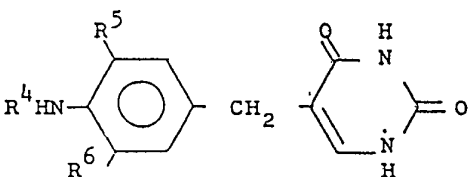
entsteht, gefolgt von reduktiver Entfernung der Gruppe

R<sup>9</sup>, wenn R<sup>9</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, worin

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben beschriebene Bedeutung haben,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> beide C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NH Morpholin oder Piperidin und R<sup>9</sup> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio oder Mercapto bedeuten, oder

(iii) 5-Dimethylaminomethyl-uracil, gefolgt von aufeinanderfolgender Alkylierung der Aminogruppe (wenn erwünscht), Halogenierung und Aminierung des resultierenden Uracilderivates der Formel VIII



und anschliessend in jeder der Varianten (i), (ii) oder (iii) gegebenenfalls die Alkylierung einer Verbindung der Formel III, worin R<sup>4a</sup> Wasserstoff bedeutet, zu einer Verbindung der Formel III, worin R<sup>4a</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet.

Dieses Verfahren ist besonders geeignet zur Herstellung jener Verbindungen, worin R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet. Geeignete Reste R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind gleich und bedeuten je Methoxy, Chlor oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl.

Variante (i) des Verfahrens wird zweckmässig in einem Lösungsmittel durchgeführt, das beide Reaktanden zu lösen vermag; besonders geeignet sind polare, nicht phenolische Lösungsmittel, bei einer nicht extremen Temperatur, z.B. zwischen 25 °C und 175 °C, und besonders bevorzugt zwischen 50 °C und 150 °C. Die Reaktion wird bevorzugt in Anwesenheit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoff oder Salzsäure (hydrochloric acid) oder Essig-, Methansulfon- oder p-Toluolsulfonsäure, durchgeführt. Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel ist Essigsäure.

Die Herstellung der Verbindung der Formel V in Variante (ii) des Verfahrens wird im allgemeinen unter den Bedingungen durchgeführt, wie sie für die Herstellung von Mannich-Basen von Miocque und Vierfond (Bull. Soc. Chem. France, 1970, 1896) beschrieben sind. Die Reaktion wird zweckmässig in Gegenwart von 0,5 Mol einer Säure, wie z.B. Essigsäure, pro Mol jedes der anderen Bestandteile durchgeführt. Die Verbindung der Formel VI wird dann mit einem kleinen Überschuss an Verbindung der Formel V in Anwesenheit einer Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt. Die

Reaktion wird normalerweise nicht bei erhöhter Temperatur, zweckmässig zwischen 100 °C und 200 °C in einem Lösungsmittel mit einem zweckmässig hohen Siedepunkt, z.B. in einem Glykol, wie Äthylenglykol, durchgeführt. Die Entschwefelung wird geeigneterweise durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Übergangsmetall-Katalysators durchgeführt, wobei Raney-Nickel besonders geeignet für dieses Verfahren ist. Diese Reaktion wird normalerweise in einem polaren Lösungsmittel, z.B. in einem C<sub>1-4</sub>-Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, durchgeführt.

Nach Variante (iii) wird die Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit 5-Dimethylaminomethyluracil normalerweise in einem inerten, hochsiedenden polaren Lösungsmittel, z.B. einem hochsiedenden C<sub>2-6</sub>-Alkanol, wie Äthylenglykol, zwischen 100 °C und 200 °C, z.B. zwischen 130 °C und 160 °C, durchgeführt. Die Reaktion wird normalerweise unter sauren Bedingungen, z.B. in Anwesenheit von Chlorwasserstoff oder Salzsäure, durchgeführt. Die Halogenierung der Verbindung der Formel VIII und die folgende Aminierung kann zweckmässig mit Verfahren durchgeführt werden, die dem Fachmann gut bekannt sind, z.B. unter Anwendung der Reaktionsbedingungen, die im britischen Patent Nr. 875 662 oder 1 132 082 oder in der DE-OS 2 258 238 beschrieben werden.

Die Alkylierung der Aminogruppe in Variante (iii) des Verfahrens wird unter bekannten Bedingungen durchgeführt, die den Uracilteil des Moleküls nicht beeinflussen, z.B. durch Reaktion des Amins mit Ameisensäure und dem geeigneten Aldehyd. Die Reaktion ist vorzugsweise eine Methylierung und in diesem Fall ist der Aldehyd Formaldehyd. Die allfällige Alkylierung der Aminogruppe NR<sup>4</sup>H wird unter Bedingungen durchgeführt, die die Aminogruppen, die am Pyrimidinring gebunden sind, nicht beeinflussen. Geeignete Bedingungen sind dem Fachmann wiederum bekannt, z.B. die Reaktion mit Ameisensäure und dem geeigneten Aldehyd.

#### Beispiel 1

##### Herstellung von 2,6-Diisopropyl-4-piperidinomethylanilin

Entsprechend den Bedingungen, beschrieben von Miocque und Vierfond (Bull. Soc. Chim. France 1970, 1896), wurden 2,6-Diisopropylanilin (17,73 g, 0,10 Mol), 37%iger wässriger Formaldehyd (8,1 ml, 0,10 Mol), Piperidin (8,52 g, 0,10 Mol), Essigsäure (3,00 g, 0,05 Mol) und Äthanol (25 ml) zusammen erhitzt, bis die Temperatur der Lösung 92 °C erreichte. Dann wurde die Lösung während 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt wurde unter Vakuum destilliert (122 °C bis 140 °C bei 0,7 bis 0,8 mm), wobei die Titelverbindung (17,57 g, 64%) erhalten wurde.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, 12, CH<sub>3</sub>), 1,50 (m, 6, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2,35 (m, 4, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,95 (m, 2, CH), 3,35 (s, 2, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,70 (breit, s, 2, NH<sub>2</sub>), 7,0 (s, 2, Ar-H).

#### Beispiel 2

##### Herstellung von 2,6-Diäthyl-4-piperidinomethylanilin

Eine Lösung von 2,6-Diäthylanilin (29,85 g, 0,20 Mol), 37%igem wässrigem Formaldehyd (16,2 ml, 0,20 Mol), Piperidin (17,03 g, 0,20 Mol), Essigsäure (6,00 g, 0,10 Mol), und Äthanol (25 ml) wurde unter ähnlichen Bedingungen wie in Beispiel 1 zur Reaktion gebracht.

Die Titelverbindung (28,49 g, 57,8%) wurde durch Vakuumdestillation (115 °C bis 125 °C bei 0,05 mm) isoliert.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, 6, CH<sub>3</sub>), 1,50 (m, 6, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2,35 (m, 4, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (q, 4, CH<sub>2</sub>Me), 3,45 (s, 2, ArCH<sub>2</sub>), 3,55 (breit s, 2, NH<sub>2</sub>), 6,90 (s, 2, ArH).

Tagen unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Produkt mit Methanol zerrieben. Nach dem Filtrieren und Trocknen wurde die Titelverbindung isoliert (80,6 g, 78,3%).  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 2,90 (s, 6, NMe<sub>2</sub>), 4,10 (s, 2, NCH<sub>2</sub>), 7,95 (s, 1, Uracil 6-H).

#### Beispiel 10

##### Herstellung von 5-(4-amino-3,5-diisopropylbenzyl)uracil

Eine Mischung von 5-Dimethylaminomethyluracil-hydrochlorid (10,28 g, 50,0 mMol) und 2,6-Diisopropylanilin (10,64 g, 60,0 mMol) in Äthylenglykol (75 ml) wurde während 4 1/2 Stunden bei 134 °C bis 137 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Titelverbindung filtriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet (5,55 g, 37%). Eine zweite Menge wurde nach Stehenlassen aus der Mutterlauge erhalten (3,24 g, 21,5%). Die beiden Mengen wurden vereinigt und aus Methanol umkristallisiert, wobei die gereinigte Titelverbindung erhalten wurde (5,84 g, 38,8%).

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: berechnet: C 67,75; H 7,69; N 13,94  
 gefunden: C 67,59; H 7,75; N 13,88.

Die Titelverbindung kann zu VII (R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = CHMe<sub>2</sub>, R<sup>9</sup> = H) durch aufeinanderfolgende Halogenierung

und Aminierung überführt werden, wie z.B. beschrieben im britischen Patent Nr. 875 562 oder 1 132 082 oder nach DE-OS 2 258 238.

#### Beispiel 11

##### Herstellung von 2,4-Diamino-5-(4-amino-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin

Eine Mischung von 2,4-Diamino-5-hydroxymethylpyrimidin (4,30 g, 30,0 mMol), hergestellt aus 2,4-Diamino-5-cyano-pyrimidin (wie beschrieben im britischen Patent Nr. 1 413 472), 2,6-Dimethoxyanilin (5,05 g, 33,0 mMol), Essigsäure (60 ml) und konzentrierter Salzsäure (4,2 ml) wurde während 4 1/2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, gekühlt und filtriert, wobei das Hydrochloridsalz der Titelverbindung entstand, (7,13 g, 76,2%). Das Salz wurde in Wasser gelöst und die Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (5,18 g, 62,7%).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: berechnet: C 56,72; H 6,22; N 25,44  
 gefunden: C 56,63; H 6,29; N 25,39.

Andere Verbindungen der Formel III, hergestellt nach Variante (i) dieses Verfahrens, sind in Tabelle 1 erläutert.

Tabelle 1

| R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>    | R <sup>6</sup>    | Ausbeute, % | C     | berechnet |       | C     | gefunden |                     |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------|-------|-----------|-------|-------|----------|---------------------|
|                |                   |                   |             |       | H         | N     |       | H        | N                   |
| H              | CHMe <sub>2</sub> | CHMe <sub>2</sub> | 55,1        | 68,10 | 8,42      | 23,39 | 68,08 | 8,49     | 23,17               |
| H              | Et                | Et                | 61,4        | 66,39 | 7,80      | 25,81 | 66,14 | 8,03     | 25,71               |
| H              | Me                | Me                | 70,7        | 64,17 | 7,05      | 28,78 | 63,94 | 6,97     | 28,79               |
| H              | Me                | Et                | 63,3        | 65,34 | 7,44      | 27,21 | 65,03 | 7,49     | 27,11               |
| H              | Me                | CHMe <sub>2</sub> | 54,5        | 66,39 | 7,80      | 25,81 | 66,07 | 7,77     | 25,57               |
| H              | Et                | CHMeEt            | 66,2        | 68,20 | 8,42      | 23,39 | 68,11 | 8,54     | 23,37               |
| H              | Me                | CMe <sub>3</sub>  | 43,0        | 65,67 | 8,27      | 23,64 | 65,72 | 8,34     | 23,60 <sup>a)</sup> |
| H              | Cl                | Cl                | 28,6        | 46,50 | 3,90      | 24,65 | 46,15 | 3,99     | 24,31               |
| H              | Br                | Br                | 39,4        | 34,42 | 3,20      | 18,24 | 34,15 | 3,27     | 18,12 <sup>b)</sup> |
| H              | Cl                | Me                | 60,1        | 54,65 | 5,35      | 26,55 | 54,45 | 5,32     | 26,33               |
| Et             | Me                | Me                | 42,9        | 66,39 | 7,80      | 25,81 | 66,15 | 7,86     | 25,72               |

a) berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O · 0,25 MeOH. NMR-Spektrum bestätigt das Vorhandensein und den Anteil des MeOH. Karl Fisher Analyse: 1,49% H<sub>2</sub>O.

b) berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub> · 0,6 H<sub>2</sub>. Karl Fisher Analyse: 2,90% H<sub>2</sub>O.  
 5-(4-Amino-3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion

Eine Mischung von 10,04 g (49 mMol) 5-(Dimethylamino)-methyluracil-hydrochlorid (B. Roth, J.Z. Strelitz, und B.s. Hauckman, J. Med. Chem. 23, 379 (1980)) und 7,48 g (49 mMol) 2,6-Dimethoxyanilin [Schmelzpunkt 73 °C bis 74,5 °C; hergestellt aus 2,6-Dimethoxybenzoesäure nach dem Verfahren in Org. Reactions 3, 330 (1946)] in 50 ml Äthylenglykol wurde unter Stickstoff während 5 Stunden auf 145 °C erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt und der ausgefallte Festkörper wurde gesammelt, in 300 ml siedendem Äthanol suspendiert und gesammelt, wobei 3,91 g der Titel-

verbindung (29%) erhalten wurde. Schmelzpunkt 243 °C bis 245 °C (Zersetzung).

55 Analyse  
 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>O:  
 berechnet: C 55,41; H 5,54; N 14,91  
 gefunden: C 55,46; H 5,54; N 14,94.

60 Eine zweite Menge von 2,0 g (15%) wurde durch Einengen des Äthanol-Extraktes erhalten.

##### 5-(3,5-Dimethoxy-4-dimethylaminobenzyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion

65 Zu einer Lösung von 5-(4-Amino-3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion (5,4 g, 19,5 mMol) in 88%iger Ameisensäure (70 ml) wurde 37%iger Formaldehyd (1,75 g) hinzugegeben. Nach dem Erhitzen unter Rückfluss während

18 Stunden wurde die Reaktionslösung gekühlt mit 2 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in 200 ml Wasser gelöst. Die Neutralisation dieser Lösung mit 5N Natronlauge ergab 5,25 g (89%) der Titelverbindung. Schmelzpunkt 228 °C bis 230 °C (Zersetzung).

## Analyse

 $C_{15}H_{19}N_3O_4 \cdot 0,1 H_2O$ 

berechnet: C 58,66; H 6,30; N 13,68  
 gefunden: C 58,55; H 6,30; N 13,69.

2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethoxy-4-dimethylaminobenzyl)pyrimidin

Eine Mischung von 5,02 g (16,4 mMol) 5-(3,5-Dimethoxy-4-dimethylaminobenzyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion in 100 ml Phosphorylchlorid wurde während 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl<sub>3</sub> wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit wässriger Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen und dann mit Wasser gewaschen. Die Lösung

## Analyse

 $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ 

berechnet: C 75,69; H 6,39; N 17,76; Cl 17,98  
 gefunden: C 45,70; H 6,40; N 17,77; Cl 17,86.

wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit Dichlormethan zu Methanol 19:1 als Elutionsmittel an einer Silicagelsäule chromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden vereinigt und zu einem Öl konzentriert; 3,75 g, (67%). Die Struktur wurde durch NMR bestätigt.

2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxy-4-dimethylaminobenzyl)pyrimidin

10 Eine Lösung von 3,47 g (10,1 mMol) 2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethoxy-4-dimethylaminobenzyl)pyrimidin in 200 ml mit Ammoniak gesättigtem Äthanol wurde in einem Autoklaven während 8 Stunden auf 150 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit 15 Wasser trituriert und gesammelt. Das Produkt wurde in einer Mischung von Dichlormethan zu Methanol 4:1 gelöst, auf Silicagel absorbiert und oben auf eine Silicagelsäule gegeben. Die Elution mit demselben Lösungsmittel ergab 2,27 g (74%) der Titelverbindung. Ein Teil wurde in das Di- 20 hydrochlorid durch Umkristallisation aus 95%igem Äthanol mit konzentrierter Salzsäure überführt. Schmelzpunkt 228 °C bis 200 °C (Zersetzung).