
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8104766**

Nederland

⑲ **NL**

⑤4 **Pyrimidine-derivaten.**

⑤1 Int.Cl.³: C07D 239/48, A61K 31/505.

⑦1 Aanvrager: May & Baker Limited te Dagenham, Groot-Brittannië.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8104766.

②2 Ingediend 21 oktober 1981.

③2 Voorrang vanaf 27 oktober 1980.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8034572 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 17 mei 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Pyrimidine-derivaten.
=====

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe pyrimidinederivaten, op een werkwijze ter bereiding daarvan, op preparaten die de nieuwe derivaten bevatten en op hun gebruik als farmaceutica.

In het Britse octrooischrift 1.546.937 wordt o.a. beschreven, dat 2,4-diaminopyrimidinederivaten met de algemene formule 1, waarin R een waterstof-atoom of een methyl- of ethylgroep voorstelt, X een alkyleengroep met 1-10 koolstofatomen voorstelt, Y een zuurstof- of zwavelatoom of een binding voorstelt, en Ar een eventueel gesubstitueerde arylgroep voorstelt, met de uitzondering dat Ar-Y-X 10 geen benzylgroep voorstelt wanneer R een waterstofatoom voorstelt, en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten ervan een anti-microbiële activiteit bezitten, meer in het bijzonder een anti-malariaachtige en anti-bacteriële activiteit. Het hiervoor vermelde Britse octrooischrift 1.546.937 omvat de vermelding "Geschikte 15 groepen Ar omvatten fenyl, naftyl, anthranyl, fenantryl en fenyl gesubstitueerd met 1 tot 5 atomen of groepen gekozen uit fluor, chloor, broom, alkoxy met een klein aantal koolstofatomen, acyloxy met een klein aantal koolstofatomen, alkyl met een klein aantal koolstofatomen, alkenyl met een klein aantal koolstofatomen, cyclo- 20 alkyl met 5 of 6 koolstofatomen, cycloalkenyl met 5 of 6 koolstofatomen of alkylthio met een klein aantal koolstofatomen. Zoals hier gebruikt betekent de uitdrukking "met een klein aantal koolstofatomen" dat de groep ten hoogste 6 koolstofatomen bevat" en de volgende betekenissen van Ar komen in de voorbeelden voor:

25 cyclohexyl-chloorfenyl, dichloorfenyl, naftyl, fenantryl, penta-chloorfenyl, tetrachloorfenyl, trichloorfenyl, propenylbroomfenyl, broomfenyl, propenylmethoxyfenyl, trimethoxyfenyl, dimethoxyfenyl, methoxyfenyl, ethylthiofenyl, fenyl en chloorfenyl.

In het Britse octrooischrift 1.546.937 wordt in geen enkel 30 gedeelte, met inbegrip van de voorbeelden en conclusies vermeld of beschreven dat bifenyl of gesubstitueerd bifenyl een mogelijke betekenis voor het symbool Ar kan zijn.

Verrassenderwijze werd nu gevonden, dat er een kleine groep gesubstitueerde bifenylverbindingen is, die wat structuur betreft 35 in verband staan met de miljoenen verbindingen binnen het kader, zoals gedetailleerd beschreven in het Britse octrooischrift 1.546.937, die een bijzonder uitstekende toepasbaarheid hebben als

8104766

anti-malariamiddelen.

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding pyrimidinederivaten met de algemene formule 2, waarin R¹ een methyl- of ethylgroep voorstelt, R² een broom- of chlooratoom voorstelt en R³ een waterstof-, chloor-, broom- of joodatoom, een alkyl- of alkenylgroep met rechte of vertakte keten met ten hoogste 4 koolstofatomen of een cyaan- of trifluormethylgroep voorstelt, en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ervan.

De verbindingen met de formule 2 zijn veel actiever als anti-malariamiddelen dan de in het bijzonder in het Britse octrooischrift 1.546.937 beschreven verbindingen (hierna gemakshalve aangeduid als "de verbindingen van het Britse octrooischrift 1.546.937") en dit is bijzonder belangrijk tegen stammen van malaria-achtige infecties, die resistent zijn ten opzichte van de bekende anti-malariamiddelen. De verbindingen met de formule 2 zijn eveneens minder toxisch dan de verbindingen van het Britse octrooischrift 1.546.937. Dit verrassende voordeel in de therapeutische anti-malaria-index is bijzonder opmerkelijk, omdat de verbindingen met de formule 2 niet actief zijn of slechts een geringe activiteit hebben als anti-bacteriële middelen. In feite vormt dit een ander voordeel voor de verbindingen van de formule 2 omdat anti-malariamiddelen gewoonlijk toegediend worden gedurende een lange periode voor hun profylactische effect. Vele praktizerende geneesheren geven er de voorkeur aan anti-bacteriële verbindingen niet over uitgebreide perioden toe te dienen vanwege het risico van ontwikkeling van resistente bacteriestammen. De verbindingen met de formule 2 kunnen continu worden toegediend zonder gevaar van ontwikkeling van resistente bacteriestammen.

Een verbinding met de formule 2 die bijzonder de voorkeur verdient, is 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-methylpyrimidine met de formule 3 en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan. Een andere verbinding met de formule 2, die de voorkeur verdient, is 2,4-diamino-5-[3-{2-brom-4-(4-broomfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine met de formule 4 en farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.

Onder de uitdrukking "farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten" zoals hier gebruikt, worden zuuradditiezouten verstaan waarvan de anionen relatief onschadelijk zijn voor het dierlijke organisme bij toepassing in therapeutische doseringen, zodat de gunstige farmaceutische eigenschappen van de moederverbindingen met

formule 2 niet bedorven worden door aan deze anionen toe te schrijven neveneffecten.

Behalve dat de zuuradditiezouten van de verbindingen met formule 2 als zodanig geschikt zijn als werkzame verbindingen, zijn
5 zij geschikt voor het zuiveren van de moederverbindingen met formule 2, bijvoorbeeld door gebruikmaking van de oplosbaarheidsverschillen tussen de zouten en de moederverbindingen volgens op zichzelf voor de deskundige bekende technieken. De moederverbindingen met de formule 2 kunnen uit hun zuuradditiezouten verkregen worden
10 volgens bekende werkwijzen, bijvoorbeeld door behandeling met een alkalische verbinding, bijvoorbeeld een water bevattende oplossing van natriumwaterstofcarbonaat of een water bevattende ammoniak-oplossing.

Geschikte zuuradditiezouten voor toepassing in farmaceutica
15 ca kunnen gekozen worden uit zouten afgeleid van anorganische zuren, bijvoorbeeld hydrochloriden, hydrobromiden, fosfaten, sulfaten en nitraten en organische zuren, bijvoorbeeld oxalaten, lactaten, tartraten, acetaten, salicylaten, citraten, propionaten, succinaten, fumaraten, maleaten, methyleen-bis- β -hydroxynaftoaten, gentisaten,
20 en di-p-toluoyltartraten.

Volgens een kenmerk van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen met de formule 2 worden omgezet tot hun zuuradditiezouten volgens bekende werkwijzen, bijvoorbeeld door reactie met het geschikte zuur in oplossing in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld
25 ethanol, indien noodzakelijk gevolgd door verdamping van een deel of het totale oplosmiddel en verzameling van het vaste zout.

Het zal duidelijk zijn, dat, waar in deze beschrijving wordt verwezen naar de verbindingen met de formule 2, dit tevens eveneens verwijst, wanneer de context dit ten minste toelaat, naar de
30 zuuradditiezouten van de verbindingen met formule 2.

Onder de uitdrukking "op zichzelf bekende werkwijzen" zoals in de beschrijving gebruikt, worden werkwijzen verstaan die tot dusverre zijn gebruikt of in de literatuur zijn beschreven.

Volgens een kenmerk van de onderhavige uitvinding worden
35 de verbindingen met de formule 2 bereid volgens een werkwijze, die de reactie inhoudt van een 2,4-diamino-5-hydroxy-6-alkylpyrimidine met de algemene formule 5, waarin R¹ zoals hiervoor gedefinieerd is, of een basisch zout daarvan, bijvoorbeeld een alkalimetaal (bijvoorbeeld natrium of kalium)zout met een bifenyloxypropylverbinding
40

met de algemene formule 6, waarin R^4 de zuurrest van een reactieve ester voorstelt, bijvoorbeeld een halogeen (bijvoorbeeld broom of chloor)atoom of een p-tolylsulfonyl- of methylsulfonylgroep en R^2 en R^3 zoals hiervoor gedefinieerd zijn. De reactie wordt bij voor-
5 keur uitgevoerd in een polair oplosmiddelmilieu, bijvoorbeeld in een mengsel van tetrahydrofuran en methanol en eventueel bij een verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld de terugvloeiakoelingstemperatuur van het reactiemengsel.

De verbindingen met formule 5 kunnen bereid worden volgens
10 de werkwijzen beschreven door R. Hull, Journal of the Chemical Society, (1956), 2033.

Verbindingen met de formule 6 kunnen bereid worden volgens de toepassing of aanpassing van bekende werkwijzen.

Volgens een kenmerk van de onderhavige uitvinding kunnen
15 de verbindingen met de formule 2 gebruikt worden voor de behandeling van malaria.

De verbindingen met de formule 2 zijn bijzonder geschikt voor de behandeling van malaria, aangezien zij in staat zijn malaria-infecties, die resistent zijn ten opzichte van bekende anti-
20 malariamiddelen, effectief te behandelen. De verbindingen met de formule 2 kunnen afzonderlijk gebruikt worden of in samenhang met andere therapeutische middelen en in sommige omstandigheden hebben mengsels van de verbindingen met formule 2 met andere anti-malaria-verbindingen anti-malaria-activiteiten die veel groter zijn dan ver-
25 wacht kon worden uit alleen de rekenkundige optelling van de activiteiten van de afzonderlijke bestanddelen van het mengsel, en dit is bijzonder belangrijk tegen malaria-infecties die bestand zijn ten opzichte van andere anti-malaria-verbindingen. Goede voorbeelden van andere therapeutische middelen, die in samenhang met de
30 verbindingen met de formule 2 gebruikt kunnen worden, omvatten sulfonamiden, bijvoorbeeld sulfadiazine [d.w.z. 2-sulfanilamidopyrimidine], sulfadoxine [d.w.z. 2-sulfanilamidopyrimidine], sulfadimethoxine [d.w.z. 2.6-dimethoxy-4-sulfanilamidopyrimidine] en sulfaleen [d.w.z. 2-methoxy-3-sulfanilamidopyrazine] en sulfonen,
35 bijvoorbeeld dapson [d.w.z. bis(4-aminofenyl)sulfon].

De bruikbaarheid van de verbindingen met de formule 2 wordt vergroot door het feit, dat zij bij zoogdieren een toxiciteit hebben, die middelmatig gering is.

De eigenschappen van de verbinding met formule 3 worden
40 toegelicht door de volgende laboratoriumproeven.

8104766

Soortgelijke proeven werden uitgevoerd bij 35 van de 39 in het bijzonder beschreven verbindingen van het Britse octrooi-schrift 1.546.937 en een verbinding, 2,4-diamino-6-methyl-5-[3-(4-chloor-2-cyclohexylfenoxy)propoxy]pyrimidine (hierna aangeduid als "referentieverbinding RCA") bleek ten minste viermaal actiever tegen malaria dan elk van de andere 34 verbindingen. De proefresultaten voor de referentieverbinding RCA zijn ter vergelijking gegeven met die voor de verbinding met formule 3 en het is duidelijk, dat de verbinding met de formule 3 zeer veel actiever is dan de referentieverbinding RCA tegen gevoelige en resistente malariastammen en voorts, dat de verbinding met de formule 3 veel minder toxisch is bij honden dan de referentieverbinding RCA.

De andere verbindingen met de formule 2, bijvoorbeeld de verbinding met formule 4 hebben soortgelijke voordelen ten opzichte van de referentieverbinding RCA en de andere verbindingen van het Britse octrooi-schrift 1.546.937.

Anti-malaria-activiteit

(a) De proefverbindingen werden bij muizen onderzocht tegen Plasmodium yoelii nigeriensis (stam N67), die gevoelig is voor pyrimethamine, en tegen een stam van Plasmodium yoelii nigeriensis (stam PR [afgeleid van stam N67]) die resistent is tegen pyrimethamine en eveneens tegen voor pyrimethamine gevoelig Plasmodium berghei (stam N30).

Pyrimethamine [d.w.z. 2,4-diamino-5-(4-chloorfenyl)-6-ethylpyrimidine] is een anti-malariaverbinding, die een handelsprodukt is.

In de experimenten werden de muizen elk intraperitoneaal geïnfecteerd met ongeveer 10^6 trofozoïten. De proefverbinding werd dagelijks gedurende 4 dagen oraal toegediend, beginnende op de dag van de infectie en perifere bloeditstrijken van de muizen werden 2 of 3 maal per week gedurende in totaal 21 dagen waargenomen. Het aantal genezen muizen werd geteld en de vereiste dosering om 50 % van de behandelde muizen te genezen (CD50) werd berekend.

De verkregen resultaten zijn in tabel A opgenomen.

Tabel A

Proefver- binding	Stam	Dagelijkse dosering mg/kg	Aantal onder- zochte muizen	Aantal genezen muizen	GD50 mg/kg/dag
De ver- binding met formule 3	N67	2,0	31	31	0,3
		0,5	32	28	
		0,125	32	2	
	PR	20,0	15	15	3,0
		2,0	16	3	
		0,2	16	0	
	N30	2,0	24	24	0,45
		0,5	24	14	
		0,125	24	0	
Refe- rentie ver- binding RCA	N67	25	31	31	5
		5	32	17	
		1	32	2	
	PR	100	32	32	30
		10	32	0	
	N30	100	24	24	15
		10	24	5	
		1	24	0	

(b) Muizen werden elk intraperitoneaal geïnfecteerd met ongeveer 10^6 trofozoïten van de stam N67 van Plasmodium yoelii nigeriensis. De verbinding met de formule 3 werd oraal toegediend in een enkele dosis, die 48 uren na de infectie werd gegeven en de muizen werden gedurende een totaal van 21 dagen waargenomen. Het aantal genezen muizen werd geteld en de vereiste dosering om 50 % van de onderzochte muizen te genezen (CD50) werd berekend.

De verkregen resultaten zijn in tabel B gegeven in vergelijking met een proef onder toepassing van pyrimethamine tegen hetzelfde organisme.

Tabel B

Verbinding	Dosering mg/kg	Aantal onderzochte muizen	Aantal genezen muizen	CD50 mg/kg
De verbin- ding met formule 3	20,0	8	8	3,5
	2,0	8	1	
	0,2	8	0	
pyrimetha- mine	50,0 (maximum toegelaten dosis)	8	0	groter dan 50
	5,0	8	0	

Ter vergelijking werd een orale dosis van 200 mg/kg van de referentieverbinding RCA toegediend aan elk van 8 muizen 24 uren na de infectie en slechts 2 muizen werden genezen, hetgeen een CD50 gaf groter dan 200 mg/kg.

Opgemerkt wordt dat toediening van een antimalariageneesmiddel 24 uren na de infectie in het algemeen werkzaam moet zijn dan toediening 48 uren na infectie.

Toxiciteit

Acute orale toxiciteit bij muizen

Muizen werden behandeld met een enkelvoudige dosis van de verbinding met de formule 3 langs de orale weg en werden waargenomen tot alle overlevende dieren gezond leken gedurende 3 opeenvolgende dagen. De LD 50-dosis (dosis vereist om 50 % van de onderzochte muizen te doden) werd vervolgens berekend. De verkregen resultaten zijn in tabel C vermeld.

8104766

Tabel C

Dosis mg/kg	Aantal onderzochte muizen	Aantal gedode muizen	LD 50 mg/kg
1000	5	3	ongeveer
500	5	0	1000

In een soortgelijke proef met de referentieverbinding RCA doódde een orale dosis van 1000 mg/kg 2 van de muizen, hetgeen een LD 50-waarde gaf van ongeveer 1000 mg/kg.

Toxiciteit bij honden

5 De verbinding met de formule 3 bleek klinisch goed verdragen te worden door honden bij orale toediening in gelatinecapsules gedurende een periode van 1 maand bij doses van 1, 3 en 9 mg/kg/dag. De verbinding met de formule 3 werd eveneens klinisch goed verdragen door 5 van de 6 honden, die de hoogste dosis van
10 15 mg/kg/dag ontvingen.

Daarentegen bleek de referentieverbinding RCA klinisch slecht verdragen te worden zelfs bij doseringen van 3 mg/kg/dag, met dodelijke gevallen die plaatsvonden bij hogere doses.

De volgende voorbeelden lichten de bereiding van de
15 verbindingen van de onderhavige uitvinding toe.

Voorbeeld I

137,5 g 2,4-diamino-5-hydroxy-6-methylpyrimidinediwaterstofsulfaat werden toegevoegd aan een geroerde oplossing van natriummethanolaat (bereid door oplossing van 39,8 g in 2350 ml watervrije
20 methanol). Het geroerde mengsel werd onder terugvloei-koeling gedurende 30 minuten verhit en vervolgens nog eens 150 minuten tijdens de geleidelijke toevoeging van een oplossing van 188 g 3-[4-(4-chloorfenyl)fenoxyl]propylbromide in 940 ml watervrije tetrahydrofuran en vervolgens werd het mengsel geroerd en onder terugvloei-
25 verhit gedurende nog eens 18 uren. Een deel van het oplosmiddel (ongeveer 2400 ml) werd verwijderd door destillatie bij atmosferische druk en het resterende mengsel werd met 3000 ml water verdund. De verkregen suspensie werd tot 40°C gekoeld en de vaste stof werd afgefiltreerd, goed met water gewassen en bij 85°C gedroogd.
30 Daarna werd de vaste stof in 100 ml warme dimethylformamide/en de
opgelost

8104766

verkregen oplossing werd door diatomeeënaarde gefiltreerd en achter-
eenvolgens behandeld met 50 ml geconcentreerd zoutzuur en 2000 ml
aceton. De verkregen suspensie werd tot 10°C gekoeld en gefiltreerd
en de vaste stof werd goed met aceton gewassen, waarbij 178 g
5 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxyl}propoxyl]-6-methylpyrimi-
dine, smeltpunt 263-265°C (onder geringe ontleding) werden ver-
kregen.

Elementairanalyse: C 57,1 ; H 5,2; Cl 16,6; N 13,2 %

C₂₀H₂₂Cl₂N₄O₂ vereist C 57,0; H 5,3 ; Cl 16,8 ; N 13,3 %.

10 3-[4-(4-chloorfenyl)fenoxyl]propylbromide met formule 6
gebruikt als uitgangsprодукt werd als volgt bereid.

Een oplossing van natriummethanolaat in methanol, bereid
door 35,7 g natrium op te lossen in 300 ml watervrije methanol
werd behandeld met 311 g 4-(4-chloorfenyl)fenol en de verkregen op-
15 lossing werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van 850 ml
1,3-dibroompropaan in 500 ml watervrije methanol bij verhitting
onder terugvloeiing, gedurende een periode van 6 uren. Het mengsel
werd bij verhitting onder terugvloeiing gedurende nog eens 18 uren
geroerd en werd vervolgens onder verminderde druk tot droog inge-
20 damp. Het kristallijne residu werd fijngemaakt met petroleumether,
kookpunt 40-60°C, afgefiltreerd en gedroogd, en werd vervolgens
fijngemaakt met 1500 ml van een 5-gew./vol.procents oplossing van
kaliumhydroxide in water, afgefiltreerd, goed met water gewassen en
gedroogd. De vaste stof werd onderworpen aan een fractionele kris-
25 tallisatie uit een mengsel van isopropanol en aceton. De eerste
fractie werd verwijderd. De tweede fractie (161 g) werd in aceton
opgelost, gefiltreerd en ingedamp. De derde fractie (53 g) werd
uit ethanol herkristalliseerd. De vierde fractie werd uit isopro-
panol en vervolgens tweemaal uit ethanol herkristalliseerd. De ge-
30 zuiverde tweede, derde en vierde fracties werden verenigd en in
aceton opgelost en de oplossing werd door diatomeeënaarde gefil-
treerd. De oplossing werd onder een verminderde druk geconcentreerd
tot een volume van 300 ml en werd vervolgens verdund met een meng-
sel van 200 ml methanol en 500 ml water. De verkregen vaste stof
35 werd gefiltreerd en met water gewassen, waarbij 194 g 3-[4-(4-chloor-
fenyl)fenoxyl]propylbromide met een smeltpunt van 103-105°C werden
verkregen.

Voorbeeld II

Door op een soortgelijke wijze te werk te gaan zoals in

8104766

- voorbeeld I beschreven, maar het 3-[-4-(4-chloorfenyl)fenoxy]propylbromide dat als een uitgangsprodukt werd gebruikt, te vervangen door geschikte hoeveelheden van de overeenkomstige bifenyloxypropylbromiden met de formule 6, werden de volgende verbindingen bereid, die uit de aangegeven oplosmiddelen werden gekristalliseerd:
- 5 2,4-diamino-5-[3-{2-broom 4-(4-broomfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine monohydrochloride, smeltpunt 255-257°C (uit een mengsel van dimethylformamide en aceton) en
- 10 5-[3-{2-allyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy} propoxy]-2,4-diamino-6-methylpyrimidine monohydrochloride, smeltpunt 241-243°C (uit methanol).

- Door opnieuw te werk te gaan op een soortgelijke wijze zoals beschreven in voorbeeld I, maar de behandeling met zoutzuur
- 15 weg te laten en de geschikte bifenyloxypropylbromiden met de formule 6 te gebruiken, werden de volgende verbindingen verkregen als vrije bases en ^{deze} werden uit de aangegeven oplosmiddelen gekristalliseerd:
- 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-broomfenyl)fenoxy}propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 198-200°C (uit een mengsel van tetrahydrofuran en ethylacetaat);
- 2,4-diamino-5-[3-{2-chloor-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 191-193°C (uit een mengsel van dimethylformamide en tetrahydrofuran);
- 25 2,4-diamino-5-[3-{2-broom-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 178-180°C (uit een mengsel van dimethylformamide en methanol);
- 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-methylfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 207-209°C (uit een mengsel van dimethylformamide en aceton);
- 30 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-ethylfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 144-146°C (uit een mengsel van dimethylformamide en ethanol);
- 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-broomfenyl)-2-ethylfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 146-148°C (uit een mengsel van dimethylformamide en ethanol);
- 35 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-joodfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 172,5-173,5°C (uit een mengsel van dimethylformamide en aceton);

2,4-diamino-5-[3-{2-tert.butyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-methylpyrimidine hydraat, smeltpunt 165-166°C (uit methanol):

elementair analyse: C 64,5 ; H 6,8; Cl 7,8 ; N 12,9; H₂O 1,9 %

$C_{24}H_{29}ClN_4O_2 \cdot 0,5H_2O$ vereist C 64,3; H 6,75; Cl 7,9; N 12,5; H_2O 2,0%;

5 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)2-isopropylfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, ethanolaat, smeltpunt 140-144°C (uit een mengsel van dimethylformamide en ethanol):

elementair analyse: C 64,0; H 6,9; Cl 7,7; N 12,5; $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 5,8 %;

$$C_{23}H_{27}ClN_2O_2:0,5C_2H_5OH \text{ vereist}$$

10 $C_{64,1}$; $H_{6,7}$; $Cl_{7,9}$; $N_{12,5}$; $-OC_2H_5$ 5,8 %;

2,4-diamino-5-[3-{2-butyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine-ethanolaat, smeltpunt 129-131°C (uit ethanol):

elementair analyse: C 64,9; H 7,1; Cl 7,4; N 11,8 %;

$$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2 : 0,8\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \text{ vereist C } 64,9; \text{ H } 7,1; \text{ Cl } 7,4; \text{ N } 11,7 \%;$$

15 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-trifluormethylfenoxy}propoxy]-
6-methylpyrimidine-ethanolaat, smeltpunt 145-148°C (uit een meng-
sel van dimethylformamide en ethanol):

elementair analyse: C 55,1; H 5,2; Cl 6,6; F 11,5; N 11,6 %;

$$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2; \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \text{ vereist}$$

20 C 55,4; H 5,25; Cl 7,1; F 11,4 ; N 11,2 %;

2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)2-propylfenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine, smeltpunt 106-108°C [uit een mengsel van petroleumether (kookpunt 60-80°C) en toluen] en

2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-cyanofenoxy}-propoxy]-6-

25 methylpyrimidine hydraat, smeltpunt 231-232°C (uit een mengsel van dimethylformamide en aceton):

elementair analyse: C 60,2; H 4,8; Cl 8,3; N 16,4; H₂O 1,4 %;

$$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2:0.4\text{H}_2\text{O} \text{ vereist}$$

² C 60,5; H 5,0; Cl 8,5; N 16,8; H₂O 1,7 %.

30 Door op een soortgelijke wijze als in voorbeeld I te werk te gaan, maar het 2,4-diamino-5-hydroxy-6-methylpyrimidinediwaterstofsulfaat, gebruikt als een uitgangsprodukt, te vervangen door de geschikte hoeveelheid 2,4-diamino-6-ethyl-5-hydroxypyrimidine-diwaterstofsulfaat werd

35 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxy} propoxy]-6-ethylpyrimidine-monohydro-chloride, smeltpunt 261-263°C, bereid.

De onderhavige uitvinding heeft voorts betrekking op farmaceutische preparaten, die ten minste een verbinding met de formule 2 tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager of be-
40 kleding en eventueel tezamen met een of meer anti-malariaverbin-

dingen of andere therapeutische middelen bevatten. In de klinische praktijk zullen de preparaten van de onderhavige uitvinding gewoonlijk oraal, rectaal of parenteraal worden toegediend.

Tot vaste preparaten voor orale toediening behoren ge-
5 comprimeerde tabletten, pillen, dispergeerbare poeders en granules. In dergelijke vaste preparaten wordt de actieve verbinding of worden de actieve verbindingen gemengd met ten minste één inert verdunningsmiddel zoals calciumcarbonaat, aardappelzetmeel, alginezuur of lactose. De preparaten kunnen eveneens volgens de normale
10 praktijk additionele stoffen anders dan inerte verdunningsmiddelen bevatten, bijvoorbeeld glijmiddelen, zoals magnesiumstearaat. Vloeibare preparaten voor orale toediening omvatten farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies en elixers, die gebruikelijk toegepaste inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals
15 water en vloeibare paraffine. Naast inerte verdunningsmiddelen kunnen dergelijke preparaten tevens toevoegsels bevatten, zoals bevochtigingsmiddelen en suspendermiddelen en zoetstoffen, smaakmiddelen, parfumeringsmiddelen en conserveermiddelen. De preparaten volgens de uitvinding voor orale toediening omvatten tevens capsules
20 van absorbeerbaar materiaal, zoals gelatine, die de actieve verbinding of verbindingen met of zonder toevoeging van verdunningsmiddelen of versnijdingsmiddelen bevatten.

Vaste preparaten voor rectale toediening omvatten suppositoria, die op een op zichzelf bekende wijze geformuleerd zijn en
25 de werkzame verbinding of de werkzame verbindingen bevatten.

Preparaten volgens de uitvinding voor parenterale toediening omvatten steriele water bevattende of niet water bevattende oplossingen, suspensies, of emulsies. Voorbeelden van niet water bevattende oplosmiddelen of suspenderingsmedia zijn propyleenglycol,
30 plantaardige oliën, zoals olijfolie en injecteerbare organische esters zoals ethyloleaat. Deze preparaten kunnen tevens toevoegsels bevatten, zoals conserveermiddelen, bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen en dispergeermiddelen. Zij kunnen bijvoorbeeld gesteriliseerd worden door filtratie door een filter dat bacteriën tegen-
35 houdt, door opname van sterilisatiemiddelen in de preparaten, door bestraling of door verhitting. Zij kunnen eveneens bereid worden in de vorm van steriele vaste preparaten, die onmiddellijk voor gebruik opgelost kunnen worden in een steriel injecteerbaar milieu.

De percentages van de werkzame bestanddelen in de preparaten van de uitvinding kunnen gevarieerd worden, waarbij het nood-
40

zakelijk kan zijn, dat zij een zodanige hoeveelheid vormen, dat een geschikte dosis voor het gewenste anti-malaria-effect verkregen zal worden. Het is voor de hand liggend dat verschillende eenheidsdoseringsvormen ongeveer tegelijkertijd kunnen worden toegediend.

- 5 In het algemeen dienen de preparaten 0,1 tot 80 gew.% van het werkzame bestanddeel te bevatten, in het bijzonder wanneer aanwezig in tabletvorm.

De toegepaste dosis hangt af van het gewenste anti-malaria-effect, de toedieningsweg en de behandelingsduur. Bij de volwassene
10 zijn de doses in het algemeen tussen 0,01 en 100 mg (bij voorkeur tussen 0,01 en 1,0 mg van de verbinding met formule 2 per kg lichaamsgewicht per dag en eventueel tezamen met tussen 1,0 en 50 mg (bij voorkeur tussen 1,0 en 10 mg) van een andere anti-malaria-verbinding of een ander therapeutisch middel per kg lichaamsgewicht,
15 per dag volgens orale toediening.

De verbindingen met formule 2 kunnen elke dag worden toegediend of afhankelijk van de wensen van de arts of dierenarts minder vaak, bijvoorbeeld eenmaal per week.

De onderhavige uitvinding verschaft een werkwijze voor de
20 behandeling of het voorkomen van malaria bij mens en andere warmbloedige dieren, die gekenmerkt wordt door toediening aan de mens of het dier van een hoeveelheid van een verbinding of verbindingen met formule 2 voldoende om een malaria-infectie te bestrijden.

De onderhavige uitvinding verschaft voorts een werkwijze
25 voor de behandeling of het voorkomen van malaria bij mens en andere warmbloedige dieren, gekenmerkt door toediening aan mens of dier van een hoeveelheid van een verbinding of van verbindingen met formule 2 en een andere anti-malaria-verbinding of een ander therapeutisch middel, dat voldoende is om in combinatie een malaria-
30 infectie te bestrijden.

Het volgende samenstellingsvoorbeeld licht farmaceutische preparaten volgens de onderhavige uitvinding toe.

Samenstellingsvoorbeeld

Capsules voor orale toediening werden op de gebruikelijke
35 wijze vervaardigd door gelatinecapsules afmeting No. 2 elk te vullen met 155 mg van de volgende samenstelling:
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxy}-propoxy]-6-methylpyrimidine-monohydrochloride 50 mg
aardappelzetmeel 100 mg

magnesiumstearaat	2,5 mg
aerosil (geregistreerd handelsmerk)	2,5 mg.

C O N C L U S I E S

1. Pyrimidinederivaten met de algemene formule 2,
waarin R¹ een methyl- of ethylgroep voorstelt,
R² een broom- of chlooratoom voorstelt, en
R³ een waterstof-, chloor-, broom- of joodatoom, een alkyl-
5 of alkenylgroep met rechte of vertakte keten, die ten hoogste 4
koolstofatomen bevat of een cyaan- of trifluormethylgroep voor-
stelt, en
farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten van deze derivaten.
2. 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-
10 methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{2-broom-4-(4-broomfenyl)fenoxy}propoxy]-6-methyl-
pyrimidine,
5-[3-{2-allyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}-propoxy]-2,4-diamino-6-
methylpyrimidine,
15 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-broomfenyl)fenoxy}propoxy]-6-methylpyrimi-
dine,
2,4-diamino-5-[3-{2-chloor-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{2-broom-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-
20 methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-methylfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-ethylfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
25 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-broomfenyl)-2-ethylfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-joodfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{2-tert.butyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-
30 methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-isopropylfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{2-butyl-4-(4-chloorfenyl)fenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,
35 2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-trifluormethylfenoxy}propoxy]-
6-methylpyrimidine,
2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-propylfenoxy}propoxy]-6-
methylpyrimidine,

8104766

2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)-2-cyaanfenoxyl}propoxy]-6-methylpyrimidine en

2,4-diamino-5-[3-{4-(4-chloorfenyl)fenoxyl}propoxy]-6-methylpyrimidine en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan.

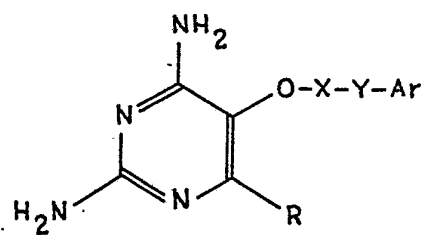
5 3. Werkwijze ter bereiding van een pyrimidinederivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een 2,4-diamino-5-hydroxy-6-alkylpyrimidine met de algemene formule 5, waarin R^1 gedefinieerd zoals in conclusie 1, of een van de basische zouten ervan, meer in het bijzonder een van de al-

10 kalimetaalzouten ervan, laat reageren met een bifenyloxypropylverbinding met de algemene formule 6, waarin R^4 de rest van een reactieve ester voorstelt, meer in het bijzonder een halogeenatoom of een p-tolylsulfonyl- of methylsulfonylgroep voorstelt en R^2 en R^3 gedefinieerd zijn als in conclusie 1.

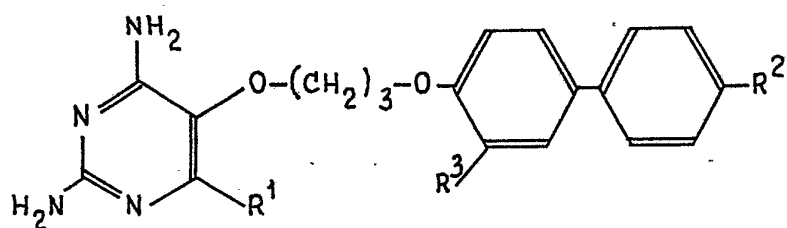
15 4. Werkwijze volgens conclusie 3, gevolgd door de omzettingstrap volgens bekende methoden van het pyrimidinederivaat met de algemene formule 2 volgens conclusie 1 zoals verkregen tot een zuuradditiezout.

20 5. Farmaceutische preparaten, die als werkzaam bestanddeel ten minste een derivaat van het pyrimidine volgens conclusie 1 of een van de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ervan tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager of een bekleding bevatten.

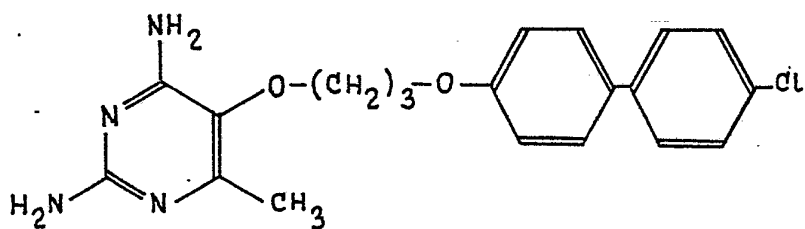
1.



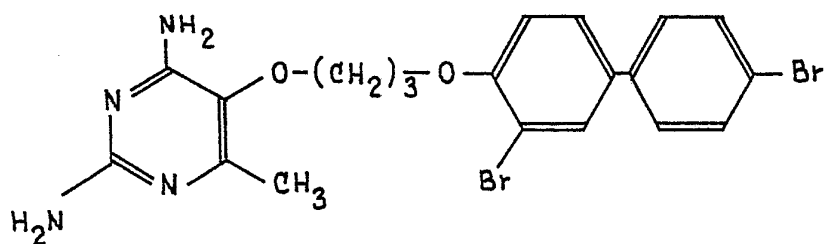
2.



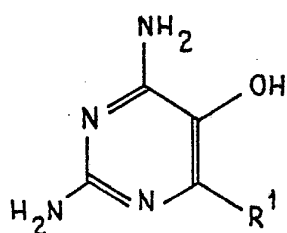
3.



4.



5.



6.

