



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 239/48  
A 61 K 31/505



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**637 385**

⑫① Gesuchsnummer: 9289/77

⑦③ Inhaber:  
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

⑫② Anmeldungsdatum: 27.07.1977

⑫③ Priorität(en): 29.07.1976 GB 31582/76

⑦② Erfinder:  
Roger John Ponsford, Horsham/Sussex (GB)

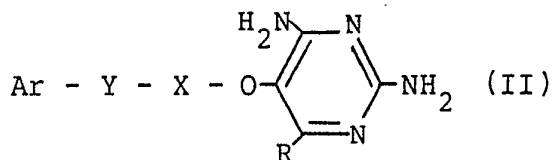
⑫④ Patent erteilt: 29.07.1983

⑫⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.07.1983

⑦④ Vertreter:  
Bovard AG, Bern 25

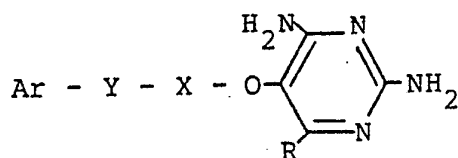
**⑤④ Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Derivaten und von deren pharmakologisch verträglichen Salzen.**

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel II, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl, X Alkyl mit 1 - 10 C-Atomen, Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Bindung, und Ar Aryl bedeuten, und deren pharmakologisch verträgliche Salze werden durch Alkylierung von entsprechenden Hydroxy-heteroarylverbindungen oder deren basischen Salzen unter Bildung einer Ätherbindung erhalten. Die Verbindungen der Formel II eignen sich als Wirkstoffe in Arzneipräparaten mit antimikrobieller Aktivität, die bei vorzugsweise oraler Verabreichung gut verteilt werden und nur schwache toxische Wirkung aufweisen.



## PATENTANSPRUCH

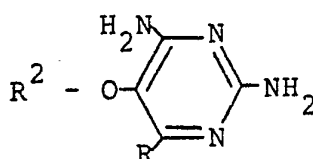
Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II



worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl; X Alkylen mit 1-10 C-Atomen, Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Bindung und Ar Aryl bedeuten und von deren pharmakologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV

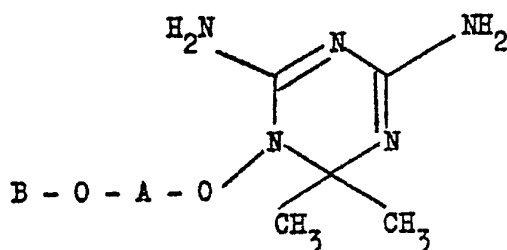


mit einer Verbindung der Formel V



umsetzt, wobei in den Formeln IV und V Ar und R wie oben definiert sind, entweder R<sup>1</sup> Hydroxy und R<sup>2</sup> die Gruppe Z-X- oder R<sup>1</sup> die Gruppe -Y-X-Z und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet, worin X und Y die oben genannten Bedeutungen haben, Z ein durch einen nukleophilen Rest leicht verdrängbarer Rest ist, und die Ausgangsstoffe, die eine Hydroxygruppe aufweisen, ebenfalls als basische Salze eingesetzt werden können, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

In der US-PS 3 723 429 sind unter anderem Verbindungen der Formel I beschrieben



in der A ein divalenter aliphatischer Rest und B ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist. Diese Verbindungen haben antimikrobielle Aktivität, sie werden jedoch im Körper von Säugetieren nach oraler Verabreichung nicht besonders gut verteilt.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Herstellung einer Klasse von Verbindungen mit entsprechender Aktivität aufzufinden, die besser verteilt werden, jedoch nach oraler Verabreichung nicht toxischer sind. Die Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist somit das im Patentanspruch 1 definierte Verfahren.

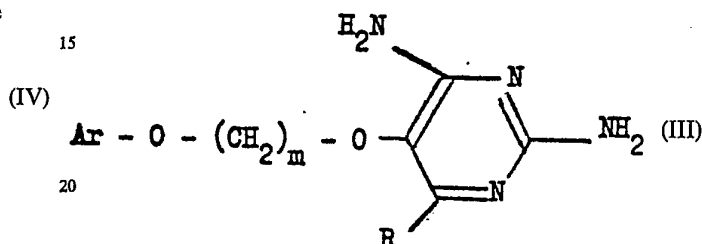
In der Formel II kann der Alkylrest X geradkettig oder verzweigt sein, bevorzugt ist ein geradkettiger Rest, insbesondere ein Rest der Formel  $-(\text{CH}_2)_n-$ , in der n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist;

für Y geeignet ist das Sauerstoffatom;

Ar bedeutet zweckmässigerweise einen Naphthyl-, Anthranyl-, Phenanthryl- oder Phenylrest, wobei letzterer mit 1 bis 5 Substituenten in Form von Fluor-, Chlor- oder 5 Bromatomen, niederen Alkoxy-, Acyloxy-, Alkyl- oder Alkenylresten, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylresten mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen oder niederen Alkylthiorest substituiert sein kann; und

der Ausdruck «niederer» bedeutet einen Rest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Besonders geeignete, erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind Verbindungen der Formel III und deren pharmakologisch verträgliche Salze



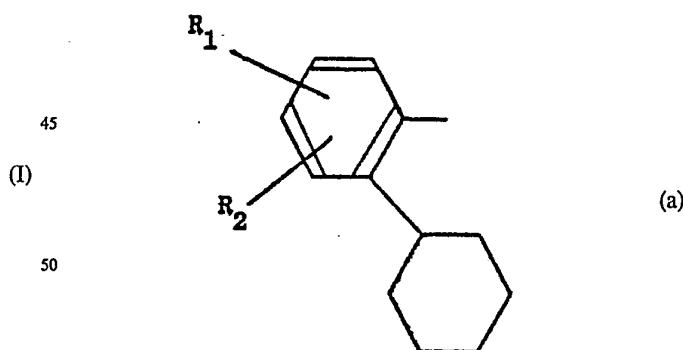
in der R und Ar wie in Formel II definiert sind und m 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Für Ar bevorzugt sind der Naphthylrest oder ein Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Chlor- oder Bromatomen, niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkenylresten, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylresten mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Besonders geeignet sind Verbindungen der Formeln II und III, in denen R das Wasserstoffatom oder der Methylrest ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln II und III, in denen Ar ein Phenylrest, ein mono-, di- oder trisubstituierter Phenylrest ist, insbesondere ein Phenylrest, der mit einem Cyclohexyl- oder Cyclopentylrest und gegebenenfalls mit weiteren 1 oder 2 Gruppen substituiert ist.

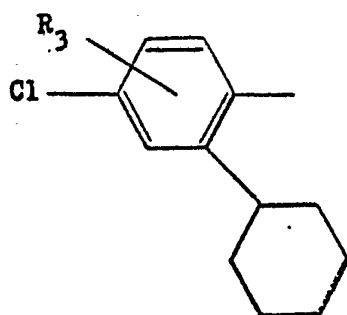
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel II und III, in denen Ar ein Rest der Formel a ist



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder ein Methyl- oder Methoxyrest ist.

Für R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> besonders geeignet sind das Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom.

Bevorzugte Reste der Formel a sind Reste der Formel b



in der  $R_3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, ein Methyl- oder Methoxyrest ist.

Für  $R_3$  in Formel b besonders geeignet ist das Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, bevorzugt ist das Wasserstoffatom.

Die Verbindungen der Formel II können Additionssalze bilden, z.B. mit pharmakologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, wie mit Chlorwasserstoffsäure, o-Phosphorsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure und Weinsäure.

Für Z in den Ausgangsverbindungen geeignet ist das Chlor-, Brom- oder Jodatome, die Methylsulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe.

Geeignete basische Salze der Verbindungen der Formeln IV oder V sind Alkalimetallsalze, wie das Natriumsalz.

Die erfindungsgemässen Reaktionen werden im allgemeinen in einem relativ polaren organischen Lösungsmittel durchgeführt, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, bei nicht extremen Temperaturen, wie  $-20$  bis  $180^\circ\text{C}$ , insbesondere  $10$  bis  $100^\circ\text{C}$ , z.B.  $25$  bis  $60^\circ\text{C}$ .

Die Verbindungen der Formel II oder deren Salze eignen sich als Wirkstoffe und ergeben, in Kombination mit üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, Arzneipräparate mit antimikrobieller Aktivität.

Derartige Arzneipräparate können oral verabreicht oder injiziert werden, die orale Verabreichung ist bevorzugt.

Diese Arzneipräparate können in herkömmlicher Weise konfektioniert werden, z.B. gemäss der US-PS 3 723 429.

Besonders geeignet sind Tabletten, Kapseln oder andere Einzeldosisformen, die  $5$  bis  $500$  mg Wirkstoff enthalten und ein- bis mehrmals täglich verabreicht werden, um eine tägliche Dosis von  $20$  bis  $1000$  mg, insbesondere  $50$  bis  $500$  mg, für einen  $70$  kg schweren Patienten zu erreichen.

Solche Arzneipräparate sind für die Behandlung von Malaria und/oder bakteriellen Infektionen geeignet und sind besonders wertvoll, da sie eine Behandlung von Ma-

aria-Infektionen möglich machen, die gegenüber anderen Antimalaria-Mitteln resistent sind. Die guten oralen Absorptionseigenschaften sind ein weiterer Vorteil, da sie ihre Verwendung erleichtern.

- 5 Die beschriebenen Arzneipräparate kann man aber auch für die Behandlung von bakteriellen Infektionen verwenden, da sie antibakterielle Aktivität besitzen, z.B. gegen gram-positive Bakterien, wie Staphylococcus aureus, und gegen gram-negative Bakterien, wie Escherichia coli und 10 Proteus mirabilis.

Gegebenenfalls können solche Arzneipräparate noch ein weiteres antibakterielles Mittel enthalten, z.B. ein Sulfonamid, wie Sulfamethoxazol.

Die Ausgangsverbindung der Formel V, worin  $R^2$  Wasserstoff bedeutet, kann gemäss dem Verfahren von R. Hull, «J. Chem. Soc.» 1965, Seite 2033, hergestellt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

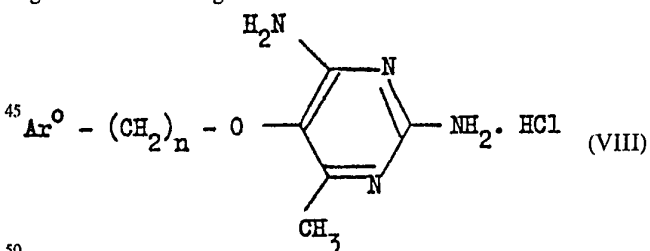
#### Beispiel 1

- 20 2,4-Diamino-6-methyl-5-(4-chlor-2-cyclohexylphenoxypropyloxy)-pyrimidin

Eine Lösung von  $0,8$  g Natrium und  $30$  ml Äthanol wird mit  $2,13$  g 2,4-Diamino-6-methyl-5-hydroxypyrimidin-dihydrochlorid versetzt,  $1$  Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann portionsweise mit  $3,32$  g 4-Chlor-2-cyclohexylphenoxypropylbromid versetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, dann erwärmt und bei  $50^\circ\text{C}$   $24$  Stunden lang gehalten, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand wird mit Aceton behandelt und 30 filtriert. Das Rohprodukt wird in Äthanol gelöst und mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt, wobei das Produkt als weisser Feststoff auskristallisiert. Das Produkt wird aus Methanol/Äthanol umkristallisiert, Fp.  $246$  bis  $247^\circ\text{C}$ . Ausbeute:  $1,65$  g ( $40\%$ ). Die Analyse zeigt, dass das Produkt als Monohydrochlorid, möglicherweise als Monohydrat, vorliegt.

#### Beispiel 2

- 40 Gemäss der Arbeitsweise des Beispiels 1 werden die folgenden Verbindungen der Formel



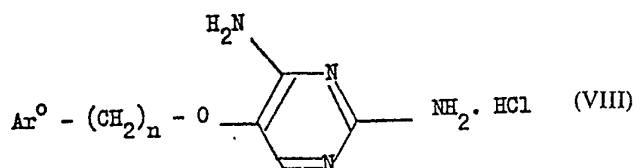
- 50 worin  $\text{Ar}^0$  und  $n$  die nachstehende Bedeutung haben, hergestellt:

Ar <sup>o</sup>	n	Kristallisations-Lösungsmittel	Fp. (°C)
3,4-Dichlorphenyl	1	wässriges Aceton	240
1-Naphthyl	1	Äthanol	252-253 (½ H <sub>2</sub> O)
1-Phenanthryl	1	Methanol	259-260 (MeOH)
Pentachlorphenoxy	3	Dimethylformamid/Methanol/Wasser	279
2,3,4,6-Tetrachlorphenoxy	3	wässriges Methanol	305-307
2,4,6-Trichlorphenoxy	3	wässriges Methanol	270-271
2,4-Dichlorphenoxy	3	wässriges Äthanol	234-235
2,3-Dichlorphenoxy	3	wässriges Äthanol	280-281
2-(Prop-2-enyl)-4-bromphenoxy	3	Methanol/Äthanol	230-231
2-Bromphenoxy	3	Methanol/Äthanol	259-261
2-(Prop-2-enyl)-4-methoxyphenoxy	3	Äthanol	232
3,4,5-Trimethoxyphenoxy	3	Äthanol	255-256 (½ H <sub>2</sub> O)
3,4,5-Trimethoxyphenoxy	4	Methanol/Äthanol	231-232
2,6-Dimethoxyphenoxy	3	Methanol/Äthanol/Wasser	248-250 (½ H <sub>2</sub> O)
2,6-Dimethoxyphenoxy	2	Äthanol	240-242
2,3-Dimethoxyphenoxy	3	wässriges Äthanol	233-235
3,4,5-Trimethoxyphenyl	3	wässriges Äthanol	245-246
3,4,5-Trimethoxyphenyl	2	wässriges Äthanol	250-251
3,4-Dimethoxyphenyl	2	Wasser	227-228
3,4,5-Trimethoxyphenyl	1	Äthanol	236-237
2-Methoxyphenyl	1	wässriges Äthanol	233
2-Thioäthylphenyl	1	wässriges Äthanol	233-240
Phenoxy	4	Äthanol	245-246 (H <sub>2</sub> O)
Phenoxy	6	Äthanol	240 (½ H <sub>2</sub> O)
2,4,6-Trichlorphenoxy	4	Äthanol	269-271
2,4,5-Trichlorphenoxy	6	Äthanol	231-232 (½ H <sub>2</sub> O)
Phenoxy	8	Aceton	234-235
4-Methoxyphenoxy	8	Äthanol	255-256
Phenoxy	10	Äthanol	262
2-Chlorphenoxy	10	Methanol/Äthanol	239-240 (H <sub>2</sub> O)
2,6-Dimethoxyphenoxy	10	Äthanol	229-230 (½ H <sub>2</sub> O)

## Beispiel 3

55

Gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 1 werden folgende Verbindungen der Formel



60

65

worin Ar<sup>o</sup> und n die nachstehende Bedeutung haben, hergestellt:

Ar <sup>o</sup>	n	Kristallisations-Lösungsmittel	Fp. (°C)	
1-Napthyl	1	Äthanol	189 (1½ H <sub>2</sub> O)	5
1-Phenanthryl	1	wässriges Äthanol	253-254 (2HCl)	
Pentachlorphenoxy	3	wässriges Methanol	253-254	10
3,4,5-Trimethoxyphenyl	1	wässriges Äthanol	245	
3,4,5-Trimethoxyphenyl	2	wässriges Äthanol	242 (H <sub>2</sub> O)	15
Phenoxy	10	Äthanol	174-175 (½ H <sub>2</sub> O)	
3,4-Dimethoxyphenyl	2	Äthanol	238-239	20

#### Pharmakologische Versuche

Die Verbindung des Beispiels 1 wird einer Gruppe von Mäusen in einer Dosis von 160 mg/kg verabreicht. Keines der Tiere stirbt, was darauf hindeutet, dass die Verbindung weniger akut toxisch ist als Pyrimethamin. Nach oraler Verabreichung an Mäuse in einem Standard-Antimalaria-Test (Rane-Test) ist die Verbindung des Beispiels 1 halb so aktiv wie Pyrimethamin.