

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144698 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 2991/80 (51) Int.Cl.³ C 07 D 239/49
(22) Indleveringsdag 10. jul. 1980
(24) Løbedag 9. nov. 1978
(41) Alm. tilgængelig 10. jul. 1980
(44) Fremlagt 17. maj 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. 5001/78
(30) Prioritet 10. nov. 1977, 78487, LU 19. sep. 1978, 9776/78, CH

(71) Ansøger F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, CH.

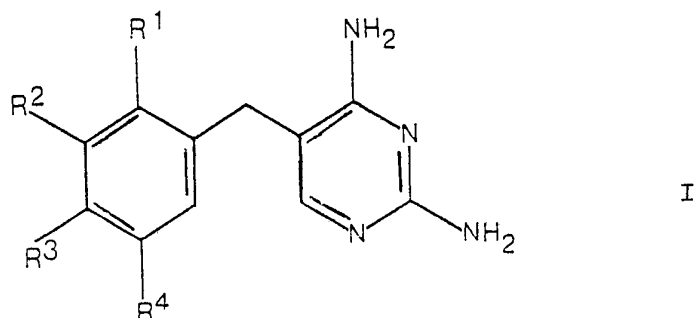
(72) Opfinder Ivan Kompis, CH: Alexander Eduard Wick, CH.

(74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) 2,4-Diamino-6-halogen-5-ben=
zylpyrimidiner til anvendelse
som mellemprodukter ved frem=
stilling af 2,4-diamino-5-ben=
zylpyrimidiner.

1
)
)
)
)
-
-
-
:
1

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 2,4-diamino-6-halogen-5-benzylpyrimidiner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner med den almene formel I

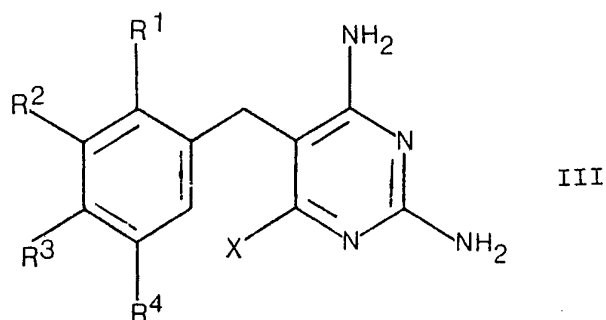


hvor R^1 betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 6 carbonatomer; R^2 betegner hydrogen; og R^3 og R^4 betegner C_{1-6} -alkylthio; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner C_{1-6} -alkylthio; og R^3 betegner C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio eller pyrrolo, eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 betegner C_{1-6} -alkoxy; og R^3 og R^4 betegner C_{1-6} -alkylthio, eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner C_{1-6} -alkoxy; og R^3 betegner C_{1-6} -alkylthio, carboxy- C_{1-6} -alkylthio eller cyano- C_{1-6} -alkylthio, eller fysiologisk tolerable salte deraf, hvilke mellemprodukter er ejendommelige ved, at de har den almene formel III



hvor X betegner halogen, og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning.

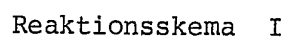
Eksempler på C_{1-6} -alkyl er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, isobutyl, tert.butyl, pentyl og hexyl, af hvilke methyl og ethyl foretrækkes.

Som halogensubstituenten skal især nævnes chlor, brom og iod, af hvilke chlor og brom foretrækkes.

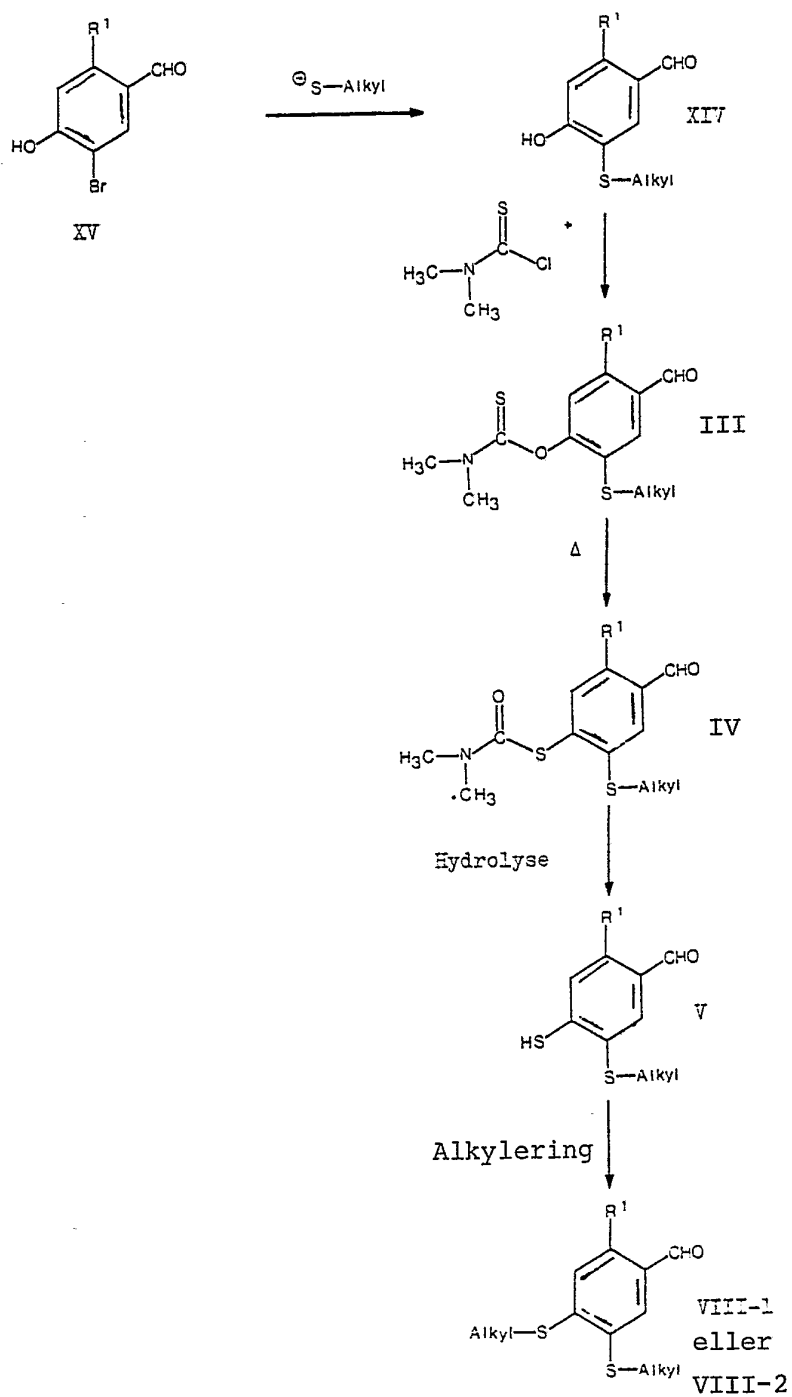
En særlig foretrukken forbindelse med formel III er 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin.

Fremstillingen af forbindelserne III kan foretages på i og for sig kendt måde ud fra tilsvarende 2,6-diamino-4-hydroxy-5-benzylpyrimidiner med den almene formel XII (reaktionsskema I) ved omsætning med et phosphoroxhalogenid. Forbindelserne XII kan fremstilles ud fra på tilsvarende måde substituerede aldehyder med formel VIII i analogi med kendte fremgangsmåder som illustreret i reaktionsskema I. For aldehyderne med formlerne VIII (hvor $R^1 - R^4$ har den samme betydning som angivet i forbindelse med forbindelserne med formlerne III og I) drejer det sig om hidtil ukendte forbindelser (bortset fra 3,4-bis(methylthio)benzaldehyd), som er omhandlet i dansk patentansøgning nr. 2990/80, og hvis fremstilling ud fra kendte forbindelser er sammenfattet i reaktionsskemaerne II - V.

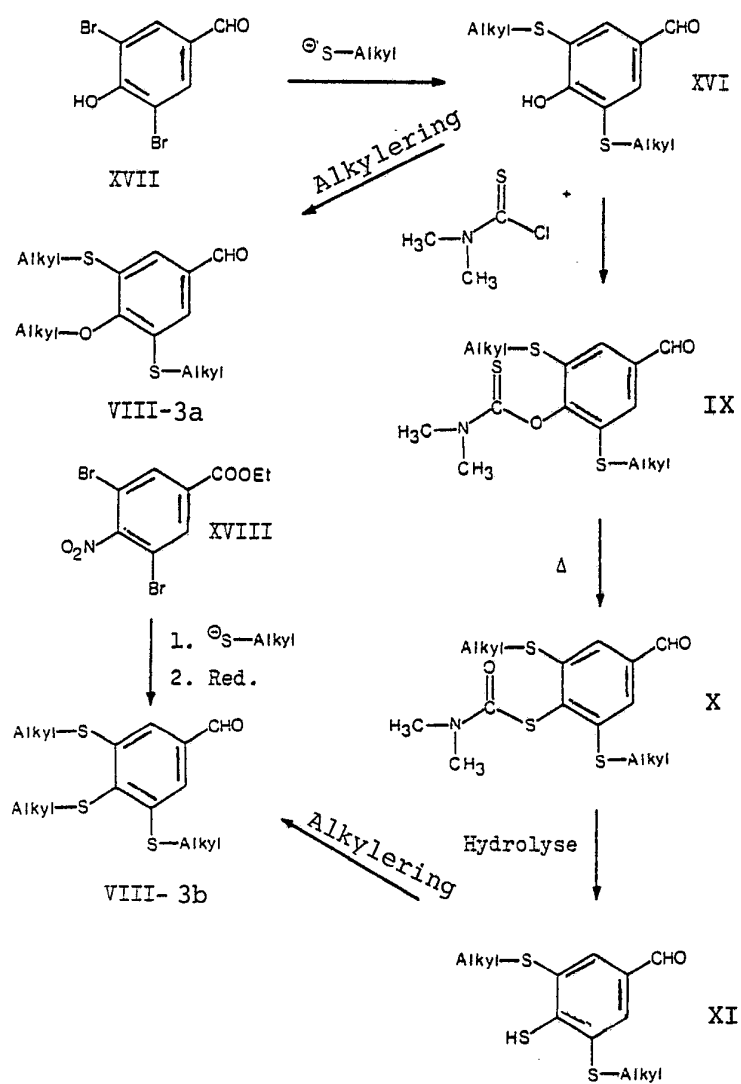
Ved reduktivt at eliminere substituenten X, som fortrinsvis er et chlor- eller bromatom, kan forbindelser med den almene formel III omdannes til farmakologisk virksomme 2,4-diaminobenzylpyrimidiner med formel I.



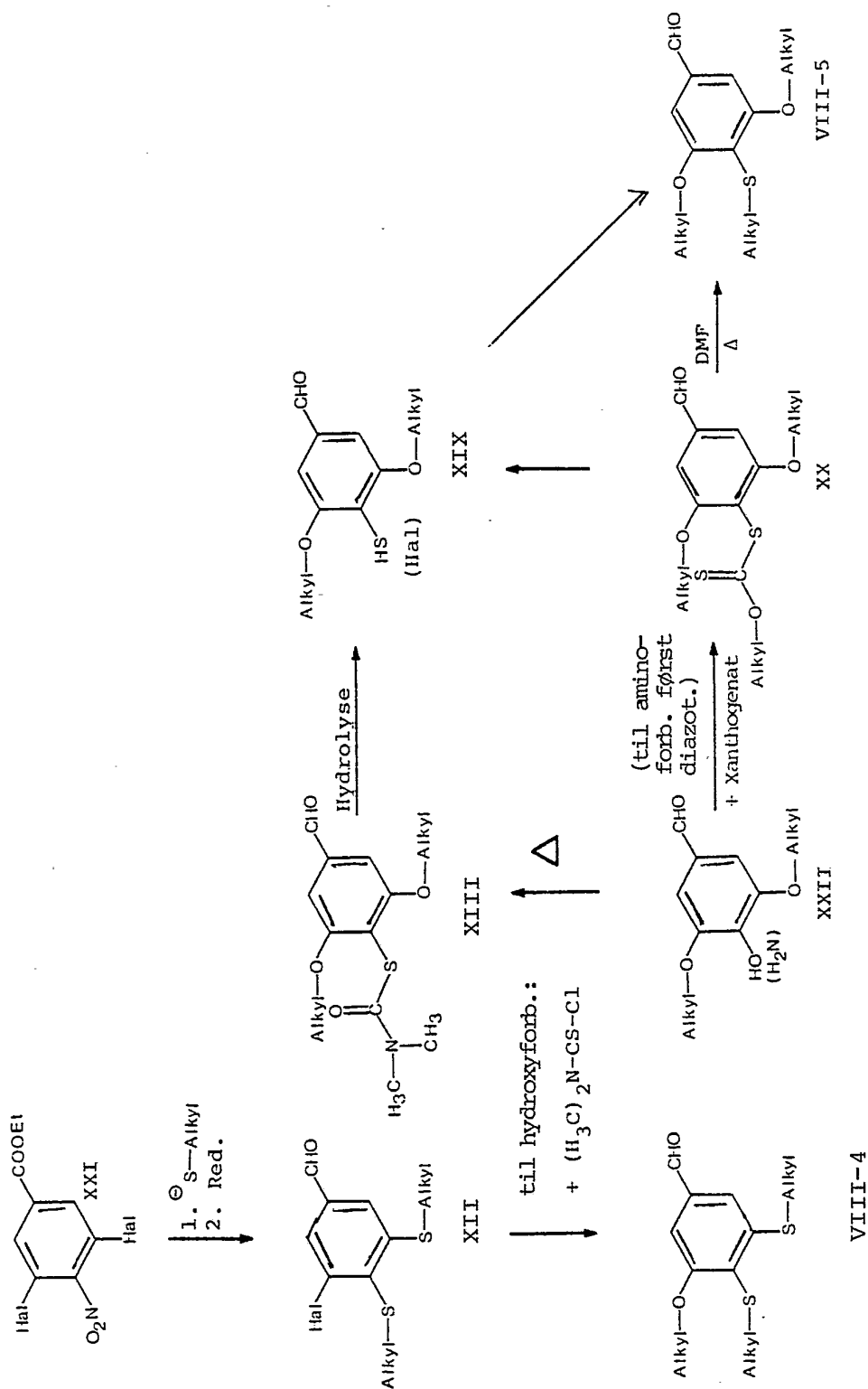
Reaktionsskema II



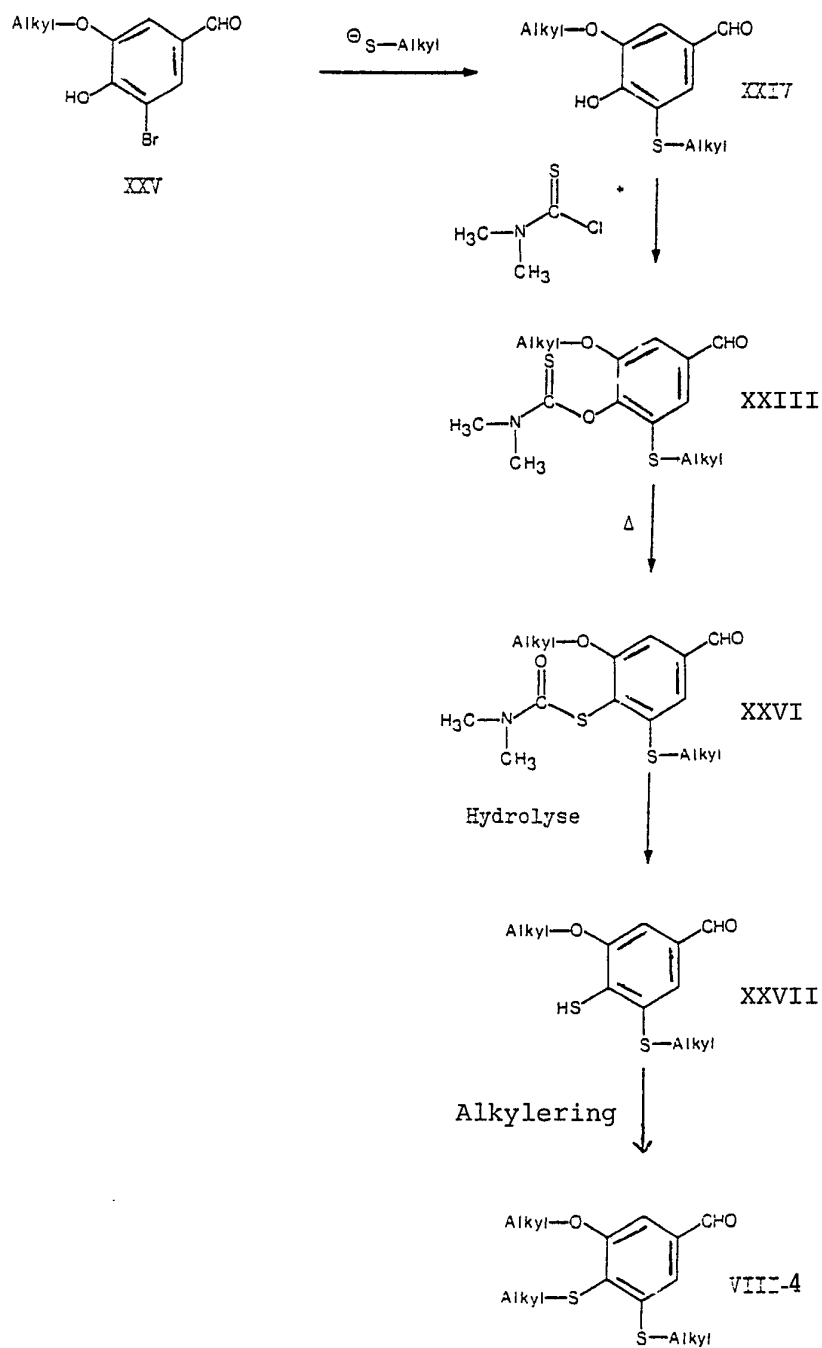
Reaktionsskema III



Reaktionsskema IV



Reaktionsskema V



Den reductive eliminerings af halogenatomet X kan foretages på i og for sig kendt måde ved behandling af en forbindelse III med egnede reduktionsmidler såsom zink i iseddike, amalgameret zink i natriumhydroxidopløsning eller ved katalytisk hydrogenering, f.eks. i nærværelse af en ædelmetalkatalysator såsom palladium, i et inert opløsningsmiddel såsom ethanol.

Fremstillingen af forbindelserne med formlen I ud fra forbindelserne med formlen III er beskrevet i dansk patentansøgning nr. 5001/78.

Forbindelserne med formlen I og salte deraf er antibakterielt virksomme. De hæmmer den bakterielle dihydrofolsyrereduktase (DHFR) og potentiører desuden virkningen af sulfonamider og andre dihydrofolsyresyntetasehæmmere. Kvantitativt udmærker forbindelserne med formlen I sig i forhold til kendte forbindelser ved at have lavere 50%'s hæmningskoncentration af den bakterielle DHFR (dihydrofolsyrereduktase), f.eks. fra *Escherichia coli*, og ved væsentligt højere Q-værdier (50%'s hæmning af DHFR i rotter/50%'s hæmning af DHFR fra *Escherichia coli*), som er et mål for selektiviteten ved hæmningen af den bakterielle DHFR, samt ved at have ringe toxicitet.

Data, som illustrerer den antibakterielle virkning af nogle repræsentative forbindelser med formlen I, er sammenfattet i nedenstående tabel I. I tabellen er endvidere indsat værdier for de præliminære toxiciteter samt de tilsvarende værdier for de strukturelt nærmestliggende, anerkendt godt virkende forbindelser (trimethoprim, diaveridin og ormetoprim).

Tabel I

Forbindelse med formelen I	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	50%'s hæmning af DHFR (M x 10 ⁸) E. coli	Præliminær toxicitet LD (mg/kg) peroralt
	H	OCH ₃	SCH ₃	OCH ₃	0,35	> 5000
	H	OCH ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	0,18	> 5000
	H	SCH ₃	OCH ₃	SCH ₃	0,72	> 5000
	H	SCH ₃	SCH ₃	SCH ₃	0,45	> 5000
	H	SCH ₃		SCH ₃	0,52	> 5000
	H	OCH ₃	S-CH ₂ -COOH	OCH ₃	2,1	> 5000
	H	OCH ₃	SCH ₃	SCH ₃	0,21	-
	H	OCH ₃	S-(CH ₂) ₄ -CN	OCH ₃	0,29	> 5000
	H	OC ₂ H ₅	SCH ₃	OC ₂ H ₅	0,30	> 5000
	H	H	SCH ₃	SCH ₃	1,6	> 5000
	CH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃	1,5	> 5000
Trimethoprim	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0,9	2200-3500
Diaveridin	H	H	OCH ₃	OCH ₃	10	> 5000
Ormetoprim	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	6,7	4400

Forbindelserne med formlen I udmærker sig i forhold til de kendte forbindelser ved at have en større hæmningsaktivitet over for DAFR fra *Escherichia coli* og/eller ved at have ringere toxicitet. Ulempen ved ringere hæmning af DHFR (2,1) overkompenseres af den forbindelse, hvor R^3 er $S-CH_2-COOH$, ved den væsentligt bedre vandopløselighed.

På grund af den særlig gode virkning, som disse forbindelser udviser, er foretrukne forbindelser med formlen I 2,4-diamino-5-[3,5-dimethoxy-4-(methylthio)benzyl]pyrimidin og 2,4-diamino-5-[4-(ethylthio)-3,5-dimethoxybenzyl]pyrimidin eller fysiologisk tolerable salte deraf, og disse forbindelser kan fremstilles ud fra de foretrukne forbindelser med formlen III, nemlig 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin og 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-ethylthiobenzyl)pyrimidin.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempel.

Eksempel.

En blanding af 10,6 g 3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzaldehyd, 6,2 g cyaneddikesyreethylester og 2 dråber piperidin opvarmes til $120^{\circ}C$ i en åben kolbe under omrøring i 90 minutter, hvorefter blandingen afkøles og omkrystalliseres af ether/n-heptan. Udbyttet af α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthiokanelsyreethylester, andrager 12,0 g (80% af det teoretiske), og forbindelsen smelter efter krystallisation af ethanol ved $98 - 100^{\circ}C$.

Til en suspension af 6,0 g α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthiokanelsyreethylester i 130 ml ethanol og 2 dråber 1N natriumhydroxidopløsning sættes under omrøring 0,23 g natriumborhydrid, hvorved der dannes en opløsning. Efter 30 minutters forløb afdampes ethanol ved $40^{\circ}C$ under vandstrålevakuum, reanensen optages i ether, og opløsningen vaskes med vand og filtreres gennem silicagel. Der fås 5,0 g (79,1% af det teoretiske) α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthiohydrokanelsyreethylester i form af en farveløs olie.

Ved et andet forsøg hydrogeneres en opløsning af 3 g α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthiokanelsyreethylester i 250 ml methanol og 500 mg 5%'s palladium/kul i 24 timer under atmosfæretryk og ved stue-

temperatur. Ved sædvanlig oparbejdning isoleres 3,0 g (~100% af det teoretiske) α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthio-hydrokannelsyre-ethylester.

Til en opløsning af 0,7 g natrium i 60 ml absolut ethanol sættes 2,7 g guanidinhydrochlorid. Efter 30 minutters forløb filtreres suspensionen, og til filtratet sættes 4,5 g α -cyano-3,5-dimethoxy-4-methylthio-hydrokannelsyreethylester. Reaktionsblandingen koges i 18 timer under tilbagesvaling og inddampes til tørhed, og remanensen opslættes med vand og ekstraheres 3 gange med 200 ml ethylacetat. Ekstrakten inddampes, og remanensen krystalliseres af methanol. Der fås 1,8 g (38,5% af det teoretiske) 2,6-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)-4-pyrimidinol, smeltepunkt 213 - 215°C.

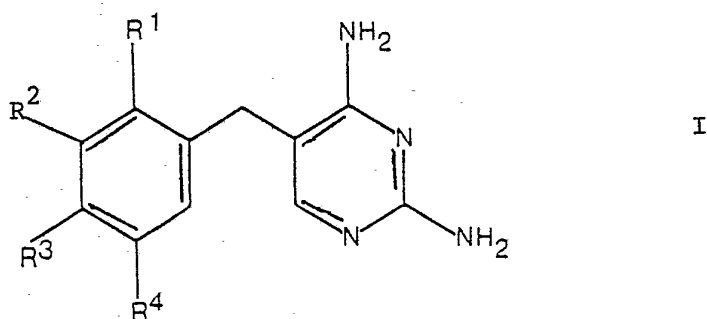
Til en suspension af 0,96 g 2,6-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)-4-pyrimidinol i 7,6 g phosphoroxychlorid sættes under omrøring dråbevis 0,73 g dimethylanilin. Blandingen koges under omrøring i 4 timer, og ca. halvdelen af den overskydende mængde phosphoroxychlorid afdestilleres under reduceret tryk. Til resten sættes ca. 10 g is. Suspensionen lades derefter henstå ved stuetemperatur i 36 timer og indstilles på pH-værdi 10 med koncentreret ammoniakopløsning. Den resulterende suspension befries for dimethylanilin ved vanddampdestillation. Efter afkøling af den vandige suspension isoleres det faste råprodukt ved sugefiltrering, opløses i benzen/methanol i forholdet 1:4 (v/v) og filtreres gennem silicagel. Efter afdampning af opløsningsmidlet omkrystalliseres det resulterende 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin med methanol, smeltepunkt 218 - 221°C.

Til en opløsning af 167,7 mg 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin i 1,6 ml iseddike og 10 mg kviksølv-II-chlorid i 0,2 ml vand sættes 150 mg zinkpulver. Blandingen koges under tilbagesvaling natten over og under omrøring. Den resulterende opløsning filtreres varmt, og det ikke-omsatte zink eftervaskes med 0,5 ml iseddike. Filtratet fortyndes med 2 ml vand og indstilles på alkalisk reaktion med koncentreret ammoniakopløsning under afkøling. Suspensionen ekstraheres 3 gange med 5 ml ethylacetat, ekstrakten tørres og inddampes, og remanensen omkrystalliseres af

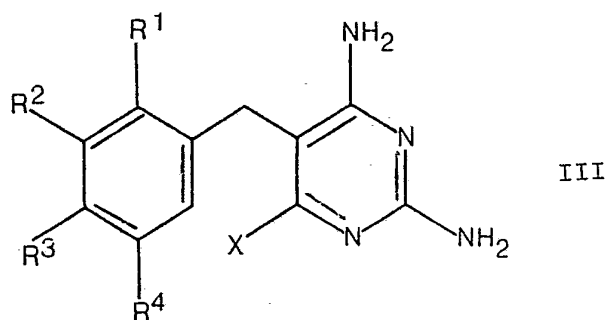
methanol. Der fås 148 mg 2,4-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin, smeltepunkt 231 - 232°C.

Patentkrav.

1. 2,4-Diamino-6-halogen-5-benzylpyrimidiner til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner med den almene formel I



eller fysiologisk tolerable salte deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel III



i hvilke formler X betegner halogen, og enten R¹ betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 6 carbonatomer; R² betegner hydrogen; og R³ og R⁴ betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer, alkylthio med 1 - 6 carbonatomer eller pyrrolo; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 og R^4 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer, carboxy-alkylthio med 1 - 6 carbonatomer i alkyl delen eller cyano-alkylthio med 1 - 6 carbonatomer i alkyl delen.

2. Benzylpyrimidiner ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at

R^1 betegner hydrogen eller alkyl med 1 - 6 carbonatomer; R^2 betegner hydrogen; og R^3 og R^4 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer, alkylthio med 1 - 6 carbonatomer eller pyrrolo; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 og R^4 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer; eller

R^1 betegner hydrogen; R^2 og R^4 betegner alkoxy med 1 - 6 carbonatomer; og R^3 betegner alkylthio med 1 - 6 carbonatomer, eller carboxy-alkylthio med 1 - 6 carbonatomer i alkyl delen.

3. Benzylpyrimidin ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-methylthiobenzyl)pyrimidin.

4. Benzylpyrimidin ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 2,6-diamino-4-chlor-5-(3,5-dimethoxy-4-ethylthiobenzyl)pyrimidin.

Fremdragne publikationer:
