

# Über neue Pyrimidine und deren Überführung in 6-Sulfanilamidopyrimidine

(Vorläufige Mitteilung)

Von

H. Bretschneider, W. Klötzer, G. Spittler und J. Dehler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 19. Dezember 1960)

Auf die chemotherapeutischen Eigenschaften des erstmals von *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*<sup>1</sup> erhaltenen 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-pyrimidins (vgl. Tab. 2, dort *SP II*), machte zuerst eine Arbeit von *E. Semenitz*<sup>2</sup> aufmerksam.

Nach weiterer biologischer und technischer Bearbeitung durch die Firma Hoffmann-La Roche, Basel und Nutley<sup>3</sup>, wurde diese Verbindung als langwirksames, sehr gut verträgliches Sulfonamid erkannt und in den Arzneischatz eingeführt.

Die günstigen chemotherapeutischen Eigenschaften des *SP II* waren die Veranlassung gewesen, das Gebiet 2,4-disubstituierter 6-Sulfapyrimidine einer eingehenderen Bearbeitung zu unterziehen. Die Aufgabe zerfällt in die Synthese von in 6-Stellung kupplungsfähigen 2,4-disubstituierten Pyrimidinen und in deren Kupplung zum Sulfonamidderivat, an welche gegebenenfalls noch ein Substituententausch angeschlossen wird [z. B.  $\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Cl} \rightarrow \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ].

Als Kupplungsmethode kamen zwei Verfahren zur Anwendung: 1. die Sulfanilamidolyse, d. h. ein Ersatz eines geeigneten 6-Substituenten durch den Sulfanilamido- bzw. Acetylsulfanilamidorest, wofür neue Ausfüh-

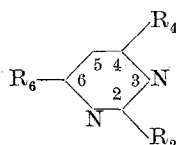
<sup>1</sup> *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*, USP 2 703 800, 8. III. 1955; *Mh. Chem.* **87**, 136 (1956).

<sup>2</sup> *E. Semenitz*, *Z. Immunit.-forsch.* **3**, 388 (1954).

<sup>3</sup> Vgl. z. B. die Arbeiten von *B. Fust*, *E. Böhni* und anderen in „Antibiotic Medicine & Clinical Therapy“, Vol. VI, 3—64 (1959).

rungsformen entwickelt wurden, und 2. die Standard-Acylierung von Aminopyrimidinen mit einem  $N_4$ -Acylaminobenzolsulfochlorid in Pyridin.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Pyrimidine, bzw. direkt zur Kupplung eingesetzt wurden das bekannte 2,4,6-Trichlorpyrimidin (vgl. Tab. 1, *P I*), das 2-Methoxy-4,6-dichlorpyrimidin (*P IV*), für das erste Syntheseprinzip, ferner das 6-Amino-dichlorpyrimidin (*P X*) nach

Tabelle 1: Pyrimidine *P I*—*P XX*

I	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>
( <i>P I</i> )	Cl	Cl	Cl
( <i>P II</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	Cl
( <i>P III</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl
( <i>P IV</i> )	CH <sub>3</sub> O	Cl	Cl
( <i>P V</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
( <i>P VI</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>
( <i>P VII</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S
( <i>P VIII</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>
( <i>P IX</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> CONH · C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>
( <i>P X</i> )	Cl	Cl	NH <sub>2</sub>
( <i>P XI</i> )	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	NH <sub>2</sub>
( <i>P XII</i> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	NH <sub>2</sub>
( <i>P XIII</i> )	CH <sub>2</sub> =CH · CH <sub>2</sub> O	dito	NH <sub>2</sub>
( <i>P XIV</i> )	CH <sub>3</sub> · O · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> O	dito	NH <sub>2</sub>
( <i>P XV</i> )	CH <sub>3</sub> O	Cl	NH <sub>2</sub>
( <i>P XVI</i> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	Cl	NH <sub>2</sub>
( <i>P XVII</i> )	CH <sub>3</sub> O	H	NH <sub>2</sub>
( <i>P XVIII</i> )	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	NH <sub>2</sub>
( <i>P XIX</i> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	CH <sub>3</sub> O	NH <sub>2</sub>
( <i>P XX</i> )	CH <sub>3</sub> O	R <sub>4</sub> u. R <sub>5</sub> = CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>

verschiedenen Substitutionen der Chlorgruppen (vgl. *P XI*—*XIV*, *XVIII* und *XIX*) für das Alternativverfahren. Alle genannten Chlorpyrimidine sind aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen mit POCl<sub>3</sub> und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> unter verschiedenen Bedingungen zugänglich.

Ohne Umformung wurde das aus 2-Cyanbutanon-(3) und O-Methylharnstoff erhaltene 6-Amino-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidin (*P XX*) der Sulfochloridkupplung zu (*SP X*) via (*ASP X*) unterworfen, wozu sich aber nur die Abänderung eines von *Loop*<sup>4</sup> angegebenen Verfahrens eignete.

<sup>4</sup> W. Loop und E. Lürs, Ann. Chem. **580**, 225 (1953).

(*P I*) und (*P IV*) sind der partiellen Sulfanilamidolyse, meist ausgeführt mit  $N_4$ -Acetylsulfanilamidnatrium (*ASNa*) in niederen Fettsäureamiden zugänglich unter Bildung von (*ASP I*) bzw. (*ASP III*), hingegen verhält sich (*P II*) unter gleichen Bedingungen refraktär, wie es auch anderen nukleophilen Reaktionen, z. B. der Aminolyse, großen Widerstand entgegensetzt. Ersatz des 6-Chlors in (*P II*) durch reaktivere Substituenten wie den seinerzeit<sup>1</sup> verwendeten Trimethylammoniumrest (*P III*) oder Sulfongruppen (Pyrimidine *P VI*, *P VIII*, *P IX*) ermöglichten den glatten Umsatz mit Sulfanilamid-natrium zu (*SP II*). Die genannten Kupplungskomponenten sind aus (*P II*) durch Umsatz mit Na-Mercaptiden zu den Thioäthern (*P V* und *P VII*) und deren Oxydation (zu *P VI* bzw. *P VIII*) oder durch direkten Umsatz von (*P II*) mit den entsprechenden Na-Sulfonaten zugänglich.

Das durch Umsatz von (*P I*) mit *ASNa* erhältliche (*ASP I*) kann durch saure Hydrolyse in das Dichlorsulfonamid (*SP I*) überführt werden, welches partielle Methanolyse mit Methylat in (*SP III*), totale Methanolyse der Chlorgruppen in (*SP II*) verwandelt. (*ASP III*) ist auch aus (*P IV*) durch Partialumsatz mit (*ASNa*) erhältlich, welches zu (*SP III*) verseift bzw. methanolysiert und verseift werden kann unter Bildung von (*SP II*).

Dimethylaminolyse von (*SP III*) gibt das als Typ neue (*SP IV*).

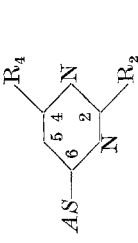
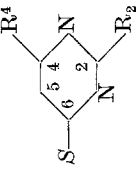
Durch doppelte Alkohololyse bzw. Mercaptolyse des (*P X*) wurden die äquisubstituierten Derivate (*P XI—P XIV*) gewonnen; partielle Methanolyse bzw. Mercaptolyse ließ sich an (*P X*) in Stelle 2 realisieren, wodurch die ungleich substituierten Derivate (*P XV*) bzw. (*P XVI*) entstanden, die weiterhin in (*P XVIII*) bzw. *P XIX*) als unsymmetrische Derivate umgeformt wurden; Hydrogenolyse von (*P XV*) zu (*P XVII*) ergab den Stellungsbeweis der ersteren Verbindung; per analogiam dazu wurden auch die Strukturen von (*P XVI*) und (*P XIX*) formuliert. Im Gegensatz zu den bei (*P XX*) beobachteten Schwierigkeiten traten keine derartigen bei der Sulfochloridkupplung der Pyrimidine (*P XI*) bis (*P XIV*) sowie (*P XVIII*) und *P XIX*) zu den entsprechenden  $N_4$ -Acyl-sulfapyrimidinen und deren Verseifung zu den Sulfapyrimidinen (*SP II*) bzw. (*SP V—SP VII*) sowie (*SP VIII*) und (*SP IX*) auf; dies war nach einem, zum Konstitutionsbeweis des (*ASP II*) ausgeführten Vorversuch<sup>1</sup> mit rohem (*P XI*) zu erwarten.

Substituententausch an Kupplungsprodukten ist in der Tab. 2 durch senkrechte, Verseifungsreaktionen am  $N_4$  des Sulfonamidorestes durch waagrechte Pfeile angedeutet.

Ausführlichere Mitteilungen über diese Arbeiten, die z. T. Gegenstand von Patentanmeldungen sind, sind in Vorbereitung.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Wien und Basel, sei auch an dieser Stelle verbindlich für ihr förderndes Interesse an diesen Arbeiten gedankt.

Tabelle 2

	$R_3$	$R_4$	$R_2$	$R_1$
<b>N<sub>4</sub>-Acetylsulfapyrimidine</b>		$AS = CH_3CONH \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH-$		$S = H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot NH-$
(ASP I)	Cl	Cl	Cl	Cl
(ASP II*)	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O
(ASP III)	CH <sub>3</sub> O	Cl	CH <sub>3</sub> O	Cl
(ASP V*)	—	—	CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N
(ASP VI*)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
(ASP VII)	CH <sub>3</sub> :CHCH <sub>2</sub> O	dito	CH <sub>3</sub> :CHCH <sub>2</sub> O	dito
(ASP VIII*)	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	dito	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	dito
(ASP IX*)	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
(ASP X*)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	CH <sub>3</sub> O
	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> :***	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> :***

\* In diesen Verbindungen steht statt des AS-Restes die Gruppe C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O · CONH · C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · SO<sub>2</sub>NH—.

\*\* Diese Verbindungen konnten auch durch Sulfanilamidolysen mit Sulfanilamid-Natrium gewonnen werden.

\*\*\* Die Verbindungen ASP X und SP X haben in der Stellung 5 des Pyridinringes eine zusätzliche CH<sub>3</sub>-Gruppe.