

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 78100180.5

51 Int. Cl. 2: **C07D239/48, A61K31/505,**
C07D403/12, C07D413/12

22 Anmeldetag: 16.06.78

30 Priorität: 06.07.77 DE 2730467

71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-**
Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)

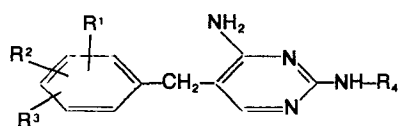
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 24.01.79
Patentblatt 79/2

72 Erfinder: **Gutsche, Klaus, Dr., Ehmschenkamp 5,**
D-2084 Rellingen (DE)
Scharwaechter, Peter, Dr., An der Duene 9, D-2082
Moorrege (DE)
Kohlmann, Wilhelm, Dr., An der Duene 6, D-2082
Moorrege (DE)
Kroemer, Gerd, Dr., verstorben, zuletzt wohnhaft
Kaltenweide 100a, D-2200 Elmshorn (DE)

64 Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB LU NL SE**

54 **Benzylpyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.**

57 Benzylpyrimidine der Formel



Ring bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit hierfür üblichen Säuren.

Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende therapeutische Mittel und ihre Verwendung bei Infektionskrankheiten.

EP 0 000 334 A1

in der R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten und R⁴ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, dessen Kohlenstoffkette durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und/oder mit einem Teil ihrer Kohlenstoffatome einen cycloaliphatischen Ring mit 5 oder 6 C-Atomen im Ring bilden kann und substituiert sein kann durch ein Chloratom, eine Hydroxygruppe oder eine sekundäre Aminogruppe, deren Stickstoffatom auch Bestandteil eines aliphatischen ringförmigen Amins sein kann, oder -alk-R⁵ ist, worin alk ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen und R⁵ den gegebenenfalls durch Chlor oder C₁₋₄-Alkyl substituierten Phenylrest oder einen heteroaromatischen Ring mit 1 oder 2 Sauerstoff- und/oder Stickstoffatomen im

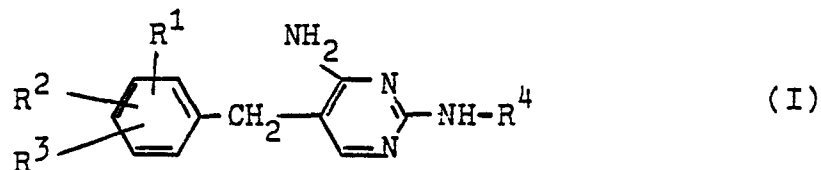
BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/033062

Benzympyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und
diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Benzympyrimidine der allgemei-
nen Formel I

5



10

in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden vonein-
ander sind, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor be-
deuten, und R^4 einen geradkettigen oder verzweigten, ge-
sättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen
15 bedeutet, dessen Kohlenstoffkette durch 1 bis 3 Sauer-
stoffatome unterbrochen sein kann und/oder mit einem Teil
ihrer Kohlenstoffatome einen cycloaliphatischen Ring mit
5 oder 6 C-Atomen im Ring bilden kann und substituiert sein
kann durch ein Chloratom, eine Hydroxygruppe oder eine
20 sekundäre Aminogruppe, deren Stickstoffatom auch Bestandteil
eines aliphatischen ringförmigen Amins sein kann, oder
-alk- R^5 ist, worin alk ein gerader oder verzweigter Alky-
lenrest mit 1 bis 4 C-Atomen und R^5 den gegebenenfalls
durch Chlor oder C_{1-4} -Alkyl substituierten Phenylrest oder
25 einen heteroaromatischen Ring mit 1 bis 2 Sauerstoff-

D/K1

und/oder Stickstoffatomen im Ring bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit hierfür üblichen Säuren.

- 5 Substituenten R^4 können beispielsweise sein Methoxymethyl, n-Butyloxymethyl, Cyclohexyloxymethyl, β -Chloräthoxy-methyl, β -Äthoxyäthoxymethyl, β -Methoxyäthoxymethyl, β -Chlor- α -methyl-äthoxymethyl, β -Dimethylaminoäthyl, β -Morpholinoäthyl, β -Pyrrolidinoäthyl, 3-Dimethylaminopro-
10 pyl, Allyloxymethyl, Benzyloxymethyl, Benzyl, 4-Chlorbenzyl, Phenäthyl, 3-Methylisoxazolylmethyl-2, 3-Tertiärbutylisoxa-
zolylmethyl-2, β -Hydroxyäthyl.

- Insbesondere sind Verbindungen der Formel I zu nennen,
15 in denen R^4 einen Methylrest, der substituiert ist durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 C-Atomen, dessen Alkylrest gegebenenfalls zusätzlich substituiert ist durch ein Chloratom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylrest, der wiederum durch einen Alkoxyrest mit 1 bis
20 4 C-Atomen substituiert sein kann, einen Allyloxyrest, einen Cyclohexyloxyrest oder einen Benzyloxyrest, bedeutet oder R^4 bedeutet Allyl oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, der durch Phenyl, Chlorphenyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 2 C-Atomen, Dialkylamino mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkyl oder einen Pyrrolidino- oder Morpholinorest
25 substituiert ist oder R^4 bedeutet einen 3-Alkylisoxazolyl-5-methyl-rest mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl.

- Bevorzugt stehen die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 in der
30 3-, 4- und 5-Stellung des Benzolringes.

- Bevorzugt sind dabei solche Verbindungen der Formel I, in denen R^4 den Rest $-\text{alk}-\text{O}-R^6$ bedeutet, wobei R^6 Wasserstoff, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls
35 durch Chlor oder Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen sub-

stituierten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, den Cyclohexyl-, Phenyl- oder Benzylrest und alk einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

5

Ganz besonders bevorzugt sind dabei diejenigen Verbindungen der Formel I, in der R^1 , R^2 und R^3 Methoxygruppen sind.

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze sind antimikrobiell wirksam bei durch Bakterien und Protozoen hervorgerufenen Krankheiten und potenzieren, kombiniert mit Sulfonamiden, deren antimikrobielle Wirkung. Sie können beispielsweise bei bakteriellen Erkrankungen der Atmungsorgane, Verdauungsorgane und Harnwege sowie bei Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen und allgemein systemischen Infektionskrankheiten und bei Malaria verwendet werden.

15

Solche Sulfonamide sind beispielsweise:

2-Sulfanilamidopyrimidin, 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin, 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin, 3-Sulfanilamido-5-methylisoxazol, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol, 3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazin, 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin, 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin, 2-Sulfanilamido-3-methoxypyrazin.

25

Als übliche Säuren zur Bildung pharmakologisch verträglicher Salze kommen in Frage:

Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure.

30

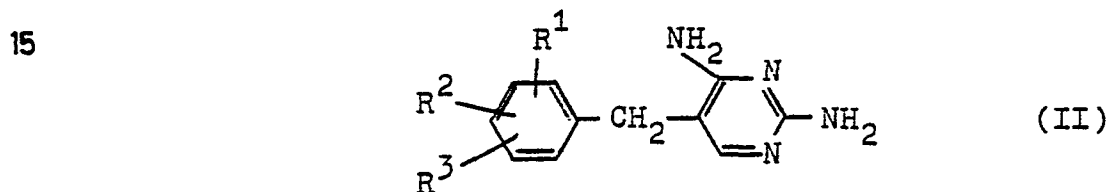
Bevorzugt werden jedoch die genannten anorganischen Säuren, insbesondere Salzsäure und Schwefelsäure, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen besonders gut kristallisierende Salze bilden.

35

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können mit den beispielhaft genannten Sulfonamiden in verschiedenen Mischungsverhältnissen kombiniert werden, wobei das Verhältnis Substanz nach Formel I : Sulfonamid in dem Bereich
 5 1 : 10 bis 5 : 1 variieren kann. Bevorzugte Mischungsverhältnisse sind jedoch 1 : 1 bis 1 : 5. Dabei kommen in der Regel als Dosierung 20 bis 500 mg eines Wirkstoffs der Formel I in Betracht.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen nach Formel I geschieht in der Weise, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

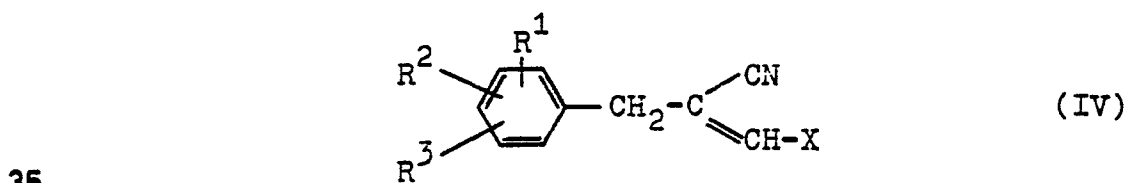


20 in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



25 in der R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, und Hal ein Halogenatom, insbesondere Cl oder Br ist, umsetzt oder

30 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und X eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

5

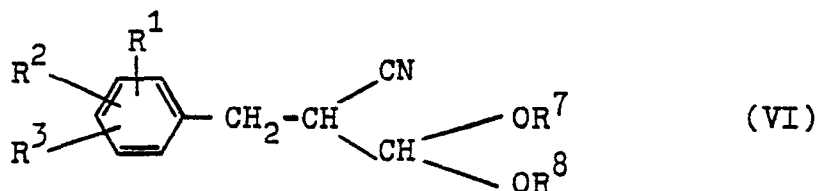


10

in der R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, umsetzt oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

15



20

in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und R^7 und R^8 niedere Alkylreste darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umsetzt.

25

Gegenüber den zahlreichen literaturbekannten, über eine Ringschlußreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel V verlaufenden Synthesemöglichkeiten sollen die Verfahren a) bis c) keine Einschränkungen darstellen.

30

Bei der Verfahrensweise a) wird im allgemeinen in einem aprotischen Verdünnungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Chlorbenzol, Chloroform oder Pyridin gearbeitet, wobei die Reaktionstemperaturen je nach Reaktivität der Verbindung der allgemeinen Formel III zwischen 0 und 200°C liegen.

35

Bei der Verfahrensweise b) wird in Alkoholen, vorzugsweise in Methanol oder Äthanol, oder in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel gearbeitet, wobei die Reaktionstemperaturen zwischen 50 und 150°C liegen.

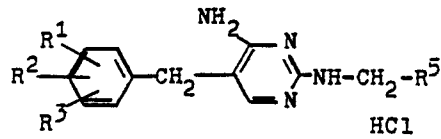
- 5 Temperaturen um 150°C sind dann erforderlich, wenn die Abgangsgruppe X eine schwer reagierende aliphatische Aminogruppe bedeutet. Die Abgangsgruppe in der Formel IV bedeutet eine Alkoxygruppe, vorzugsweise die Methoxy- und die Äthoxygruppe, oder eine sekundäre aliphatische Amino-
- 10 gruppe, vorzugsweise eine Morpholino- oder Dimethylamino- gruppe, oder eine primäre aromatische Aminogruppe, vorzugsweise die Anilinogruppe oder den Imidazolyl-1-rest.

- Zum Wirkungsnachweis wurden erfindungsgemäße Substanzen
- 15 im Tierversuch am Modell der sogenannten Aronson-Sepsis, wobei mit streptococcus agalactiae infiziert wird, geprüft und mit dem bekannten Trimethoprim verglichen. Hierzu wurden Gruppen von je 30 weiblichen Mäusen mit einer tödlichen Dosis von Streptococcus agalactiae 7941 infiziert
- 20 und 2 Stunden nach der Infektion mit einer Mischung von 300 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-oxazol + 60 mg einer der erfindungsgemäßen Substanzen behandelt. Außer einer nicht behandelten Kontrollgruppe wurde eine zweite Gruppe mit dem als Referenzsubstanz dienenden Gemisch von 300 mg
- 25 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol + 60 mg Trimethoprim behandelt. Nach 44 Stunden wurde die Zahl der überlebenden Tiere bestimmt und diese Zahl durch die Zahl der überlebenden aus der mit der Referenzsubstanz behandelten Gruppe dividiert. Der so erhaltene Zahlenwert (Trimethoprimfaktor).
- 30 ist ein Maß für die Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich zum Trimethoprim. F = 2 bedeutet also, daß die Substanz doppelt so wirksam ist wie Trimethoprim. Aus der folgenden Tabelle geht eine Überlegenheit der erfindungsgemäßen Substanzen gegenüber dem Trimethoprim bis
- 35 zum 3-fachen hervor.

0000334

Tabelle I

Allgemeine Formel



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	. P
1	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-OCH ₃	1,25
2	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-C ₃ H ₇ (n)	2,50
3	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-	1,60
4	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-CH ₂ -	2,00
5	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-C ₂ H ₄ .Cl	1,00
6	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -	2,00
7	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₅ .CH ₃	1,10
8	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH=CH ₂	1,33
9	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	1,64
10	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -N< CH ₃ CH ₃	1,10
11	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -N< H	1,50
12	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -N< O	2,00
13	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	3,00
14	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -O-C ₂ H ₅	1,00
15	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N< C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	1,50
16	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃		1,10
17	H	(4)-OCH ₃	H	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	1,67
18	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	H	-O-CH ₂ -	1,17
19	2-Cl	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl	1,50

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach auch chemotherapeutische Mittel, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel I, insbesondere in Kombination mit einem Sulfonamid als Wirkstoffe enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Sulfonamidpotentiatores.

Die chemotherapeutischen Mittel bzw. Zubereitungen werden mit den üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in bekannter Weise hergestellt.

Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen.

20 Beispiel 1

2-Methoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-Hydrochlorid

25 5,8 g 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin wurden in 60 ml Pyridin bei 60°C gelöst und die Lösung bei dieser Temperatur tropfenweise mit 3,0 ml Chlordimethyläther versetzt. Anschließend wurde das Pyridin im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus 250 ml Äthanol umkristallisiert. Es wurden so 5,5 g (74 % d.Th.) 2-Methoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 227°C erhalten.

Beispiel 2

2-Cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-Hydrochlorid

5

5,8 g 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin wurden in 100 ml Dioxan bei 80°C gelöst und die Lösung mit 2,97 g Chlormethylcyclohexyläther tropfenweise versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 Minuten bei 90°C gerührt. Der nach dem Abkühlen erhaltene Niederschlag wurde aus Methylglykol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Es wurden 6,8 g (77 % d.Th.) 2-Cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 208°C erhalten.

15

Analog Beispiel 1 und 2 wurden außerdem hergestellt:

3. 2-Äthoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 206°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyläthyläther.
4. 2-n-Propyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 249°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-n-propyläther.
5. 2-n-Butyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 235°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-n-butyläther.
6. 2-n-Hexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 228°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-n-hexyläther.

7. 2-Allyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 220 bis 222°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethylallyläther.
- 5
8. 2-(β-Chloräthoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 218°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-β-chloräthyläther.
- 10
9. 2-(2-Chlor-1-methyl-äthoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 230°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-(2-chlor-1-methyläthyl)-äther.
- 15
10. 2-Benzyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 227°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethylbenzyläther.
- 20
11. 2-(β-Methoxyäthoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 226°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-β-methoxyäthyläther.
- 25
12. 2-(β-Äthoxyäthoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 216°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-β-äthoxyäthyläther.
- 30
13. 2-Cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(4-methoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 297°C aus 2,4-Diamino-5-(4-methoxy)-pyrimidin und Chlormethylcyclohexyläther.
- 35

14. 2-Benzylloxymethylamino-4-amino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 182°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethylbenzyläther.
- 5
15. 2-(β-Chloräthoxymethylamino)-4-amino-5-(2-chlorbenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 222°C aus 2,4-Diamino-5-(2-chlorbenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-β-chloräthyläther.
- 10
16. 2-(β-Äthoxyäthoxymethylamino)-4-amino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 218°C aus 2,4-Diamino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin und Chlormethyl-β-äthoxyäthyläther.
- 15
17. 2-Allyloxymethylamino-4-amino-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 200°C aus 2,4-Diamino-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin und Chlormethylallyläther.
- 20
18. 2-(3-Methylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 290°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und 3-Methyl-5-chlormethyl-isoxazol.
- 25
19. 2-(3-Äthylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 291°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und 3-Äthyl-5-chlormethyl-isoxazol.
- 30
20. 2-(3-Isopropylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 290°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und 3-Isopropyl-5-chlormethyl-isoxazol.
- 35

21. 2-(3-Tertiärbutylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl mit dem Fp.: 280°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und 3-Tertiärbutyl-5-chlormethyl-isoxazol.

5

Beispiel 22

2-Benzylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin

- 10 5 g α -Anilino- β -(3,4,5-trimethoxybenzyl)-acrylnitril, 5,9 g Benzylguanidiniumsulfat und 1,6 g Natriummethylat wurden in 50 ml Äthanol 4 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Gemisch mit 10 ml Wasser versetzt und nach dem Abkühlen die Kristalle abgesaugt und
15 mit Wasser gewaschen.

Nach Umkristallisieren des Produktes aus Isopropanol wurden 4,1 g (72 % d.Th.) 2-Benzylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 135°C erhalten.

20

Analog Beispiel 22 wurden erhalten:

23. 2-Allylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 132°C unter Verwendung von Allylguanidinsulfat.
25
24. 2-(Phenäthyl- β -amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 124°C unter Verwendung von Phenäthylguanidinsulfat.
30
25. 2-(4-Chlorbenzylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 143°C unter Verwendung von 4-Chlorbenzylguanidinsulfat.
35

26. 2-(β -Dimethylaminoäthylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 139°C unter Verwendung von β -Dimethylaminoäthylguanidinsulfat.
- 5 27. 2-(β -Morpholinoäthylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 140°C unter Verwendung von β -Morpholinäthylguanidinsulfat.
- 10 28. 2-(β -Pyrrolidinoäthylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 130°C unter Verwendung von β -Pyrrolidinoäthylguanidinsulfat.
- 15 29. 2-(3-Dimethylamino-n-propyl-1-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 139°C unter Verwendung von 3-Dimethylamino-n-propyl-1-guanidinsulfat.
- 20 30. 6,4 g α -Cyano- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionaldehyddimethylacetal, 3 g β -Hydroxyäthylguanidinsulfat und 1,1 g Natriummethylat wurden in 100 ml Äthanol 5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Äthanol abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst. Durch Extraktion der Lösung mit Chloroform wurden 3,4 g (50 % d.Th.)
- 25 2-(β -Hydroxyäthylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 146°C nach Umkristallisation aus Isopropanol erhalten.
- 30 31. 5,6 g α -(3,4,5-Trimethoxybenzyl)- β -dimethylaminoacrylnitril, 3,8 g β -Äthoxyäthylguanidinsulfat und 2 g Natriummethylat wurden in 100 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 150°C gerührt. Danach wurde das Dimethylsulfoxid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Das ölige Produkt
- 35 wurde mit Chloroform extrahiert und der Rückstand

nach dem Einengen der Extrakte mehrfach aus Essigester/⁷ Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt so 1,4 g (20 % d.Th.) 2-(β -Äthoxyäthylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 147°C.

5

32. 12 g β -Imidazolyl-1-propionitril, 6 g Natriummethylat und 19,6 g 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd wurden 12 Stunden in 200 ml Methanol am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurden 37 g (3-Äthoxy-n-propyl-1)-guanidinsulfat und weitere 6 g Natriummethylat zugegeben, das Methanol langsam abdestilliert und der Rückstand 2 Stunden bei 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Wasser verrührt und das halbfeste Produkt mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand vom Chloroformextrakt wurde aus Essigester/Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt so 12 g (32 % d.Th.) 2-(3-Äthoxy-n-propyl-1-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit dem Fp.: 118°C.

10

15

20 33. Analog Beispiel 1 wurde erhalten:
2-[β (β -methoxyäthoxy)-äthoxymethylamino]-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-hydrochlorid mit dem Fp 206 bis 209°C aus Trimethoprim und β -(β -Methoxyäthoxy)-äthylchlormethyläther
(R⁴ = -CH₂-O-C₂H₄-O-C₂H₄-OCH₃).

25

34. Analog Beispiel 1 wurde erhalten:
2-[β (β -n-Butoxyäthoxy)-äthoxymethylamino]-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxy)-benzylpyrimidin-hydrochlorid mit dem Fp 213°C aus Trimethoprim und β -(β -n-Butoxyäthoxy)-äthylchlormethyläther
(R⁴ = -CH₂-O-C₂H₄-O-C₂H₄-O-C₄H₉(n)).

30

35

Beispiele für Zubereitungen

1. 400 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol
80 mg 2-Benzyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin
5
20 mg Maisstärke
10 mg Gelatine
8 mg Talkum
2 mg Magnesiumstearat
10 20 mg Primojel

Die Wirkstoffe werden mit Maisstärke gemischt und mit wäßriger Gelatinelösung granuliert. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit den Zuschlägen vermischt.
15 Aus dieser Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.

2. 160 mg 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
80 mg 2-n-Hexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin
20
5 mg Gelatine
30 mg Maisstärke
4 mg Talkum
1 mg Magnesiumstearat

25 Die Wirkstoffe werden mit wäßriger Gelatinelösung granuliert und nach dem Trocknen mit Maisstärke, Talkum und Magnesiumstearat vermischt. Aus dieser Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.
30

35

3.	4,00 g	2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
	2,00 g	2-n-Hexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin
	1,9 g	Tylose C 30
5	30,0 g	Zucker
	10,0 g	Glycerin
	2,5 g	Bentonit
	0,06 g	Aroma
	0,04 g	Nipagin M
10	0,06 g	Nipasol-Natrium
	ad 100,00 g	demineralisiertes Wasser

Die feinst gemahlene Wirkstoffe werden in dem wässrigen Tylose-Schleim suspendiert. Anschließend werden alle anderen Bestandteile unter Rühren nacheinander zugegeben. Zum Schluß wird mit Wasser auf 100,0 g aufgefüllt.

20

25

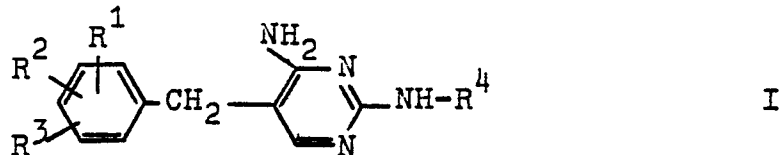
30

35

Patentansprüche

1. Benzylpyrimidine der allgemeinen Formel I

5



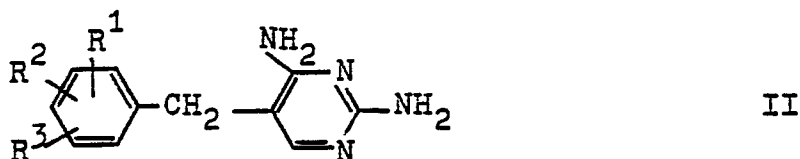
in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten und R^4 einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, dessen Kohlenstoffkette durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und/oder mit einem Teil ihrer Kohlenstoffatome einen cycloaliphatischen Ring mit 5 oder 6 C-Atomen im Ring bilden kann und substituiert sein kann durch ein Chloratom, eine Hydroxygruppe oder eine sekundäre Aminogruppe, deren Stickstoffatom auch Bestandteil eines aliphatischen ringförmigen Amins sein kann, oder $-alk-R^5$ ist, worin alk ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen und R^5 den gegebenenfalls durch Chlor oder C_{1-4} -Alkyl substituierten Phenylrest oder einen heteroaromatischen Ring mit 1 oder 2 Sauerstoff- und/oder Stickstoffatomen im Ring bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit hierfür üblichen Säuren.

2. Benzylpyrimidine der allgemeinen Formel I, in denen R^4 einen Methylrest, der substituiert ist durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 C-Atomen, dessen Alkylrest gegebenenfalls zusätzlich substituiert ist durch ein Chloratom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylrest, der wiederum durch einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, einen Allyl-

oxyrest, einen Cyclohexyloxyrest oder einen Benzyloxyrest, bedeutet oder R^4 bedeutet Allyl oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, der durch Phenyl, Chlorphenyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 2 C-Atomen, Dialkylamino mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkyl oder einen Pyrrolidino- oder Morpholinorest substituiert ist oder R^4 bedeutet einen 3-Alkylisoxazolyl-5-methyl-rest mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



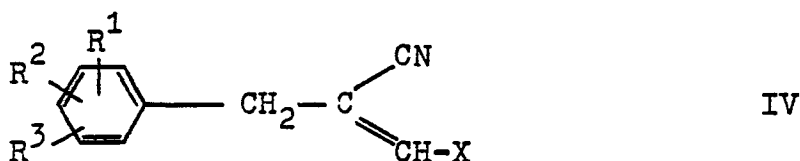
in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt



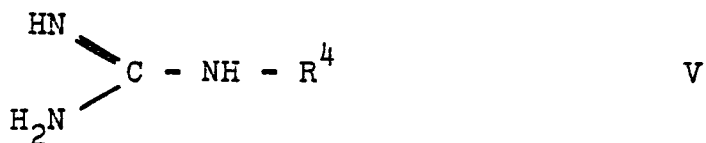
in der R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, und Hal ein Halogenatom ist,

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



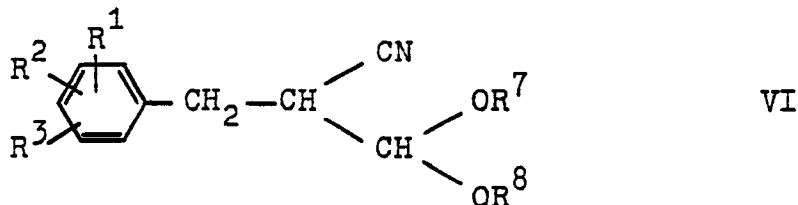
in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und X eine Alkoxygruppe, eine aliphatische sekundäre Aminogruppe, die Anilino-
 5 gruppe oder einen Imidazolyl-1-Rest bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt



10 in der R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat,

oder

15 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



20 in der R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, R^7 und R^8 niedere Alkylreste darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umgesetzt und die erhaltene Verbindung der all-
 25 gemeinen Formel I, falls erwünscht, in ein pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz umwandelt.

30 4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls zusammen mit einem Sulfonamid, und nicht-
 35 -toxischen, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und galenischen Hilfsstoffen.



0000334

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 1)	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	<p><u>US - A - 2 049 449 (A.S. GOLDBERG)</u> * Spalten 1,4 *</p> <p>--</p> <p><u>US - A - 2 723 975 (A.S. GOLDBERG)</u> * Spalten 1,3,4 *</p> <p>--</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, vol. 5, Nov. 1962 Seiten 1.103-1.123 (The American Chemical Society): 5-Benzyl-2,4-diamino-pyrimidines as Antibacterial Agents. I. Synthesis and Antibacterial Activity in vitro: by B. Roth, E.A. Falco, G.H. Hitchings & S.R.M. Bushby * Seiten 1.103, 1.113, 1.120 , "table VII, table X " *</p> <p>----</p>	<p>1,4</p> <p>1,4</p> <p>1,4</p>	<p>C 07 D 239/48 A 61 K 31/505 C 07 D 403/12 C 07 D 413/12</p>
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 2)
			<p>C 07 D 239/48 A 61 K 31/505 C 07 D 403/12 C 07 D 413/12</p>
		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	
		<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument S: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	06-10-1978	FRANCOIS	