Octrooiraad

(10)A Terinzagelegging (11) 8300391

Nederland **(19) NL**

(54) **Dicarbamaten.**

(51) Int.Cl³.: C07D 239/48, C07D 487/04.

(71) Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.

(74) Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 8300391.

(22) Ingediend 2 februari 1983.

(32) Voorrang vanaf 16 maart 1982.

(33) Land van voorrang: Zwitserland (CH).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: 1639/82 .

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 17 oktober 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

VO 4521

Dicarbamaten.

De uitvinding betreft nieuwe verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin R alkyl of alkyloxyalkyl en X een afvoerbare groep voorstellen.

Deze verbindingen zijn waarde volle tussenprodukten. Zij kunnen bijvoorbeeld voor het bereiden van oxadiazolopyrimidinen met de formule 2, waarin R de boven weergegeven betekenis bezit, en farmaceutisch geschikte zouten daarvan worden gebruikt, die langdurige waardevolle vaatverwijdende en/of bloeddrukverlagende eigenschappen bezitten en dus voor het behandelen van vat-hypertonie of als vaatverwijdende middelen bij perifere doorstromingsstoornissen kunnen worden gebruikt.

De uitdrukkingen alkyl en dergelijke betreffen verzadigde koolwaterstofgroepen met ten hoogste 8, liefst ten hoogste 4 koolstofatomen, die recht of vertakt kunnen zijn, zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl en dergelijke. De uitdrukking alkyloxy betreft een via een zuurstof gebonden alkylgroep in de zin van de boven weergegeven definitie.

De uitdrukking afvoerbare groep omvat in eerste instantie halogeenatomen, zoals chloor, broom en jodium, alsmede sulfonzuurresten, zoals methaansulfonyloxy, p-tolueensulfonyloxy, p-broombenzeensulfonyloxy en benzeensulfonyloxy.

De voorkeursbetekenis voor R is laag alkyl, waarbij methyl de voorkeur verdient. X is bij voorkeur chloor.

Een verbinding met bijzondere voorkeur met de formule 1 is het dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat.

De onderhavige verbindingen met de formule 1 kunnen worden bereid door een 2,4-diaminopyrimidine met de formule 3, waarin X de boven weergegeven betekenis bezit, bij aanwezigheid van een base met een verbinding met de formule 4, waarin Z een groep R-O-, halogeen of 1-imidazolyl voorstelt, en R de boven weergegeven betekenis bezit, om te zetten. De toe te passen reactievoorwaarden richten zich daarbij naar de aard van de toe te passen verbinding met de formule 4.

Gebruikt men bijvoorbeeld een verbinding met de formule 4, waarin Z halogeen is, dan komen in eerste instantie chloormierezuuresters in aanmerking, en de reactie vindt bij voorkeur plaats in een onder de reactievoorwaarden inert organisch oplosmiddel of oplosmiddelmengsel.

Geschikte oplosmiddelen zijn gechloreerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform, ethers, zoals diëthylether, tetrahydrofuran of dioxan, dimethylformamide en dergelijke of mengsels daarvan. De reactie kan ook in een waterhoudend oplosmiddel, bij voorbeeld bij aanwezigheid van water in een tweefasensysteem, zoals methyleenchloride/water worden uitgevoerd. Als basen komen speciaal tertiaire aminen, zoals triethylamine, ethyldiisopropylamine, trimethylamine en pyridine, alkalimetaalhydroxyden, zoals natrium- en kaliumhydroxyde, alkalimetaalalkoxyden, zoals kalium-t-butylaat, of alkalimetaalhydriden, zoals natriumhydride, in aanmerking. Wordt de omzetting bij aanwezigheid van een vloeibare base uitgevoerd, dan kan deze ook als oplosmiddel fungeren. De omzetting wordt bij voorkeur bij temperaturen tussen ca. -10°C en de kamertemperatuur uitgevoerd, liefst tussen 0 en 10°C.

Gebruikt men een verbinding met de formule 4, waarin Z 1-imidazolyl is, d.w.z. een imidazolide, dan werkt men liefst in een inert organisch oplosmiddel, waarbij ethers, zoals tetrahydrofuran, dioxan, diëthylether of dergelijke, voorts dimethylformamide, dimethylsulfoxyde of dergelijke bijzonder geschikt zijn. Als basen komen speciaal alkalimetaalhydriden, zoals natriumhydride, alkalimetaalalkoxyden,zoals natriummethylaat, kalium-t-butylaat en dergelijke, alkalimetaalhydroxyden, zoals natriumhydroxyde en kaliumhydroxyde, en alkalimetaalcarbonaten, zoals kaliumcarbonaat, in aanmerking. De reactietemperatuur ligt bij voorkeur tussen ca. 0°C en de kooktemperatuur van het reactiemengsel.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm gebruikt men echter verbindingen met de formule 4, waarin Z de groep R-O- is, d.w.z. de overeenkomstige carbonaten. De reactie vindt dan plaats in een onder de reactievoorwaarden inert organisch oplosmiddel of oplosmiddelmengsel, waarbij ethers, zoals tetrahydrofuran, dioxan, diëthylether of dergelijke, voorts dimethylformamide, dimethylsulfoxyde, overmaat carbonaat met de formule 4 of mengsels daarvan bijzonder geschikt zijn. Bijzondere voorkeur geniet een toepassing van een overmaat carbonaat met de formule 4 als oplosmiddel. Als basen komen speciaal natriumhydride en de met het toegepaste carbonaat met de formule 4 overeenkomende alkalimetaalalkoxyden resp. -alkyloxyalkoxyden, zoals natriummethylaat, in aanmerking; berekend op de toegepaste hoeveelheid verbinding met de formule 3, gebruikt men liefst ten minste 2 tot ca. 4 equivalenten aan base. De bovengenoemde

reactie kan binnen een temperatuurstraject van ongeveer kamertemperatuur tot de kooktemperatuur van het reactiemengsel worden uitgevoerd.

Zoals reeds eerder gezegd zijn de verbindingen met de formule 1 waardevolle tussenprodukten voor het bereiden van farmacologisch actieve oxadiazolopyrimidinen met de formule 2. De onderhavige omzetting van verbindingen met de formule 1 in oxadiazolopyrimidinen met de formule 2 wordt door het formuleschema A van het formuleblad nader toegelicht, waarbij R en X de bovenweergegeven betekenissen bezitten.

De N-oxydatie van een verbinding met de formule 1 tot een verbinding met de formule 5 kan met een organisch perzuur worden uitgevoerd. Voor het betreffende aspect geschikte organische perzuren zijn bijvoorbeeld perazijnzuur, monoperftaalzuur, m-chloorperbenzoëzuur, pertrifluorazijnzuur, monopermaleïnezuur, dichloormonopermaleïnezuur, p-nitroperbenzoëzuur en perbenzoëzuur. De oxydatie vindt bij voorkeur plaats in een onder de reactievoorwaarden inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld in een gehalogeneerde koolwaterstof, zoals methyleenchloride, 1,2-dichloorethaan, chloroform of dergelijke, in een ester, zoals ethylacetaat, isopropylacetaat of dergelijke, dan wel in acetonitrile of dergelijke. De reactietemperatuur ligt daarbij liefst tussen ongeveer kamertemperatuur en de kooktemperatuur van het reactiemengsel.

Door een omzetting van een verbinding met de formule 5 met 1,2, 5,6-tetrahydropyridine verkrijgt men een verbinding met de formule 6. Deze bekende reactie vindt plaats in een inert organisch oplosmiddel of oplosmiddelmengsel, waarbij speciaal gechloreerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform, aromatische koolwaterstoffen, zoals tolueen of xyleen, en dergelijke of mengsels daarvan in aanmerking komen. Men kan in plaats van een inert oplosmiddel ook een overmaat 1,2,5,6-tetrahydropyridine gebruiken. De reactie wordt bij voorkeur onder een atmosfeer van een inert gas, liefst onder argon of stikstof, uitgevoerd, waarbij de temperatuur bij voorkeur tussen ca 0 en 50°C is gelegen.

Door een ringsluiting van een verbinding met de formule 6 verkrijgt men tenslotte een oxadiazolopyrimidine met de formule 2. Deze eveneens bekende reactie vindt plaats door verhitten van een verbinding met de

formule 6 op een temperatuur tussen ca. 50 en 200°C, liefst tussen ca. 100 en 150°C. Deze reactie kan daarbij bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel of oplosmiddelmengsel worden uitgevoerd. Wordt de reactie in een oplosmiddel of oplosmiddelmengsel uitgevoerd, dan komen daarvoor speciaal aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, tolueen of xyleen, gechloreerde koolwaterstoffen, zoals chloroform, alcoholen, zoals butanol of isobutanol, ethers, zoals dibutylether, dioxan of diethyleenglycoldiethylether, voorts dimethylformamide, dimethylsulfoxyde en dergelijke of mengsels daarvan in aanmerking.

De oxadiazolopyrimidinen met de formule 2 kunnen met anorganische of organische basen op een bekende wijze in farmaceutisch geschikte zouten worden omgezet.

De als uitgangsmaterialen gebruikte verbindingen met de formule 3, alsmede de verbindingen met de formules 2, 5 en 6 zijn op zichzelf bekend.

De uitvinding daarentegen betreft de verbindingen met de formule 1 op zichzelf, een werkwijze voor het bereiden daarvan, een werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de formule 5 uit verbindingen met de formule 1, de toepassing van deze werkwijze bij de bereiding van oxadiazolopyrimidinen met de formule 2, alsmede de toepassing van verbindingen met de formule 1 bij de bereiding van oxadiazolopyrimidinen met de formule 2.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I

Onder stikstof en onder roeren verwarmde men een mengsel van 144,6 g (1 mol) 2,4-diamino-6-chloorpyrimidine en 2170 cm^3 dimethylcarbonaat op ca. 80°C en voegde daarna druppelsgewijze in ca. 30 minuten 373 cm^3 (2 mol) van een 30%'s oplossing van natriummethylaat in methanol toe, waarbij een witte suspensie ontstond. Vervolgens roerde men nog 1 uur bij ca. 70°C na, goot het geheel uit op een mengsel van 3 kg ijs en 1 liter water, voegde 1440 g natriumchloride toe en roerde nog 1 uur in de kou na. Het gevormde witte neerslag werd vervolgens onder een zwak vacuum afgezogen, waarbij het residu driemaal met telkens 500 cm^3 ijskoud water werd gewassen tot neutrale reactie. Na drogen verkreeg men het dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat in de vorm van een wit vast materiaal met smeltpunt 156-158°C.

Voorbeeld II

Men voegde aan een onder argon geroerd en op ca 0°C gekoeld mengsel van 18,7 g (0,385 mol) 70% waterstofperoxyde en 400 cm^3 methyleenchloride: 49,0 g (0,5 mol) maleïnezuuranhydride toe. Men roerde nog 5 minuten bij deze temperatuur na en voegde vervolgens in de loop van 15 minuten druppelsgewijze een oplossing toe van 13,0 g (0,05 mol) dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat in 1500 cm^3 methyleenchloride, en wel zo, dat de temperatuur niet boven 2°C kwam. Men verwijderde het koelbad, roerde het reactiemengsel nog 15,5 uur na, koelde af tot 3°C en filtreerde. Het witte, vaste residu werd vervolgens met 400 cm^3 van een half-verzadigde, ijskoude natriumcarbonaatoplossing en daarna met 100 cm^3 ijswater gewassen. Men nam het verkregen materiaal op in 150 cm^3 benzeen en dampte in; men herhaalde deze handelwijze nogmaals en droogde daarna bij 60°C in vacuo. Men verkreeg aldus het dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat-3-oxyde in de vorm van een wit vast materiaal met een smeltpunt van 224-225°C.

Het dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat-3-oxyde kan als volgt op een op zichzelf bekende wijze in het overeenkomstige oxadiazolopyrimidine met de formule 2 worden omgezet:

a) Een suspensie van 5,0 g (0,018 mol) dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat-3-oxyde in 100 cm^3 methyleenchloride wordt met 10 cm^3 (0,22 mol) 1,2,5,6-tetrahydropyridine gemengd en onder een argonatmosfeer en onder roeren in 3 uren tot koken verhit. Men dampt het reactiemengsel in vacuo in, neemt het residu op in chloroform, wast de organische fase met water, droogt deze met natriumsulfaat en dampt in vacuo in. Door herkristalliseren van het residu uit methyleenchloride/ethylacetaat verkrijgt men zuiver dimethyl-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidinedicarbamaat-3-oxyde in de vorm van witte kristallen met een smeltpunt van 206°C.

b) 32,3 g (0,1 mol) dimethyl-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidinedicarbamaat-3-oxyde wordt in een mengsel van methyleenchloride en 3%'s natronloog gedurende 3 uren bij kamertemperatuur geroerd. De beide fasen worden gescheiden en de waterfase zuur gemaakt, waarbij men methyl-5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo [2,3-a]pyrimidine-7-carbamaat met een smeltpunt van 210-212°C verkrijgt.

Voorbeeld III

Men voegde aan een oplossing van 2,7 g (0,041 mol) imidazool in 50 cm^3 watervrij tetrahydrofuran bij 0°C: 1,8 g (0,041 mol) 55-60%'s natriumhydride toe. Na afloop van de waterstofvorming werd bij 0°C 3,8 g (0,041 mol) chloormierezuurmethylester in 20 cm^3 watervrij tetrahydrofuran toegedruppeld, waarbij men de verkregen suspensie bij 0°C druppelsgewijs mengde met een oplossing van 2,9 g(0,021 mol) 6-chloor-2,4-diaminopyrimidine en 4,5 g (0,041 mol) kalium-t-butylaat in 30 cm^3 watervrij dimethylformamide. Het mengsel werd 1 uur bij 0°C geroerd en daarna 3 uur bij 50°C, waarna men 3 cm^3 methanol toevoegde en het oplosmiddel voor het grootste gedeelte afdestilleerde. Men goot het residu uit op ijskoud water, bracht met 1N-zoutzuur de pH op 2 en extraheerde met methyleenchloride en een weinig methanol. Na drogen van het organische extract met magnesiumsulfaat en indampen in vacuo werd het residu uit ethylacetaat herkristalliseerd, waarbij men zuiver dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat verkreeg.

Voorbeeld IV

Een oplossing van 21,6 g (0,15 mol) 6-chloor-2,4-diamino-pyrimidine in 100 cm^3 watervrij tetrahydrofuran werd onder roeren begiftigd met 50 g (0,45 mol) kalium-t-butylaat, waarna men de verkregen gele suspensie op 0°C afkoelde en hierna aan een oplossing van 42,5 g (0,45 mol) chloormierezuurmethylester in 60 cm^3 watervrij tetrahydrofuran toevoegde. Het reactiemengsel werd 1 uur bij 0°C en één nacht bij kamertemperatuur geroerd, onder koelen met ijs met water gemengd, met 3N natronloog op pH 10 gebracht en met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische fase werd onder koelen met ijs gewassen met 3N-zoutzuur, met magnesiumsulfaat gedroogd en drooggedampt. Het verkregen residu werd gechromatografeerd onder elueren met tolueen/ethylacetaat (7:3) over kiezelgel, waarbij men zuiver dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidine-dicarbamaat verkreeg.

Voorbeeld V

Een oplossing van 7,25 g (50 mmol) 6-chloor-2,4-diamino-pyrimidine in 100 cm^3 dimethylformamide en 20 cm^3 triethylamine werd op 0°C afgekoeld en druppelsgewijze begiftigd met 10 cm^3 chloormierezuurethylester. Men roerde het reactiemengsel 70 uren bij kamertemperatuur, zoog het neergeslagen materiaal af, dampte het filtraat in en nam het residu op in methyleenchloride. De organische fase werd met 1N-zoutzuur gewassen,

met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het verkregen ruwe produkt werd gechromatografeerd over kiezelgel, waarbij men zuiver diëthyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat met een smeltpunt van 153-154°C verkreeg.

CONCLUSIES

1. Dicarbamaten met de formule 1 van het formuleblad, waarin R alkyl of alkyloxyalkyl en X een afvoerbare groep voorstellen.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin R alkyl, liefst methyl voorstelt.

3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, waarin X chloor voorstelt.

4. Dimethyl-6-chloor-2,4-pyrimidinedicarbamaat.

5. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen volgens conclusies 1-4, met het kenmerk, dat men een 2,4-diaminopyrimidine met de formule 3, waarin X een afvoerbare groep voorstelt, bij aanwezigheid van een base met een verbinding met de algemene formule 4, waarin R alkyl of alkyloxyalkyl en Z een halogeenatoom, een groep R-O- of 1-imidazolyl voorstellen, omzet.

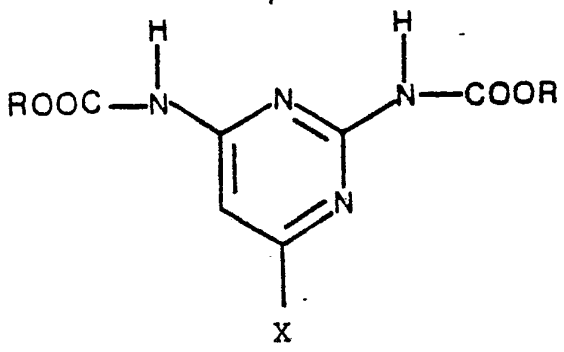
6. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de algemene formule 5, waarin R en X de in conclusie 1 weergegeven betekenis bezitten, met het kenmerk, dat men een verbinding met de in conclusie 1 gedefinieerde formule 1: N-oxydeert.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat men de als uitgangsmateriaal toegepaste verbinding met formule 1 volgens conclusie 5 bereidt.

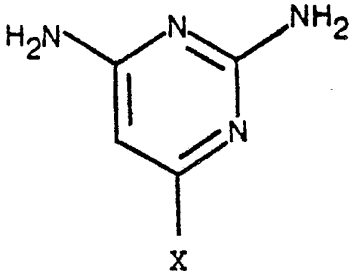
8. Toepassing van de werkwijze volgens conclusie 6 of 7 voor het bereiden van oxadiazolopyrimidinen met de formule 2, waarin R alkyl of alkyloxyalkyl voorstelt, en farmaceutisch geschikte zouten daarvan, met het kenmerk, dat men een volgens conclusie 6 of 7 verkregen verbinding met de formule 5 op een op zichzelf bekende wijze met 1,2,5,6-tetrahydropyridine omzet, de verkregen verbinding met de formule 6, waarin R de bovenweergegeven betekenis bezit, op een op zichzelf bekende wijze cycliseert en desgewenst een aldus verkregen verbinding met de formule 2 op een op zichzelf bekende wijze in een farmaceutisch geschikt zout omzet.

9. Toepassing van verbindingen volgens conclusie 1 bij de bereiding van oxadiazolopyrimidine met de in conclusie 8 gedefinieerde formule 2.

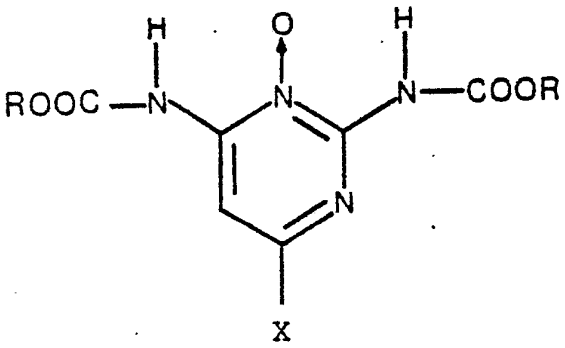
1



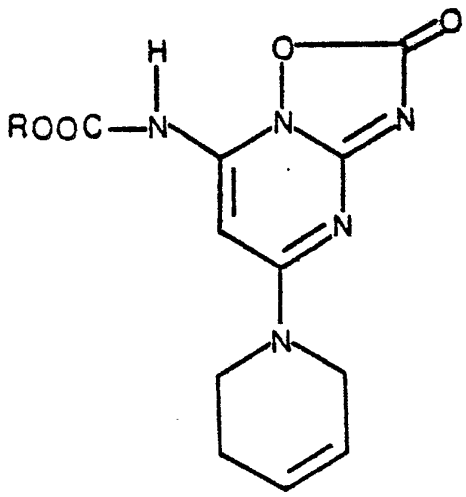
3



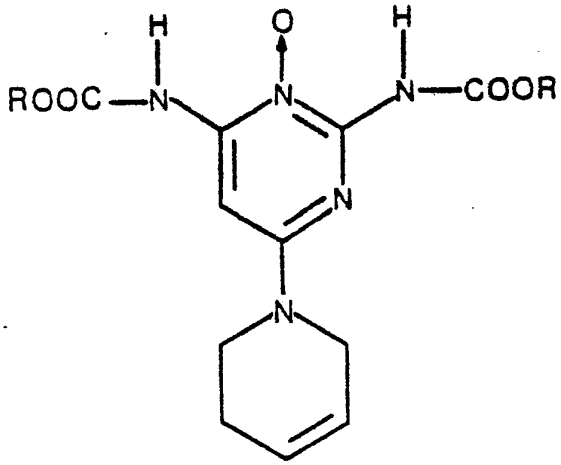
5



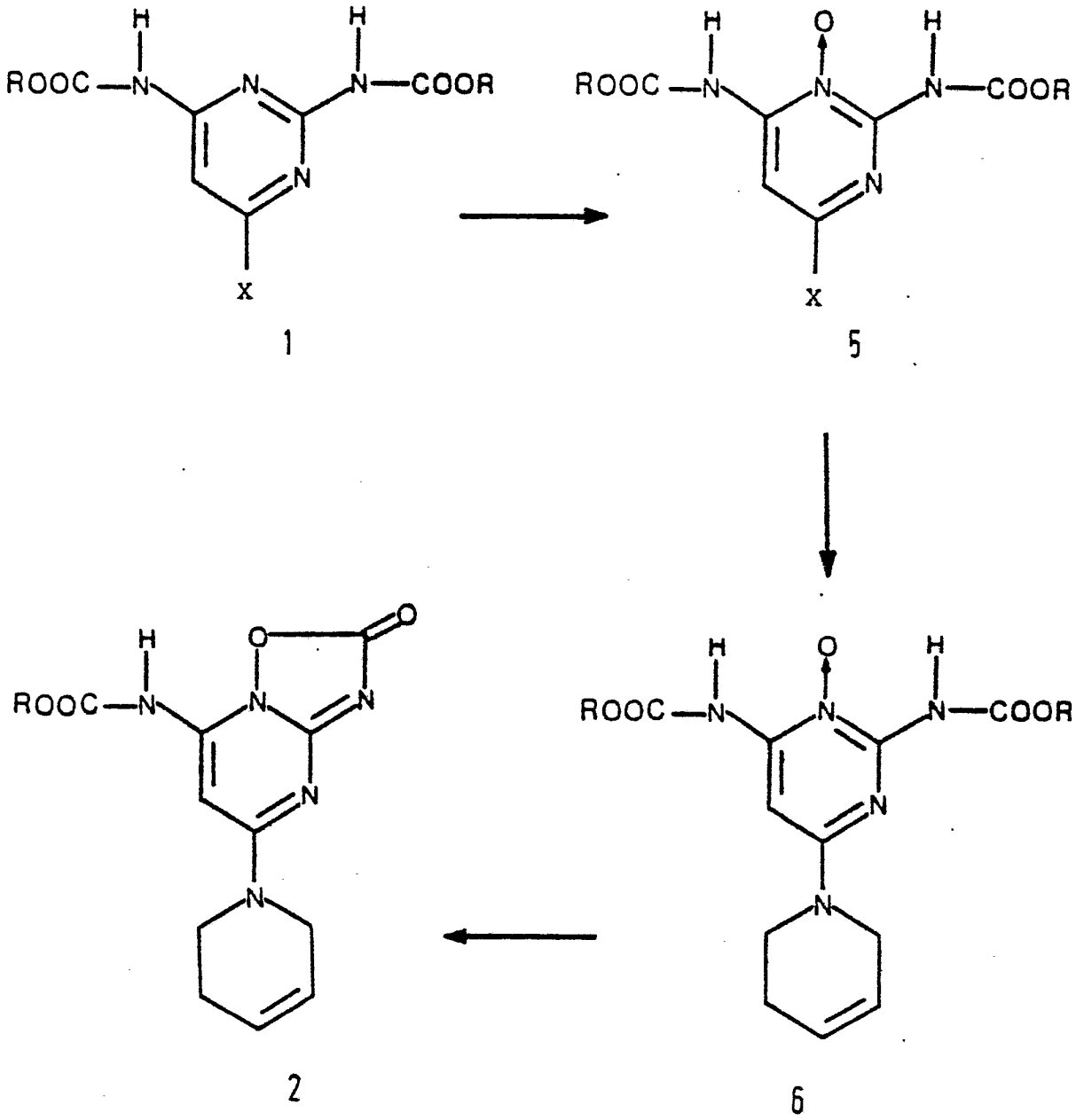
2



6



SCHEMA A



F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft