

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: **78100184.7**

⑱ Anmeldetag: **19.06.78**

⑤ Int. Cl.2: **C07D239/48, A61K31/505,
C07D401/12, C07D403/12,
C07D413/12**

③ Priorität: **15.07.77 DE 2732029**

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **24.01.79**
Patentblatt 79/2

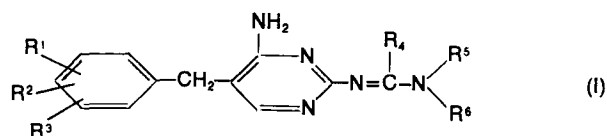
⑧ Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB LU NL SE**

⑦ Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-
Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)**

⑦ Erfinder: **Scharwaechter, Peter, Dr., An der Duene 9,
D-2082 Moorrege (DE)
Gutsche, Klaus, Dr., Ehmschenkamp 5, D-2084
Reilingen (DE)
Kohlmann, Wilhelm, Dr., An der Duene 6, D-2082
Moorrege (DE)
Kroemer, Gerd, Dr., verstorben, zuletzt wohnhaft in
Kaltenweide 100a, D-2200 Elmshorn (DE)**

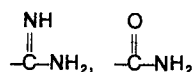
⑤ **Neue Amidino-benzylpyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.**

⑤ 5-Benzyl-4-amino-pyrimidin-2-amidine der Formel I



sättigten heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder die >N-Y-Gruppe enthalten kann, wobei Y für Methyl, Benzyl oder Phenyl steht, sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende therapeutische Mittel und ihre Verwendung bei Infektionskrankheiten.

in der R¹, R² und R³, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R⁴ Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet und R⁵ und R⁶, gleich oder verschiedenen Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Phenyl, oder die Gruppierung -C₆H₄-SO-NH-R⁷ bedeutet, wobei R⁷



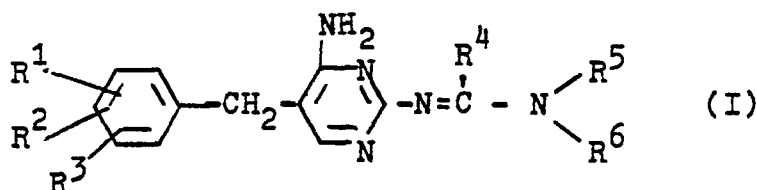
oder einen heterocyclischen Ring mit 1 bis 3 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atomen bedeutet und der durch Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann und aus 5-6 Ringgliedern besteht, oder in der R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoff, mit dem sie verbunden sind, einen ge-

BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/033064

Neue Amidino-benzylpyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Amidino-benzylpyrimidine der
5 allgemeinen Formel I



in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R^4 Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet
15 und R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Phenyl, Cyclohexyl, Adamantyl oder Furfuryl oder einer der Reste R^5 oder R^6 die Gruppierung $-C_6H_4-SO_2-NH-R^7$ bedeutet, wobei R^7 den Rest

20



oder einen heterocyclischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen,
25 die gleich oder verschieden voneinander sein können und Stickstoff oder Sauerstoff sind, bedeutet und der durch

D/St

- Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann und aus 5-6 Ringgliedern besteht, oder R^5 und R^6 bilden gemeinsam mit dem Stickstoff, mit dem sie verbunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder die $>N-Y$ -Gruppe enthalten kann, wobei Y für Methyl, Benzyl oder Phenyl steht, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze mit hierfür üblichen Säuren.
- 10 Als übliche Säuren zur Bildung pharmakologisch verträglicher Salze kommen beispielsweise Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure und Salicylsäure in Frage.
- 15 Bevorzugt stehen die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 in der 3-, 4- und 5-Stellung des Benzolringes.

- Unter den Verbindungen der Formel I sind dabei diejenigen bevorzugt, in denen R^4 ein Niederalkylrest mit 1-4 C-Atomen oder der Benzylrest ist, und R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen, Benzyl, Phenyl oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verbunden sind, eine Polymethylenkette mit 4 oder 5 Methylengruppen sind, die durch ein Sauerstoffatom oder
- 20 die Gruppe $>N-Y$ unterbrochen sein können, wobei Y für Methyl, Benzyl oder Phenyl steht, oder R^5 Wasserstoff und R^6 die Gruppe $-C_6H_4-SO_2NH-R^7$ ist, wobei R^7



- oder der Pyrimidin-2-yl-, 4-Methyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Methyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Isopropyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Methoxy-pyrimidin-2-yl, 6-Methoxy-pyridazin-3-yl, 3-Methoxy-pyrazin-2-yl-, 5-Methyl-isoxazol-3-yl- oder 2-Pyridinyl-Rest ist und
- 35 R^1 , R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben.

Unter den genannten Verbindungen der Formel I sind weiter bevorzugt diejenigen, in denen R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy bedeuten, und davon besonders bevorzugt solche Substanzen, in denen sich R^1 , R^2 und R^3 in den Stellungen 3, 4 und 5 des Benzylrestes befinden und Methoxygruppen sind.

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

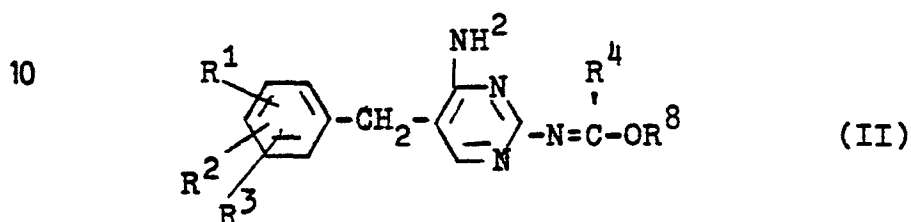
Solche Sulfonamide sind beispielsweise:

2-Sulfanilamido-pyridin, 2-Sulfanilamido-thiazol, 2-Sulfanilamido-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin, 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin, 5-Sulfanilamido-3,4-dimethyl-isoxazol, 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazin, 3-Sulfanilamido-6-chlorpyridazin, 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin, 3-Sulfanilamido-2-phenyl-pyrazol, 2-Sulfanilamido-5-methyl-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-5-methyl-isoxazol, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-oxazol, 2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazin, 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin, 4-Sulfanilamido-3-methoxy-1,2,5-thiadiazol, 4-Aminobenzol-sulfonyl-guanidin.

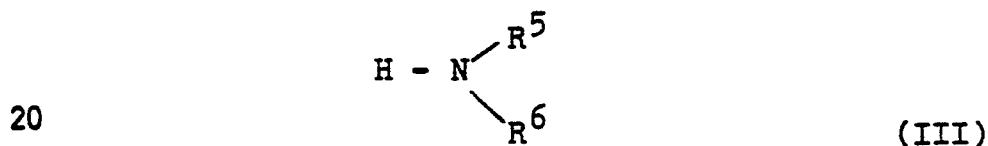
Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können mit den beispielhaft genannten Sulfonamiden in verschiedenen Mischungsverhältnissen kombiniert werden, wobei das Verhältnis Verbindung Formel I zu Sulfonamid von 1:10 bis 5:1 variieren kann. Bevorzugte Mischungsverhältnisse sind jedoch 1:1 bis

1:5. Dabei kommen in der Regel als Dosierung 20 bis 550 mg eines Wirkstoffes der Formel I in Betracht.

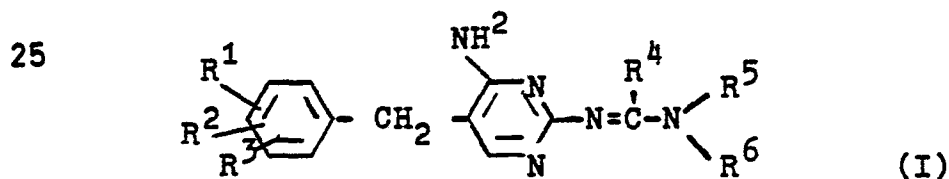
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I geschieht nach den für die Herstellung von Amidinen üblichen Methoden, wie sie u.a. im Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", Band 11/2 beschrieben sind, indem ein Imidsäureester der allgemeinen Formel II



15 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und R^8 niederes Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



in welcher R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt zum Amidin der allgemeinen Formel I



und anschließend gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer hierfür üblichen Säure überführt.

Die Imidsäureester der allgemeinen Formel II und ihre Herstellung sind in der deutschen Patentanmeldung P 27 30 468.3 vom 6. Juli 1977 der Anmelderin beschrieben. Eine entsprechende Patentanmeldung auf Grund dieser Priorität ist auch

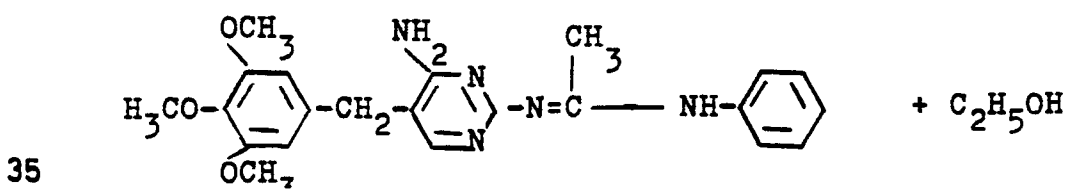
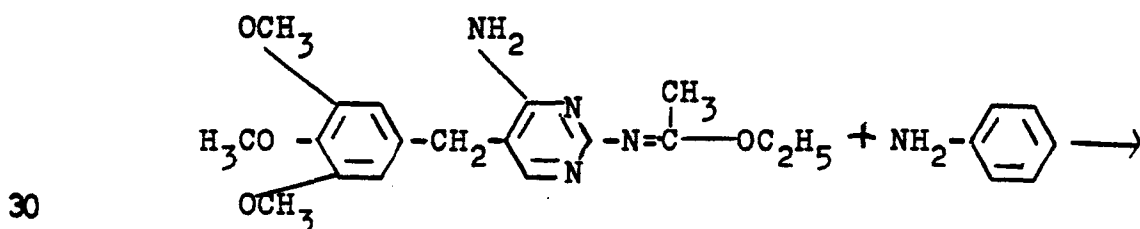
Im vorliegenden Land eingereicht worden.

Amine der Formel III können beispielsweise sein:

Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Diäthylamin, Benzylamin,
 5 3,4,5-Trimethoxybenzylamin, N-Phenyl-piperazin, Furfurylamin,
 Cyclohexylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Anilin und
 Sulfonamide wie beispielsweise 2-Sulfanilamino-pyrimidin,
 2-Sulfanilamido-4-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-5-methyl-pyrimi-
 10 -din, 2-Sulfanilamido-5-isopropyl-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-
 -5-methoxy-pyrimidin, 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazin,
 2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazin, 3-Sulfanilamido-5-methyl-
 -isoxazol und 2-Sulfanilamido-pyridin.

Die Herstellung dieser Verbindungen kann mit oder ohne Lö-
 15 sungsmittel erfolgen. Als mögliche Lösungsmittel eignen sich
 beispielsweise Pyridin, Äthanol oder Wasser bzw. Gemische
 dieser Lösungsmittel. Die Reaktionstemperaturen liegen zwi-
 schen 0 und 150°C, bevorzugt zwischen 20 und 120°C bzw. bei
 Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmit-
 20 tels.

Verwendet man beispielsweise N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxy-
 benzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidsäureäthylester und Anilin
 als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch fol-
 25 gendes Formelschema wiedergegeben werden:



Zum Wirksamkeitsnachweis wurden erfindungsgemäße Substanzen im Tierversuch am Modell der sogenannten Aronson-Sepsis, wobei mit *Streptococcus agalactiae* infiziert wird, geprüft und mit dem bekannten Trimethoprim verglichen. Hierzu wurden

5 Gruppen von je 30 weiblichen Mäusen mit einer tödlichen Dosis von *Streptococcus agalactiae* 7941 infiziert und 2 Stunden nach der Infektion mit einer Mischung von 300 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol + 60 mg einer der erfindungsgemäßen Substanzen behandelt. Außer einer nicht behandelten

10 Kontrollgruppe wurde eine zweite Gruppe mit dem als Referenzsubstanz dienenden Gemisch von 300 mg 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 Zahlen-

15 wert (Trimethoprimfaktor) 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 Über-

20 legenheit der erfindungsgemäßen Substanzen gegenüber dem Trimethoprim bis zum 5,4-fachen hervor.

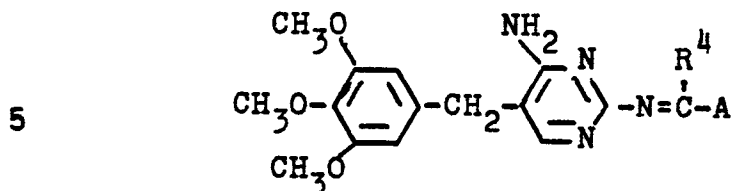
25

30

35

Tabelle

Allgemeine Formel



Nr.	R ⁴	A	F
10	1 CH ₃ -		1,2
	2 CH ₃ -		1,7
15	3 CH ₃ -		1,2
	4 CH ₃ -		1,3
20	5 CH ₃ -		1,0
	6 CH ₃ -		5,4
25	7 CH ₃ -		1,6
	8 CH ₃ -		5,1
30	9 CH ₃ -		1,25
	10 CH ₃ -		1,0

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 Sulfonamidpotentiatoren.

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.

Beispiel 1

16,2 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester werden in 120 ml Pyridin gelöst und mit 14 ml gesättigter äthanolischer Ammoniaklösung versetzt und 12 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Einengen im Vacuum wird der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält 8,6 g (57,7 % d.Th.) N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidin mit dem Fp.: 207°C.

Beispiel 2

1,8 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester werden mit 0,93 g Anilin und 20 ml absolutem Äthanol unter Rühren 15 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt und mit 80 ml Wasser versetzt. Man erhält 1,1 g (53 % d.Th.) N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimeth-

5-oxymethyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-phenyl-acetamidin mit dem
Fp.: 189°C.

Beispiel 3

5
1,8 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester werden mit 20 ml 40-prozentiger
wässriger Dimethylaminlösung 10 Stunden bei 50-60°C ge-
rührt. Der kristalline Niederschlag wird filtriert, mit Was-
10 ser gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert. Es werden
1,24 g (69 % d.Th.) N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)
-pyrimidin-2-yl]-N',N'-dimethyl-acetamidin mit dem Fp.:
220°C erhalten.

15 Beispiel 4

Analog Beispiel 3 wurde N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxy-
benzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-diäthyl-acetamidin mit dem
Fp.: 154°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyri-
20 midin-2-yl]-acetamidsäure-äthylester und Diäthylamin her-
gestellt.

Beispiel 5

25 1,8 g N-[(4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester werden in 10 ml N-Phenylpiperazin
suspendiert und auf 65°C erwärmt, bis alles gelöst ist, und
danach 3 Stunden bei 90-100°C gerührt. Nach Abkühlung wird
mit 100 ml Diäthyläther behandelt, der weißkristalline Nie-
30 derschlag abfiltriert und aus Butylacetat umkristallisiert.
Man erhält 1,6 g (67 % d.Th.) N-[(4-Amino-5-(3,4,5-trimeth-
oxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-(3-aza-3-phenyl-penta-
methylen)-acetamidin mit dem Fp.: 197°C.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 wurde N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-tetramethylen-acetamidin mit dem Fp.: 198°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und Pyrrolidin hergestellt.

Beispiel 7

10

5,4 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 1,6 g Benzylamin werden in 40 ml Pyridin gelöst und 2 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum löst man den Rückstand in der Wärme in 200 ml Essigester, klärt mit Aktivkohle und kühlt ab. Aus der Lösung kristallisieren 3,2 g (51 % d.Th.) N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-benzyl-acetamidin mit dem Fp.: 164°C aus.

20 Analog Beispiel 7 wurden hergestellt:

8. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-acetamidin mit dem Fp.: 143°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 3,4,5-Trimethoxybenzylamin.
9. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-(3-oxa-pentamethylen)-acetamidin mit dem Fp.: 205°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und Morpholin.
10. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-furfuryl-acetamidin mit dem Fp.: 184°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und Furfurylamin.

11. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-cyclohexyl-acetamidin mit dem Fp.: 183°C aus
N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester und Cyclohexylamin.

5

12. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-adamantyl-acetamidin mit dem Fp.: 248°C aus
N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester und 1-Adamantylamin.

10

Beispiel 13

- 10,8 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidsäure-äthylester werden mit 4,2 g 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin (Sulfamethoxydiazin) in 80 ml Pyridin gelöst und 12 Stunden am Rückfluß gerührt und das Reaktionsgemisch sodann im Vakuum eingeengt. Nach Lösen des Rückstandes in warmem Aceton und Behandlung mit Aktivkohle kristallisieren 5,43 g (60,8 % d.Th.) N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(5-methoxypyrimidin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin mit dem Fp.: 218°C.

Analog Beispiel 13 wurden hergestellt:

14. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(5-methyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin mit dem Fp.: 192°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 2-Sulfanilamido-5-methyl-pyrimidin (Sulfaperin).
15. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin mit dem Fp.: 178°C (Zers.) aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 2-Sulfanilamido-pyrimidin (Sulfadiazin).

16. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-
-acetamidin mit dem Fp.: 162°C aus N-[4-Amino-
-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid-
säure-äthylester und 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyri-
midin (Sulfamerazin).
17. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-(4-sulfonylguanidino)-phenyl-acetamidin mit dem
Fp.: 246°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxy-
benzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und
4-Aminoben zolsulfonylguanidin (Sulfaguanidin).
18. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-sulfonamido]-phenyl-
-acetamidin mit dem Fp.: 155°C aus N-[4-Amino-
-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid-
säure-äthylester und 3-Sulfanilamido-5-methyl-isoxazol
(Sulfamethoxazol).
19. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-sulfonamido]-phenyl-
-acetamidin mit dem Fp.: 168°C aus N-[4-Amino-
-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid-
säure-äthylester und 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyrid-
azin (Sulfamethoxy-pyridazin).
20. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(pyridin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin
mit dem Fp.: 237°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-tri-
methoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthyl-
ester und 2-Sulfanilamido-pyridin (Sulfapyridin).
21. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(4-isopropyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]

-phenyl-acetamidin mit dem Fp.: 201°C aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 2-Sulfanilamido-4-isopropyl-pyrimidin.

5

22. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(3-methoxy-pyrazin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin mit dem Fp.: 148°C (Zers.) aus N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidsäure-äthylester und 2-Sulfanilamido-3-methoxypyrazin (Sulfamethoxypyrazin, Sulfalen).

10

Zusatzbeispiele

15

Beispiele für pharmazeutische Zubereitung

23. 400 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol
80 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-benzyl-acetamidin
(Beispiel 7)
20 mg Maisstärke
10 mg Gelatine
8 mg Talkum
25 2 mg Magnesiumstearat
20 mg Primojel

20

25

35

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

30

24. 160 mg 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
 80 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-
 pyrimidin-2-yl]-N'-phenyl-acetamidin
 (Beispiel 2)
- 5 5 mg Gelatine
 30 mg Maisstärke
 4 mg Talkum
 1 mg Magnesiumstearat
- 10 Die Wirkstoffe werden mit wässriger Gelatinelösung granu-
 liert und nach dem Trocknen mit Maisstärke, Talkum und
 Magnesiumstearat vermischt. Aus dieser Mischung werden in
 üblicher Weise Tabletten gepreßt.
- 15 25. 400 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-
 pyrimidin-2-yl]-N'-[4-pyrimidin-2-yl)-
 sulfonamido]-phenyl-acetamidin
 (Beispiel 15)
 20 mg Maisstärke
- 20 10 mg Gelatine
 8 mg Talkum
 2 mg Magnesiumstearat
 20 mg Primojel
- 25 Der Wirkstoff wird mit Maisstärke gemischt und mit wässriger
 Gelatinelösung granuliert. Das trockene Granulat wird ge-
 siebt und mit den Zuschlägen vermischt. Aus dieser Mischung
 werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.
- 30 26. 250 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-
 pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(5-methoxypyrimidin-2-yl)-
 -sulfonamido]-phenyl-acetamidin
 (Beispiel 13)
 5 mg Gelatine

30 mg Maisstärke
4 mg Talkum
1 mg Magnesiumstearat

5 Der Wirkstoff wird mit wäßriger Gelatinelösung granuliert und nach dem Trocknen mit Maisstärke, Talkum und Magnesiumstearat vermischt. Aus dieser Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.

10 27. 4,00 g 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
2,00 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-
2-yl]-N',N'-dimethyl-acetamidin
(Beispiel 3)
1,9 g Tylose C 30
15 30,0 g Zucker
10,0 g Glycerin
2,5 g Bentonit
0,06 g Aroma
0,04 g Nipagin M
20 0,06 g Nipasol-Natrium
ad 100,00 g demineralisiertes Wasser

die feinst gemahlenen Wirkstoffe werden in dem wäßrigen Tylose-Schleim suspendiert. Anschließend werden alle an-
25 deren Bestandteile unter Rühren nacheinander zugegeben.
Zum Schluß wird mit Wasser auf 100,0 aufgefüllt.

28. 0,300 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-
pyrimidin-2-yl]-N'-[4-(5-methyl-pyri-
30 midin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acet-
amidin
(Beispiel 14)
1,9 g Tylose C 30
30,0 g Zucker
35 10,0 g Glycerin

2,5 g Bentonit
0,06 g Aroma
0,04 g Nipagin M
0,06 g Nipasol-Natrium
5 ad 100,00 g demineralisiertes Wasser

Der feinst gemahlene Wirkstoff wird in dem wäßrigen Tylose-
-Schleim suspendiert. Anschließend werden alle anderen Be-
standteile unter Rühren nacheinander zugegeben. Zum Schluß
10 wird mit Wasser auf 100,0 aufgefüllt.

15

20

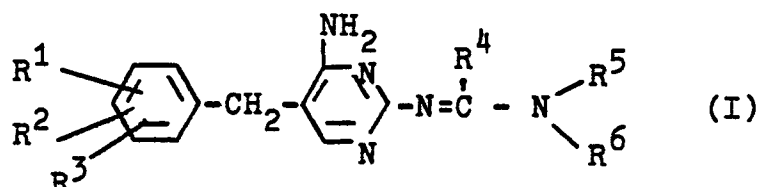
25

30

35

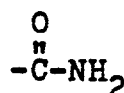
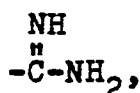
Patentansprüche

1. Amidino-benzylpyrimidine der allgemeinen Formel I



10 in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R^4 Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet und R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, niederes Alkyl mit 1-4 C-Atomen, gegebenenfalls substituier-

15 tes Benzyl oder Phenyl, oder die Gruppierung $-C_6H_4-SO_2-NH-R^7$ bedeutet, wobei R^7



oder einen heterocyclischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die gleich oder verschieden voneinander sein können und Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, bedeutet und der durch Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann und aus 5-6 Ringgliedern besteht, oder in der R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoff, mit dem sie verbunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring mit 5-7 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder die $>N-Y$ -Gruppe

25 enthalten kann, wobei Y für Methyl, Benzyl oder Phenyl steht, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze mit hierfür üblichen Säuren.

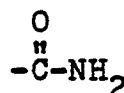
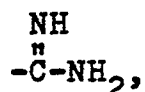
30

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen R^4

35 ein Niederalkylrest mit 1-4 C-Atomen oder der Benzylrest ist, und R^5 und R^6 , die gleich oder verschieden

sein können, Wasserstoff, Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen, Benzyl, Phenyl oder, zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verbunden sind, eine Polymethylenkette mit 4 oder 5 Methylengruppen sind, die durch ein Sauerstoffatom oder die Gruppe >N-Y unterbrochen sein können, wobei Y für Methyl, Benzyl oder Phenyl steht, oder R^5 Wasserstoff und R^6 die Gruppe $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}^7$ ist, wobei R^7

10



oder der Pyrimidin-2-yl-, 4-Methyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Methyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Isopropyl-pyrimidin-2-yl-, 5-Methoxy-pyrimidin-2-yl, 6-Methoxy-pyridazin-3-yl, 3-Methoxy-pyrazin-2-yl-, 5-Methyl-isoxazol-3-yl- oder 2-pyridinyl-Rest ist.

15

3. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidin sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.

20

4. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N'-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.

25

5. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-dimethyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.

30

6. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-N',N'-diäthyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.

35

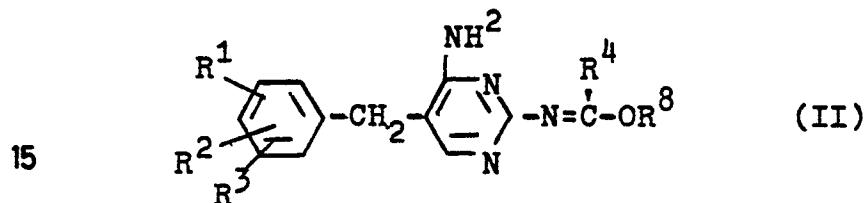
7. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N',N'-(3-aza-3-phenyl-pentamethylen)-acetamidin sowie
seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.
- 5 8. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N',N'-tetramethylen-acetamidin sowie seine
pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.
- 10 9. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-benzyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 15 10. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-acetamidin sowie seine
pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.
- 20 11. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N',N'-(3-oxa-pentamethylen)-acetamidin sowie seine
pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.
12. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-furfuryl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 25 13. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-cyclohexyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 30 14. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-adamantyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 35 15. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
N'-[4-(5-methoxypyrimidin-2-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.

16. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(5-methyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 5
17. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin
sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit
Säuren.
- 10
18. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 15
19. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-(4-sulfonylguanidino)-phenyl-acetamidin sowie
seine pharmakologisch verträglichen Salze mit Säuren.
- 20
20. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 25
21. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.
- 30
22. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(pyridin-2-yl)-sulfonamido]-phenyl-acetamidin
sowie seine pharmakologisch verträglichen Salze mit
Säuren.
- 35
23. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-N'-[4-(4-isopropyl-pyrimidin-2-yl)-sulfonamido]

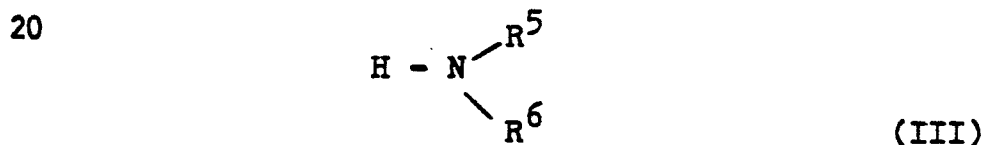
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.

24. N- 4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl
-N'-[4-(3-methoxy-pyrazin-2-yl)-sulfonamido]
-phenyl-acetamidin sowie seine pharmakologisch
verträglichen Salze mit Säuren.

25. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß
Ansprüchen 1-24, dadurch gekennzeichnet, daß man eine
Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R¹, R², R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie in
Formel I haben und R⁸ niederes Alkyl mit 1-4 C-Atomen
oder Benzyl bedeutet, mit einem Amin der Formel III



- in welcher R⁵ und R⁶ die gleiche Bedeutung wie in
Formel I haben, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lö-
sungsmittels umgesetzt, und, falls erwünscht, die erhal-
tene Verbindungen in ein pharmakologisch verträgliches
Salz mit einer hierfür üblichen Säure überführt.

26. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprü-
chen 1 bis 24, gegebenenfalls zusammen mit einem anti-
bakteriell wirksamen Sulfonamid, und nicht-toxischen,
therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trä-
gerstoffen und galenischen Hilfsmitteln.



0000336184

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 79 (1973), Nr. 19, Seite 362, Spalte 2, P115.615 c & Japan Kokai 7 349 791 (TOKUYAMA KANJI & NISHINO TAKENORI) * 115.615c *	1	C 07 D 239/48 A 61 K 31/505 C 07 D 401/12 C 07 D 403/12 C 07 D 413/12
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			C 07 D 239/48 A 61 K 31/505 C 07 D 401/12 C 07 D 403/12 C 07 D 413/12
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche 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 &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
☒ Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 06-10-1978	
		Prüfer FRANCOIS	