



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142578

DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/49
C 07 D 413/12

(21) Ansøgning nr. 3031/78 (22) Indleveret den 5. jul. 1978

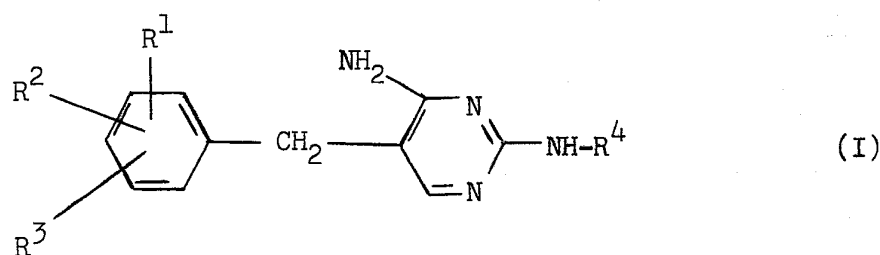
(24) Løbedag 5. jul. 1978

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 24. nov. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
6. jul. 1977, 2730467, DE

-
- (71) BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Carl-Bosch-Strasse 38, 6700 Ludwigsha-
fen, DE.
- (72) Opfinder: Klaus Gutsche, Ehmschenkamp 5, 2084 Rellingen, DE: Peter
Scharwaechter, An der Duene 9, 2082 Moorrege, DE: Friedrich-Wil-
helm Kohlmann, An der Duene 6, 2082 Moorrege, DE: Gerd Kroemer, Kalten-
weide 100a, 2200 Elmshorn, DE.
- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.
-
- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyri-
midiner og syreadditionssalte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til
fremstilling af hidtil ukendte 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner
med den almene formel



samt farmakologisk acceptable syreadditionssalte deraf, og frem-
gangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets
kendetegnende del anførte.

I formel I betegner R^1 , R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskel-

lige, hydrogen, methyl, methoxy eller chlor, og R^4 betegner en ligekædet eller forgrenet, mættet eller umættet alkylgruppe med 1-10 C-atomer, hvis carbonkæde kan være brudt af 1-3 oxygenatomer og/eller hvoraf en del af C-atomerne kan danne en cycloalifatisk ring med 5 eller 6 C-atomer i ringen og være substitueret med et chloratom, en hydroxygruppe eller en sekundær aminogruppe, hvis nitrogenatom også kan indgå i en alifatisk, ringformet amin. R^4 kan endvidere betegne -alk-R^5 , hvori alk er en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 C-atomer, og R^5 er en phenylgruppe der eventuelt kan være substitueret med chlor eller alkyl med 1-4 C-atomer eller en heteroaromatisk ring med 1-2 oxygen- og/eller nitrogenatomer i ringen.

Substituenten R^4 kan eksempelvis være methoxymethyl, n-butyloxy-methyl, cyclohexyloxymethyl, β -chloroethyloxymethyl, β -ethoxyethoxymethyl, β -methoxyethoxymethyl, β -chlor- α -methyl-ethoxymethyl, β -dimethylaminoethyl, β -morpholinoethyl, β -pyrrolidinoethyl, 3-dimethylaminopropyl, allyloxymethyl, benzyloxymethyl, benzyl, 4-chlorbenzyl, phenethyl, 3-methylisoxazolylmethyl-2, 3-tert-butylisoxazolylmethyl-2 eller β -hydroxyethyl.

Blandt forbindelserne med formel I skal specielt fremhæves sådanne, hvori R^4 betegner en methylgruppe, der er substitueret med en alkoxygruppe med 1-6 C-atomer, i hvilken alkylgruppen eventuelt yderligere er substitueret med et chloratom eller en alkoxygruppe med 1-2 C-atomer i alkylgruppen, der atter kan være substitueret med en alkoxygruppe med 1-4 C-atomer, eller hvori R^4 betegner en allyloxygruppe, en cyclohexyloxygruppe eller en benzyloxygruppe. R^4 kan også betegne allyl eller en alkylgruppe med 1-3 C-atomer, der er substitueret med phenyl, chlorphenyl, hydroxy, alkoxy med 1-2 C-atomer, dialkylamino med 1-2 C-atomer i alkylgrupperne eller en pyrrolidino- eller morpholinogruppe. Endelig kan R^4 betegne 3-alkylisoxazolyl-5-methyl med 1-4 C-atomer i alkylgruppen.

Substituenterne R^1 , R^2 og R^3 befinder sig fortrinsvis i 3-, 4- og 5-stillingen i benzenringen.

Af forbindelserne med formel I foretrækkes tillige sådanne, i hvilke R^4 betegner gruppen -alk-O-R^6 , hvor R^6 betegner hydrogen, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 C-atomer, der eventuelt kan være substitueret med chlor eller alkoxy, eller

en cyclohexyl-, phenyl- eller benzylgruppe, og alk betegner en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 C-atomer.

Ganske specielt vigtige er de forbindelser med formel I, hvori R^1 , R^2 og R^3 er methoxygrupper.

Forbindelserne med formel I og saltene heraf er antimikrobielt virksomme over for sygdomme fremkaldt af bakterier og protozoer og potenserer den antimikrobielle virkning af sulfonamider ved kombination hermed. De kan derfor eksempelvis anvendes mod bakterielle sygdomme i åndedrætsorganerne, fordøjelsessystemet og urinvejene såvel som mod hals-, næse- og øreinfektioner og almene systemiske infektionssygdomme samt malaria.

Sådanne sulfonamider kan eksempelvis være:

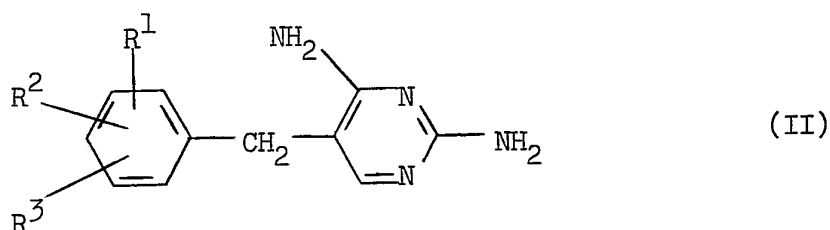
2-sulfanilamidopyrimidin, 2-sulfanilamido-5-methoxypyrimidin, 4-sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin, 3-sulfanilamido-5-methylisoxazol, 2-sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol, 3-sulfanilamido-6-methoxypyridazin, 4-sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin, 4-sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin eller 2-sulfanilamido-3-methoxypyrazin.

Som egnede syrer til dannelse af farmakologisk acceptable salte kan nævnes saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre, eddikesyre, mælkesyre, vinsyre og citronsyre. Særligt egnede er de nævnte uorganiske syrer, navnlig saltsyre og svovlsyre, der med de omhandlede forbindelser danner specielt godt krystalliserende salte.

Forbindelserne med formel I og saltene heraf kan med de nævnte eksempler på sulfonamider kombineres i forskellige blandingsforhold, hvor forholdet mellem forbindelse med formel I og sulfonamid kan variere mellem 1:10 og 5:1. De foretrukne blandingsforhold ligger i intervallet mellem 1:1 og 1:5. Herved bliver der i reglen tale om doseringer på mellem 20 og 500 mg af forbindelser med formel I.

Ifølge opfindelsen fremstilles forbindelserne med formel I ved, at

a) Man omsætter en forbindelse med den almene formel

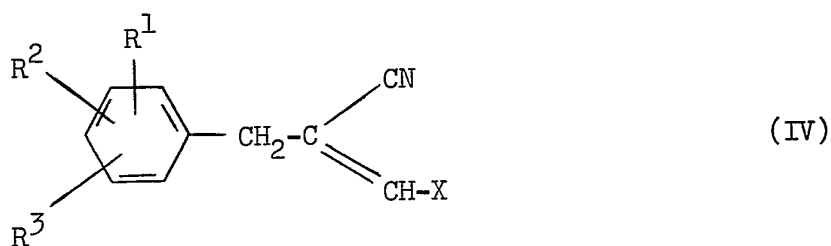


hvor R^1 , R^2 og R^3 har samme betydning som i formel I, med en forbindelse med den almene formel



hvor R^4 har samme betydning som i formel I og hal betegner et halogenatom, fortrinsvis chlor eller brom, eller

b) Man omsætter en forbindelse med den almene formel

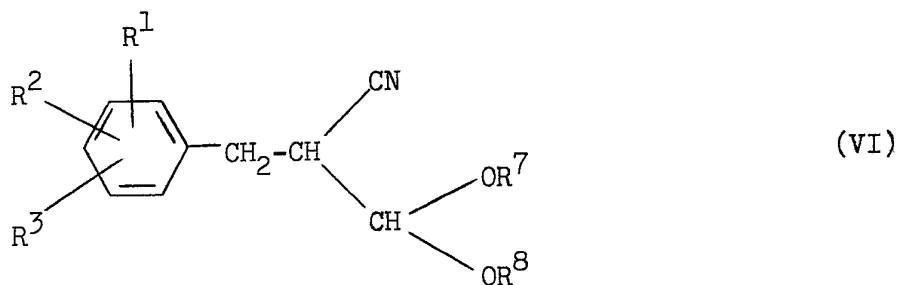


hvor R^1 , R^2 og R^3 har samme betydning som i formel I og X betegner en alkoxygruppe, en alifatisk sekundær aminogruppe, anilino-gruppen eller en imidazolyl-1-gruppe, med en forbindelse med den almene formel



i hvilken R^4 har samme betydning som i formel I, eller

c) Man omsætter en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 har samme betydning som i formel I og R^7 og R^8 betegner lavere alkylgrupper, med en forbindelse med den almene formel V.

Ved metode a) arbejdes normalt i et aprot fortyndingsmiddel, f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, benzen, chlorbenzen, chloroform eller pyridin, hvorved reaktionstemperaturen ligger mellem 0 og 200°C afhængig af reaktiviteten af forbindelsen med formel III.

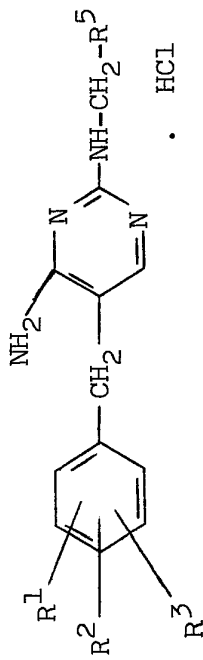
Ved metode b) benyttes en alkohol, fortrinsvis methanol eller ethanol, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid som opløsningsmiddel, hvorved reaktionstemperaturen ligger mellem 50 og 150°C. Temperaturer på omkring 150°C kræves i de tilfælde, hvor gruppen X er en langsomt reagerende alifatisk aminogruppe.

Til eftervisning af virkningen af de omhandlede forbindelser er disse afprøvet i dyreforsøg efter den såkaldte Aronson-sepsis metode, ved hvilken der inficeres med *Streptococcus agalactiae*,

og sammenlignet med den i forvejen kendte forbindelse trimethoprim. Til dette formål blev grupper på hver 30 hunmus inficeret med dødelige doser *Streptococcus agalactiae* 7941 og 2 timer efter infektionen behandlet med en blanding af 300 mg 2-sulfanilamido-4,5-dimethyl-oxazol og 60 mg af en af de omhandlede forbindelser. En anden gruppe blev behandlet med en blanding af 300 mg 2-sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol og 60 mg trimethoprim, som anvendtes som referencestof, mens en tredje gruppe, der tjente som kontrol ved forsøgene, ikke modtog behandling. Efter 44 timer bestemtes antallet af overlevende dyr, og dette tal blev divideret med antallet af overlevende dyr i gruppen, der blev behandlet med referencestof. Den herved fremkomne talværdi (trimethoprimfaktoren F) er et mål for virkningen af de omhandlede forbindelser i sammenligning med trimethoprim. $F=2$ betyder således, at forbindelsen er dobbelt så virksom som trimethoprim. Af den følgende tabel fremgår det, at de omhandlede forbindelser er op til tre gange så virksomme som trimethoprim.

TABEL I

Almen formel



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	F
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--H	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

TABEL I (fortsat)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	F
10	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃		1,10
11	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃		1,50
12	(3)-OCH ₃	(4)-OCH ₃	(5)-OCH ₃		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		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		1,17
19	2-Cl	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl	1,50

Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse kan formuleres til chemoterapeutiske midler, der foruden passende bærestoffer og fortyndingsmidler indeholder en forbindelse med formel I, specielt i kombination med et sulfonamid.

Sådanne chemoterapeutiske midler fremstilles sammen med passende bærestoffer og fortyndingsmidler samt farmaceutisk-tekniske hjælpestoffer på kendt måde i overensstemmelse med den ønskede indgivelsesform.

Foretrukne fremstillingsformer er de, der er egnede til oral indgivelse, eksempelvis tabletter, filmtabletter, drageer, kapsler, piller, pulvere, opløsninger eller suspensioner.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

2-methoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidinhydrochlorid

5,8 g 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin blev opløst i 60 ml pyridin ved 60°C, og opløsningen blev ved denne temperatur dråbevis omsat med 3,0 ml chlordimethylether. Herefter blev pyridinen afdestilleret i vacuum og remanensen omkrystalliseret fra 250 ml ethanol. Der opnåedes herved 5,5 g (74% udbytte) 2-methoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp. 227°C.

EKSEMPEL 2

2-cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-hydrochlorid

5,8 g 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin blev opløst i 100 ml dioxan ved 80°C, og opløsningen blev ved denne temperatur dråbevis omsat med 2,97 g chlormethylcyclohexylether. Herefter blev omrørt ved 90°C i 30 minutter. Bundfaldet, som fremkom efter afkøling, blev omkrystalliseret fra methylglycol under tilsætning af ether. Man fik 6,8 g (77% udb.) 2-cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp. 208°C.

Analogt med eksemplerne 1 og 2 blev fremstillet:

EKSEMPEL 3

2-ethoxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 206°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethylethylether.

EKSEMPEL 4

2-n-propyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 249°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-n-propylether.

EKSEMPEL 5

2-n-butyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 235°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-n-butylether.

EKSEMPEL 6

2-n-hexyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 228°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-n-hexylether.

EKSEMPEL 7

2-allyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 220-222°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethylallylether.

EKSEMPEL 8

2-(β-chlorethoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 218°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-β-chlorethylether.

EKSEMPEL 9

2-(2-chlor-1-methyl-ethoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp. 230°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-(2-chlor-1-methylethyl)-ether.

EKSEMPEL 10

2-benzyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 227°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethylbenzylether.

EKSEMPEL 11

2-(β-methoxyethoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 226°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-β-methoxyethylether.

EKSEMPEL 12

2-(β-ethoxyethoxymethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 216°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-β-ethoxyethylether.

EKSEMPEL 13

2-cyclohexyloxymethylamino-4-amino-5-(4-methoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 297°C ud fra 2,4-diamino-5-(4-methoxy)-pyrimidin og chlormethylcyclohexylether.

EKSEMPEL 14

2-benzyloxymethylamino-4-amino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 182°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethylbenzylether.

EKSEMPEL 15

2-(β-chlorethoxymethylamino)-4-amino-5-(2-chlorbenzyl)-pyrimidin HCl med smp.: 222°C ud fra 2,4-diamino-5-(2-chlorbenzyl)-pyrimidin og chlormethyl-β-chlorethylether.

EKSEMPEL 16

2-(β -ethoxyethoxymethylamino)-4-amino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 218°C ud fra 2,4-diamino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin og chlormethyl- β -ethoxyethylether.

EKSEMPEL 17

2-allyloxymethylamino-4-amino-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 200°C ud fra 2,4-diamino-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin og chlormethylallylether.

EKSEMPEL 18

2-(3-methylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 290°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og 3-methyl-5-chlormethyl-isoxazol.

EKSEMPEL 19

2-(3-ethylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 291°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og 3-ethyl-5-chlormethyl-isoxazol.

EKSEMPEL 20

2-(3-isopropylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 290°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og 3-isopropyl-5-chlormethyl-isoxazol.

EKSEMPEL 21

2-(3-tert-butylisoxazolyl-5)-methylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-HCl med smp.: 280°C ud fra 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin og 3-tert-butyl-5-chlormethyl-isoxazol.

EKSEMPEL 222-benzylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin

5 g α -anilino- β -(3,4,5-trimethoxybenzyl)-acrylonitril, 5,9 g benzylguanidinsulfat og 1,6 g natriummethylat blev opvarmet med 50 ml ethanol under tilbagesvaling i 4 timer. Derefter blev blandingen tilsat 10 ml vand, og efter afkøling blev krystallerne frafiltreret og udvasket med vand. Efter omkrystallisation af produktet fra isopropanol opnåedes 4,1 g (72% udbytte) 2-benzylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp. 135°C.

Analogt med eksempel 22 blev fremstillet:

EKSEMPEL 23

2-allylamino-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 132°C ved brug af allylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 24

2-(phenethyl- β -amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 124°C ved brug af phenethylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 25

2-(4-chlorbenzylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 143°C ved brug af 4-chlorbenzylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 26

2-(β -dimethylaminoethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 139°C ved brug af β -dimethylaminoethylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 27

2-(β -morpholinoethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 140°C ved brug af β -morpholinethylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 28

2-(β -pyrrolidinoethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 130°C ved brug af β -pyrrolidinoethylguanidinsulfat.

EKSEMPEL 29

2-(3-dimethylamino-n-propyl-1-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp.: 139°C ved brug af 3-dimethylamino-n-propyl-1-guanidinsulfat.

EKSEMPEL 30

6,4 g α -cyano- β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionaldehyddimethylacetal, 3 g β -hydroxyethylguanidinsulfat og 1,1 g natriummethylat blev tilsat 100 ml ethanol og opvarmet til kogning i 5 timer under tilbagesvaling. Derpå blev ethanolen afdestilleret, og remanensen opløstes i 100 ml vand. Efter ekstraktion af opløsningen med chloroform og omkrystallisation fra isopropanol fik man 3,4 g (50% udbytte) 2-(β -hydroxyethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp. 146°C.

EKSEMPEL 31

5,6 g α -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- β -dimethylaminoacrylonitril, 3,8 g β -ethoxyethylguanidinsulfat og 2 g natriummethylat blev omrørt i 100 ml dimethylsulfoxid i 3 timer ved 150°C. Efter afdestillation af dimethylsulfoxid i vacuum blev blandingen tilsat 100 ml vand. Det olieagtige produkt blev herefter ekstraheret med chloroform, indampet og omkrystalliseret flere gange fra ethylacetat/isopropylether. Herved opnåede man 1,4 g (20% udbytte) 2-(β -ethoxyethylamino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp. 147°C.

EKSEMPEL 32

12 g β -imidazolyl-1-propionitril, 6 g natriummethylat og 19,6 g 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd blev opvarmet i 200 ml methanol i 12 timer under tilbagesvaling. Derefter tilsattes 37 g (3-ethoxy-n-propyl-1)-guanidinsulfat og yderligere 6 g natriummethylat,

hvorpå methanolen langsomt blev destilleret fra. Remanensen omrørtes i 2 timer ved 110°C og udrørtes i 200 ml vand, hvorpå det halvfaste produkt blev ekstraheret med chloroform. Remanensen herfra blev omkrystalliseret fra ethylacetat/isopropyl-ether, hvorved man fik 12 g (32% udbytte) 2-(3-ethoxy-n-propyl-1-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin med smp. 118°C.

EKSEMPEL 33

Analogt med eksempel 1 blev fremstillet:

2-[β -(β -methoxyethoxy)-ethoxymethylamino]-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-hydrochlorid med smp.: 206-209°C ud fra trimethoprim og β -(β -methoxyethoxy)-ethylchlormethylether ($R^4 = -CH_2-O-C_2H_4-O-C_2H_4-OCH_3$).

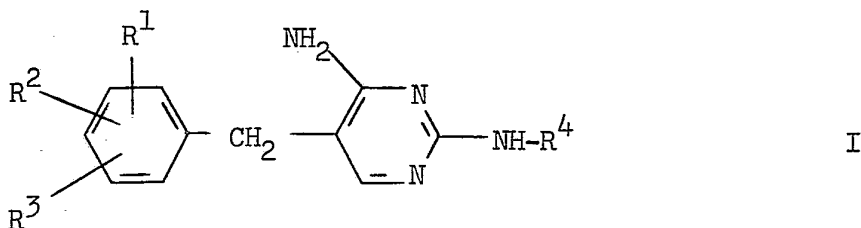
EKSEMPEL 34

Analogt med eksempel 1 blev fremstillet:

2-[β -(β -n-butoxyethoxy)-ethoxymethylamino]-4-amino-5-(3,4,5-trimethoxy)-benzylpyrimidin-hydrochlorid med smp.: 213°C ud fra trimethoprim og β -(β -n-butoxyethoxy)-ethylchlormethylether ($R^4 = -CH_2-O-C_2H_4-O-C_2H_4-O-C_4H_9(n)$).

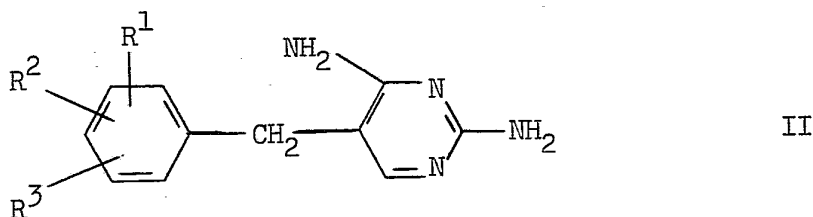
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,4-diamino-5-benzylpyrimidiner med den almene formel

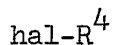


hvor R^1 , R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen, methyl, methoxy eller chlor, og R^4 betegner en ligekædet eller forgrenet, mættet eller umættet alkylgruppe med 1-10 C-atomer, hvis carbonkæde kan være brudt af 1-3 oxygenatomer og/eller hvoraf en del af C-atomerne kan danne en cycloalifatisk ring med 5 eller 6 C-atomer i ringen og være substitueret med et chloratom, en hydroxygruppe eller en sekundær aminogruppe, hvis nitrogenatom også kan indgå i en alifatisk, ringformet amin; eller R^4 betegner -alk-R^5 , hvori alk er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 C-atomer og R^5 er en phenylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med chlor eller alkyl med 1-4 C-atomer eller en heteroaromatisk ring med 1-2 oxygen- og/eller nitrogenatomer i ringen, eller farmakologisk acceptable syreadditionssalte deraf med passende syrer, k e n d e t e g n e t v e d, a t man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel II



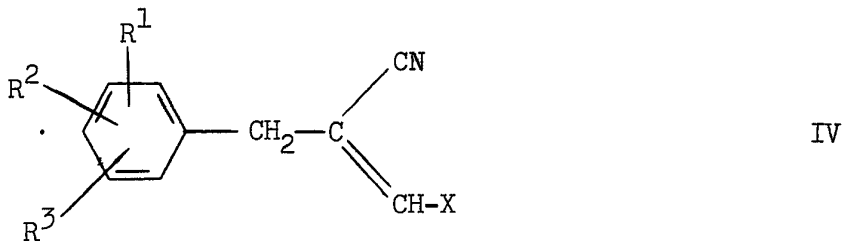
hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med den almene formel



III

hvor R^4 har den ovenfor anførte betydning, og hal betegner et halogenatom, eller

b) omsætter en forbindelse med den almene formel IV

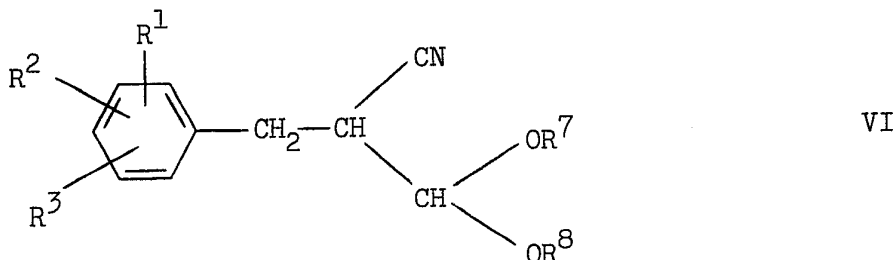


hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, og X betegner en alkoxygruppe, en alifatisk sekundær aminogruppe, anilino-gruppen eller en imidazolyl-1-gruppe, med en forbindelse med den almene formel



hvor R^4 har den ovenfor angivne betydning, eller

c) omsætter en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, og R^7 og R^8 betegner lavere alkylgrupper, med en forbindelse med den almene formel V, og om ønsket overfører den dannede forbindelse med formel I i et farmakologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:
