



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 284 226 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/54

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 329 357 5 (22) 07.06.89 (44) 07.11.90

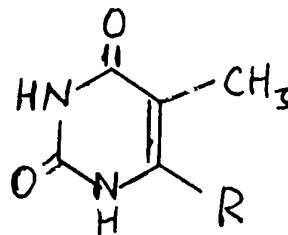
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72) Gärtner, Klaus; Schildt, Jürgen; von Janta-Lipinski, Martin, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Langen, Peter, Prof. Dr. habil. Dipl.-Biol., DD
(73) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Robert-Rössle-Straße 10, Berlin, 1115, DD
(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen

(55) Herstellung: 6-aminosubstituierte 5-Methyluracile;
Umsetzung: antivirale Mittel; Anti-HCMV-Mittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen.

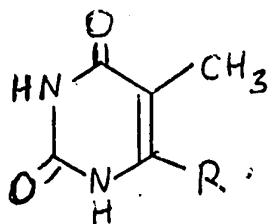
Anwendungsgebiet ist die chemische oder
pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß werden aus
6-Fluorthymin mit primären Aminen Produkte der Formel I
erhalten. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen
sind gegen das humane Cytomegalie-Virus (HCMV)
wirksam. Formel I



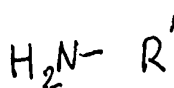
I

Patentansprüche:

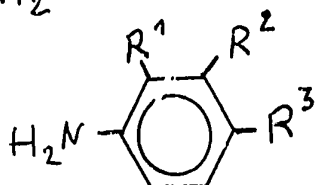
1. Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I,



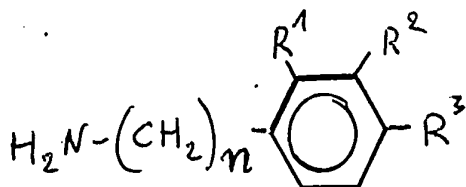
worin R die Aminogruppe, eine aliphatische offenkettige C₁-C₈-Alkylaminogruppe, deren Wasserstoffatome durch einen oder mehrere, gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, eine Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe bzw. eine Arylaminogruppe, in der das Aromatensystem Substituenten, wie Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe besitzt, wobei ein Kohlenstoffatom des aromatischen Ringes gegebenenfalls durch Stickstoff oder Sauerstoff ersetzt ist, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-Fluorthymin, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel mit einem primären Amin der allgemeinen Formel II, III oder IV,



II



III

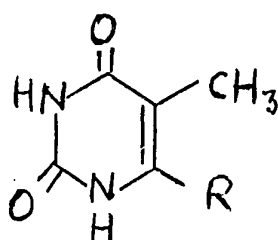


IV,

- worin R Wasserstoff, eine aliphatische offenkettige C₁-C₈-Alkylgruppe, deren Wasserstoffatome durch einen oder mehrere, gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe ersetzt sind, eine cyclische Alkylaminogruppe, R¹, R², R³ Wasserstoff, Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe und n einen Zahlenwert von 1 bis 6 bedeuten, umsetzt.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung unter Erhitzen innerhalb von 1 bis 6 Stunden durchführt.
 - Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion mit einem primären Amin der allgemeinen Formel III oder IV in N-Methylpyrrolidon erfolgt.

Anwendungsbereich der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I,



in der R die Aminogruppe, eine aliphatische offenkettige C₁-C₃-Alkylaminogruppe, deren H-Atome durch einen oder mehrere gegebenenfalls unterschiedliche Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe ersetzt sind, eine cyclische Alkylaminogruppe bzw. eine Arylaminogruppe darstellt, in der das Aromatensystem solche Substituenten wie Halogen, die Nitro-, die Amino-, eine Alkoxy-, eine Alkyl- bzw. eine Alkylaminogruppe besitzt, wobei gegebenenfalls ein Kohlenstoffatom des aromatischen Rings durch Stickstoff und Sauerstoff ersetzt ist.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

McCalfrey et al. beschreiben im US-Patent 4576948 die Darstellung von substituierten 6-Arylaminouracilen, die in p-Stellung eine Amino- bzw. Methoxygruppe besitzen und sich als Inhibitoren der Aktivität der terminalen Desoxyribonucleotidyl Transferase erwiesen.

Weiterhin haben sich 6-Arylhydrazino- bzw. 6-Arylaminouracil als potente Inhibitoren einer replikativen DNA-Polymerase, einer bakteriellen DNA-Polymerase III, erwiesen (BROWN, N. C. and WRIGHT, G. E., Pharmac. Ther. 1977, 1, 437-456).

Jedoch wird nur eine geringe Anzahl von Enzymen, des Polymerase III-Typs von gram-positiven Bakterien durch diese Uracilderivate in ihrer Aktivität gehemmt. Hemmstoffe, die in der 5-Position des Uracils eine die elektronenabhängigen Eigenschaften des Heterocyclus beeinflussenden Substituenten besitzen, sind bisher unbekannt.

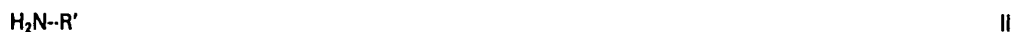
Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 6-aminosubstituierten 5-Methyluracilen der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, Verbindungen der allgemeinen Formel I als potentielle Hemmstoffe von Polymerasen bereitzustellen.

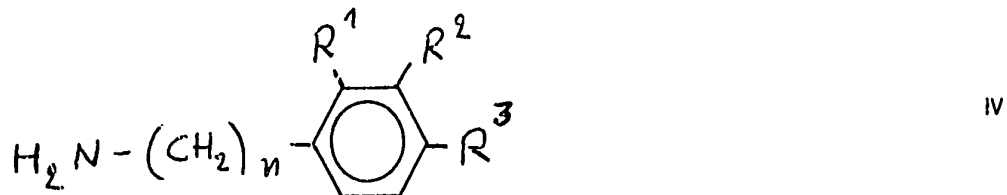
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, indem 6-Fluorthymin mit einem primären Amin der allgemeinen Formel II,



worin R' einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 C-Atomen, dessen Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Substituenten, wie Halogen, die Azido-, Nitro- bzw. Aminogruppe substituiert sind, bzw. einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, bzw. mit einem primären Amin der allgemeinen Formel III,



worin R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sein können und ein Wasserstoffatom, Halogen (F, Cl, Br), eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Alkoxy- oder Alkylgruppe bedeuten, wobei ein Kohlenstoffatom des aromatischen Ringsystems durch Stickstoff bzw. Sauerstoff ersetzt sein kann, bzw. mit einem primären Amin der allgemeinen Formel IV



worin R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben und n einen Wert von 1 bis 6 annimmt, zur Reaktion gebracht wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in der Weise ausgeführt, indem 3-5mMol des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel II, III bzw. IV mit 1 mMol 6-Fluorthymin für 1 bis 6 Std. erhitzt werden. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das überschüssige Amin bzw. das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die jeweilige Verbindung der Formel I aus dem Rückstand kristallin erhalten. Kristalline Aminoverbindungen I mit Verbindungen der allgemeinen Formel III bzw. IV werden bevorzugt durch Erhitzen in N-Methylpyrroliden als Lösungsmittel mit 6-Fluorthymin erhalten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind neu. Sie sind Hemmstoffe von bakteriellen und viralen DNA-Polymerasen. Sie sind wirksam gegen das humane Cytomegalievirus (HCMV). Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher beschrieben.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

6-n-Butylamino-5-methyluracil

144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin und 300 mg (4 mMol) n-Butylamin werden für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Stoffe werden anschließend i. Vak. entfernt. Aus dem Rückstand wird mit heißem Wasser die Titelverbindung erhalten.

F. 251 °C.

MS: m/z 197 (C₉H₁₅N₃O₂, M⁺).

Beispiel 2

5-Methyl-6-n-propylamino-uracil

Ein Gemisch aus 300 mg (5 mMol) n-Propylamin und 144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird aus Ethanol die gewünschte Verbindung gewonnen.

F. 262 °C (Zers.).

MS: m/z 183 (C₈H₁₃N₃O₂, M⁺).

Beispiel 3

6-(2,4-Dimethylanilino)-5-methyluracil

144 mg 6-Fluorthymin werden mit 600 mg (5 mMol) 2,4-Dimethylanilin für 4 Stunden auf 150 °C erhitzt. Die flüchtigen Substanzen werden i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (CHCl₃/5% Methanol – CHCl₃/15% Methanol), wobei das gewünschte Produkt erhalten wird, das aus Essigester umkristallisiert wird.

F. 253 °C.

MS: m/z 245 (C₁₃H₁₆N₃O₂, M⁺).

Beispiel 4

6-(2-Methoxyanilino)-5-methyluracil

Analog dem Beispiel 3 wird die Titelverbindung erhalten.

F. 240–241 °C (Essigester).

MS: m/z 247 (C₁₂H₁₃N₃O₃, M⁺).

Beispiel 5

6-(2-Chloranilino)-5-methyluracil

Die Verbindung wird analog Beispiel 3 gewonnen.

F. 278–279 °C (Essigester).

MS: m/z 251 (C₁₁H₁₀N₃O₂Cl, M⁺).

Beispiel 6

5-Methyl-6-(pyridin-2-yl-amino)uracil

470 mg (5 mMol) 2-Aminopyridin und 144 mg (1 mMol) 6-Fluorthymin werden in 2 ml N-Methyl-pyrrolidon suspendiert und für 4 Stunden auf 150 °C erhitzt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (CHCl₃/Methanol: 9/1). Die Titelverbindung wird aus Essigester umkristallisiert.

F. 333–335 °C.

MS: m/z 218 (C₁₀H₁₀N₄O₂, M⁺).

Beispiel 7

5-Methyl-6-(2-phenylethylamino)-uracil

Aus 3-Phenylethylamin und 6-Fluorthymin wird analog dem Beispiel 6 ein Rohprodukt erhalten, das aus Aceton umkristallisiert wird.

F. 220 °C.

MS: m/z 245 (C₁₃H₁₆N₃O₂, M⁺).