



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 673 584 A5

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 31/505

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 739/87

㉔ Anmeldungsdatum: 26.02.1987

㉓ Priorität(en): 28.02.1986 HU 842/86

㉒ Patent erteilt: 30.03.1990

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.03.1990

㉑ Inhaber:  
Egis Gyogyszergyar, Budapest X (HU)

㉑ Erfinder:  
Petöcz, Lujza, Dr., Budapest (HU)  
Simonyi, Istvan, Dr., Budapest V (HU)  
Beck, Istvan, Dr., Budapest XII (HU)  
Gigler, Gabor, Dr., Budapest VI (HU)  
Fekete, Marton, Dr., Budapest II (HU)  
Kiszelly, Enikő, Dr., Budapest X (HU)  
Mandi, Attila, Dr., Budapest II (HU)  
Görgényi, Frigyes, Dr., Budapest XI (HU)  
Dietz, Andras, Budapest XIV (HU)  
Jakfalvi, Elemér, Budapest XVI (HU)  
Zukovics, Katalin (-Suemeg), Budapest (HU)

㉑ Vertreter:  
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

⑤④ **Verwendung von Diaveridin zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.**

⑤⑦ 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon wird als Wirkstoff zur Herstellung pharmazeutischer Präparate mit analgetischer und antiphlogistischer Wirksamkeit verwendet.

Der Vorteil der erhaltenen pharmazeutischen Präparate liegt darin, dass diese die gewünschte analgetische und antiphlogistische Wirkung ohne ulcerogene Nebenwirkungen ausüben, d.h. den Magenschleim nicht beschädigen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und geeigneten inerten festen oder flüssigen Trägern zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten mit analgetischer und/oder antiphlogistischer Wirkung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Präparate in einer zu oraler, rektaler oder parenteraler Verabreichung geeigneten Form hergestellt werden.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Präparate in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Lösungen, Suspensionen, Suppositorien oder injizierbaren Lösungen hergestellt werden.

4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Präparate in Form von Tabletten, Dragées oder Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 100–500 mg hergestellt werden.

5. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Präparate in Form von Suppositorien mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1–0,5 g hergestellt werden.

6. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutischen Präparate in Form von injizierbaren Lösungen mit einem Wirkstoffgehalt von 0,05–0,25 g/ml hergestellt werden.

## BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und geeigneten inerten festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten mit analgetischer und/oder antiphlogistischer Wirkung.

Es ist bekannt, dass 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin in der Veterinärmedizin gegen Geflügelkokzidiose verwendet werden kann. Es ist ebenfalls bekannt, dass 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin mit Sulfachinoxalin kombiniert in der Veterinärmedizin als antiprotosoales Mittel Verwendung finden kann [Brit. J. Pharmacol, 6, 185–200 [1951]; Antibiotics and Chemotherapy 4, 971–977 [1954]; Antibiotics and Chemotherapy 10, 556–564 [1960]; J. Med. Pharm. Chem. 5, 1103–1123 [1962]; Vet. Record. 17, [43] 1252–1256 [1965]].

Über die Anwendung von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin in der Humanmedizin wurde bisher überhaupt nichts offenbart.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin und pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon auf Grund ihrer wertvollen charakteristischen Wirkungen auch in der Humanmedizin in der klinischen Praxis Verwendung finden können. 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin und pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon besitzen besonders wertvolle analgetische und/oder antiphlogistische Eigenschaften. Die analgetische und antiphlogistische Wirkung ist der entsprechenden Aktivität der auf diesem Gebiet bekannten Referenzmittel klar überlegen und der therapeutische Index von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin ist sogar um mehrere Größenordnungen höher als derselbe der bekannten Mittel. Ein besonders wichtiger Vorteil von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin liegt darin, dass diese Verbindung – im Gegensatz zu den wohl bekannten analgetischen und antiphlogistischen Mitteln – auf den Magenschleim keine ungünstige

schädigende Nebenwirkungen ausübt. Die Toxizität von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin ist nur gering. Die in schmerzhaften Krankheiten gezeigte leichte sedative Wirkung von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin stellt eine günstige ergänzende Wirkung dar. 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin übt eine antipyretische Wirkung aus, beeinflusst jedoch die normale Körpertemperatur nicht. 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin hemmt weiterhin die chronischen Entzündungen (adjuvant arthritis).

Die analgetische, akute und chronische antiphlogistische, antipyretische und sedative Wirkungen der Verbindung 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin werden an Hand der nachstehenden Testversuche nachgewiesen. Es wird weiterhin mit Hilfe von Tierversuchen nachgewiesen, dass 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin den Magenschleim nicht beschädigt.

## 1. Akute Toxizität an Mäusen und Ratten

## Test-Methode

Die Versuche werden an männlichen und weiblichen CLP Mäusen (Körpergewicht 18–22 g) und an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten (Körpergewicht 110–150 g) durchgeführt. Jede Gruppe besteht aus je 10 Tieren. Diese Testverbindung wird p.o., in 0,2% Tween-80 enthaltenden destilliertem Wasser gelöst, verabreicht. Die verwendete Dosis beträgt 20–30 ml/kg an Mäusen und 10 ml/kg an Ratten. Die Beobachtungsperiode dauert 14 Tage nach der Verabreichung. Die statistische Auswertung wurde nach der Methode von Lichtfield-Wilcoxon ermittelt.

Die erhaltenen Ergebnisse werden in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin wird weiterhin als «Verbindung A» bezeichnet.

## 2. Analgetische Wirkung «Writhing Test» an Mäusen

## Test-Methode

Mäusen (Körpergewicht 20–25 g wird Essigsäure intraperitoneal in einer Dosis von 0,75 Vol./Vol. % in einem Volumen von 20 ml/kg nach der Methode von Newbould (1969) verabreicht. Zwischen den 5. und 10. Minuten nach der Verabreichung des Essigsäure wird die Gesamtzahl der typischen «Writhing» (Konvulsion) Reaktionen zusammengezählt und in % der Kontrolle ausgedrückt. Die Versuche werden an aus mindestens je 12 Mäusen bestehenden Gruppen durchgeführt. Die Messungen erfolgen 60 Minuten nach der oralen Verabreichung der Test-Verbindung.

## «Writhing»-Reaktion an Ratten

## Test-Methode

Den Ratten (Körpergewicht 130–170 g) wird Essigsäure intraperitoneal in einer Dosis von 0,75% (Vol./Vol.) in einem Volumen von 8 ml/kg verabreicht. Fünf Minuten nach der Behandlung wird die Gesamtzahl der typischen «Writhing»-Reaktionen (Konvulsionen) 10 Minuten lang bestimmt und als % der Kontrollgruppe ausgedrückt. Die Tiere werden eine Stunde vor der Injizierung der Essigsäurelösung mit Verbindung A oder dem Träger (Kontrollgruppe) oral behandelt.

Tabelle 1

| Testverbindung     | LD <sub>50</sub><br>mg/kg | «Writhing»<br>Test<br>ID <sub>50</sub> mg/kg | TI   |
|--------------------|---------------------------|----------------------------------------------|------|
| Verbindung A       | 6028,3                    | 141,1                                        | 42,7 |
| Acetylsalicylsäure | 1350,0                    | 260,0                                        | 5,2  |
| Paracetamol        | 510,0                     | 180,0                                        | 2,8  |
| Phenylbutazon      | 1000,0                    | 100–200                                      | 5–10 |

Tabelle 2

| Testverbindung | LD <sub>50</sub><br>mg/kg | «Writhing»<br>Test<br>ID <sub>50</sub> mg. kg | TI    |
|----------------|---------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| Verbindung A   | 3679,3                    | 36,0                                          | 102,2 |
| Indomethacin   | 25,5*                     | 4,7                                           | 5,4   |
| Phenylbutazon  | 400,0                     | 19,7                                          | 20,3  |

\* = Barron D.J. et al.: Brit. J. Pharmacol. Chem. 33, 396 (1968)

### 3. Antiphlogistische Wirkung Test-Methode

Die auf das durch Carrageenin hervorgerufene Ödema ausgeübte hemmende Wirkung wird an Ratten nach der Methode von Winter et al. (1962) bestimmt. Carrageenin (0,1 ml einer 1,0%-igen Lösung) wird in die plantare Oberfläche der Hinterpfote von Ratten (Körpergewicht 130–160 g) injiziert. Die Ratten werden 12 Stunden lang gehungert, erhalten jedoch Trinkwasser ad libitum. Eine Stunde vor der Behandlung werden die Testtiere oral mit 30 ml/kg Leitungswasser hydratiert. Die Testverbindung oder der Träger (Kontrollgruppe) wird oral in einem Volumen von 10 ml/kg verabreicht und 2 Stunden später wird das Carrageenin injiziert. Das Volumen der Hinterpfote wird mit einem Plethysmometer vor und 3 Stunden nach der Verabreichung des Entzündungserregers bestimmt. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

| Test-Verbindung    | Dosis<br>mg/kg | %<br>Hemmung |
|--------------------|----------------|--------------|
| Verbindung A       | 125            | 42,0         |
| Phenylbutazon      | 25             | 56,6         |
| Indomethacin       | 1              | 40,3         |
| Acetylsalicylsäure | 100            | 29,5         |

Verbindung A ist wirksamer als Acetylsalicylsäure, jedoch weniger aktiv als Phenylbutazon.

### 4. Bestimmung der ulzerogenen Aktivität Test-Methode

Verbindung A und Indomethacin werden oral 6 und 16 Stunden vor der Dekapitierung verabreicht (die Gruppen bestehen aus je 10 Ratten). Die Kontrolltiere erhalten nur Lösungsmittel (die Verbindung A wird in 0,2 Vol./Vol.% Tween 80 enthaltendem Wasser und Indomethacin in 0,5 Vol./Vol.% Carboxymethylzellulose enthaltendem Wasser gelöst). Die Läsion des Magenschleimes wird registriert (Tabelle 4).

Tabelle 4

| Test-Verbindung | Dosis<br>mg/kg | Ulcus-<br>Index |
|-----------------|----------------|-----------------|
| Kontrolle       | –              | 0               |
| Verbindung A    | 250            | 0,5             |
|                 | 500            | 0,2             |
|                 | 1000           | 0               |
| Indomethacin    | 5              | 0,2             |
|                 | 10             | 1,2             |
|                 | 20             | 3,0             |

Indomethacin erhöht den Ulcus Index in einer dosisabhängigen Weise. Verbindung A verursacht nur eine geringe Änderung sogar in hohen Dosen und diese Wirkung der Verbindung A ist von der Dosis unabhängig.

### 5. Wirkung an die Magensekretion an Ratten Test-Methode

Die Versuche werden nach der chirurgischen Methode von Shay und Mitarbeitern (1945) durchgeführt. Gehungerte Wistar-Ratten (Körpergewicht 200–250 g) werden verwendet. Während der 48 Stunden dauernden Hungerperiode erhalten die Tiere Wasser ad libitum. Jede Tiergruppe besteht aus 4 männlichen und 4 weiblichen Ratten.

Am Versuchstag wird das Pylorus der Ratten in Äthernarkose abgebunden. Die Testverbindung wird oral in Form einer 0,2% Tween-80 enthaltenden, mit destilliertem Wasser gebildeten Lösung 3 Stunden vor der Operation verabreicht. Die Kontrolltiere werden auf eine ähnliche Weise mit einer gleichen Menge des Trägers behandelt.

Vier Stunden nach der Operation werden die Tiere mit Äther getötet, der Magen wird nach Cardiaabbindung entfernt, der Magengehalt wird getrennt und das Volumen des Magensaftes nach Zentrifugieren gemessen. Der freie Säuregehalt und der gesamte Säuregehalt werden durch Titrieren mit einer 0,1 N Natriumhydroxydlösung bestimmt.

Die Ergebnisse werden einzeln auf 100 g Körpergewicht umgerechnet und nach der Methode von Wilcoxon statistisch gewertet. Die Testergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 ersichtlich.

Tabelle 5

| Test-Verbindung | Dosis<br>mg/kg | Magen-<br>saft<br>ml | Freier<br>Säuregehalt, ml | Gesamter |
|-----------------|----------------|----------------------|---------------------------|----------|
| Kontrolle       | –              | 2,57                 | 2,82                      | 3,87     |
| Verbindung A    | 250            | 3,01                 | 2,17                      | 4,33     |
| Kontrolle       | –              | 2,54                 | 2,70                      | 3,78     |
| Verbindung A    | 500            | 2,93                 | 2,18                      | 4,40     |
| Kontrolle       | –              | 2,60                 | 2,97                      | 3,98     |
| Verbindung A    | 1000           | 2,23                 | 1,24                      | 3,18     |

Tabelle 6

| Verbindung A<br>Dosis<br>mg/kg | Zahl<br>der<br>Tiere | % Hemmung,<br>auf die Kontrolle bezogen | Freier<br>Säuregehalt | Gesamter |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|----------|
|                                |                      | Magen-<br>saft                          |                       |          |
| 250                            | 16                   | +17,3                                   | –23,0                 | +11,8    |
| 500                            | 8                    | +15,2                                   | –19,1                 | +16,5    |
| 1000                           | 7                    | –14,0                                   | –58,1*                | –20,1    |

\* =  $p < 0,05$

In den verwendeten Dosen übt die Verbindung A auf die Magensekretion keine Wirkung aus. Die Magensekretion wird nur in sehr hohen Dosen geändert (signifikante Hemmung).

### 6. Adjuvante Arthritis an Ratten Test-Methode

Adjuvante Arthritis wird durch eine einmalige subkutane Injektion einer Suspension von 0,25 mg Mycobacterium tuberculosis in 0,1 ml Mineralöl in die rechte Hinterpfote von männlichen Long Evans Ratten hervorgerufen (Newbould

1963). Das anfängliche Pfotenvolumen wird am Tage der Adjuvantinjektion gemessen. Die Quellung der injizierten Hinterpfote wird am 10. Tag nach der Injizierung gemessen und als primäre Reaktion betrachtet. Die Volumenerhöhung der nichtinjizierten (linken) Hinterpfote wird am 15. Tag gemessen und als sekundäre Reaktion angesehen. Die Testverbindungen werden — in 0,2% Tween-80 enthaltendem Wasser gelöst — täglich, 21 Tage lang oral verabreicht. Die erste Behandlung erfolgt einen Tag vor der adjuvanten Injizierung; die Testverbindung wird in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht gegeben. Die Ergebnisse werden als prozentuelle Erhöhung des Pfotenvolumens im Vergleich zu der Kontrolle ausgedrückt und in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7

| Test-Verbindung           | Quellung der Pfote, % |                | Hemmung, % |       |
|---------------------------|-----------------------|----------------|------------|-------|
|                           | Rechte                | Linke          | Rechte     | Linke |
| Kontrolle                 | 117,1<br>± 11,7       | 72,8<br>± 16,6 | —          | —     |
| Verbindung A<br>100 mg/kg | 56,9**<br>± 7,3       | 38,5<br>± 8,8  | —51,4      | —47,1 |
| Phenylbutazon<br>30 mg/kg | 94,6<br>± 14,3        | 36,7*<br>± 7,1 | —19,2      | —49,6 |

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$

Die primäre Entzündung betreffend ist die Verbindung A in einer Dose von 100 mg/kg mehr wirksam als Phenylbutazon. Bezüglich der sekundären (immunologischen) Entzündung zeigen die Verbindung A und Phenylbutazon in den verwendeten Dosen eine ähnliche Wirksamkeit.

#### 7. Antipyretische Wirkung an Ratten Test-Methode

Der Versuch wird an aus je 10 männlichen und weiblichen Wister-Ratten (Körpergewicht 160–200 g) bestehenden Gruppen durchgeführt. Fieber wird durch subkutane Injizierung einer 20%-igen Hefesuspension in einer 0,9%-igen Kochsalzlösung [Volumen 2 ml/Ratte] an verschiedenen Stellen des Rückens hervorgerufen. Nach 18 Stunden wird die Testverbindung oder der Träger (Kontrolle) oral in einem Volumen von 10 ml/kg verabreicht. Während dieser Periode werden die Tiere gehungert, erhalten jedoch Trinkwasser ad libitum. Die rektale Temperatur der Tiere wird 2 Tage vor der Injizierung des Fiebererregers, vor der Verabreichung der Testverbindung und nach der Behandlung jede Stunde mit Hilfe eines Thermotest Thermometers gemessen. Tiere mit einer Körpertemperaturerhöhung von weniger als 0,8 °C werden ausgeschlossen und nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse werden nach der statistischen Methode von Duncan ausgewertet.

Tabelle 8  
Antipyretische Wirkung an Ratten

| Test-Verbindung    | Dosis<br>mg/kg | Körpertemperatur-<br>erniedrigung, °C |     |                                     |
|--------------------|----------------|---------------------------------------|-----|-------------------------------------|
|                    |                | 1                                     | 3   | 5 Stunden<br>nach der<br>Behandlung |
| Verbindung A       | 100            | 1,5                                   | 2,0 | 1,7                                 |
|                    | 200            | 1,5                                   | 2,4 | 1,6                                 |
| Acetylsalicylsäure | 200            | 0,7                                   | 1,0 | 1,0                                 |
| Amidazophen        | 200            | 2,7                                   | 2,3 | 1,7                                 |

Die Verbindung A zeigt eine signifikante antipyretische Wirkung und ist der Acetylsalicylsäure überlegen.

#### 8. Chemilumineszierende Wirkung Test-Methode

Die Verbindung A wird in Dimethylsulfoxyd in einer Konzentration von  $10^{-1}$  Mol gelöst und Verdünnungen werden in dem Inkubationsmedium gefertigt.

Hepariniertes Blut (10 IE/ml) wird gesunden Freiwilligen entnommen. Das Blut wird mit einem gleichen Volumen von Dextran verdünnt und die Leukozyten werden durch Sedimentieren getrennt. Die Granulozyten werden durch Uromio-Gradienten getrennt. Die mononuklearen Zellen werden durch Zentrifugieren in Ficoll-Uromico Gradienten (spezifisches Gewicht 1,078; 30 Min., 2000 U/Min.) getrennt. Die Zellen werden zweimal mit einem Parker TC-199 Medium gewaschen und im gleichen Medium suspendiert ( $10^6$  Zellen/ml). Die Zellsuspension wird in einem dunklen Behälter 15 Minuten lang stehengelassen. Luminol wird in einer konzentrierten Ammoniumhydroxydlösung gelöst und mit einer Lösung folgender Zusammensetzung verdünnt:

50 mltris Parker Medium  
(enthaltend 1,2 g Tris; pH = 7,4)  
150 ml Parker Gewebekulturmedium  
5 ml Glukose 40 Vol/Vol% in Wasser.

Die Endkonzentration von Luminol beträgt 32 µl. Die Luminollösung (500 µl) wird in Kunststoffampullen eingewogen und im Dunkel gehalten (37 °C). Die Reaktion wird durch Zugabe der Zellen und des stimulierenden Mittels (Phytohämagglutinin-PHA 10 µg/ml) induziert.

Die Ampullen werden kontinuierlich und leicht geschüttelt und die PHA Stimulierung wird jede 2,5 Minute während 15 Minuten in einem Beckmann LS-100 Spektrometer gemessen (Koinzidenzkreis ausgeschlossen). Der prozentuelle Wert der Zählungen wird mit den entsprechenden Werten der mit dem Lösungsmittel behandelten Kontrollzellen verglichen. Für jede Testverbindung werden mindestens 5 Konzentrationen gemessen und mindestens 3 parallele Bestimmungen werden durchgeführt.

Die Ergebnisse werden in der Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9  
Chemilumineszenz von PHA-stimulierten Granulozyten

| Test-Verbindung | IC <sub>50</sub> |
|-----------------|------------------|
| Verbindung A    | $10^{-7}$ M      |
| Phenylbutazon   | $10^{-4}$ M      |
| Indomethacin    | über $10^{-4}$ M |
| Piroxicam       | $10^{-4}$ M      |

Verbindung A hemmt das chemisch induzierte Erschei-  
nen der freien Radikale. Die Wirkung der Verbindung A ist um mehrere Größenordnungen höher als dieselbe der verwendeten bekannten Referenzen antiphlogistischen Mittel. In mononuklearen Zellen beträgt das IC<sub>50</sub> Volumen der Verbindung A  $3 \cdot 10^{-5}$  M. Piroxicam und Phenylbutazon haben sich an diesen Zellen unwirksam erwiesen. Die Verbindung A beeinflusst die durch Wasserstoffperoxyd hervorgerufene Chemilumineszenz in zellenfreiem Medium nicht.

#### Schlussfolgerungen

Es kann auf Grund der Messungen der Chemilumineszenz festgestellt werden, dass die Verbindung A die Bildung der Sauerstoff-Freiradikale hemmt. Diese freien Radikale verursachen Gewebebeschädigungen und die Hemmung der

Bildung der obigen freien Radikale ist therapeutisch wertvoll und günstig. Die obige Hemmwirkung aufweisenden Verbindungen können als antiphlogistische Mittel Verwendung finden und den Alterungsvorgang hemmen. Es ist nämlich bekannt, dass im Alterungsvorgang die durch Sauerstoff-Freiradikale verursachten Schädigungen der strukturellen Elemente eine wichtige Rolle spielen.

Die chemische Nomenklatur der in den obigen Testversuchen verwendeten Referenzverbindungen ist wie folgt:

|               |                                                                               |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Paracetamol   | = 4-Hydroxy-acetanilid;                                                       |
| Phenylbutazon | = 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-(n-butyl)-pyrazolidin;                             |
| Indomethacin  | = 1-(p-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure;               |
| Papaverin     | = 1-[(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-isochinolin;                |
| Amidazophen   | = 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-5;                          |
| Piroxicam     | = 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxyd. |

Die obigen Testversuche werden nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. Die einschlägigen Literaturstellen werden nachstehend zusammengefasst:

Lichtfield, J.T., Wilcoxon, F.: J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 – 113 (1949);

Newbould, B.B.: Brit. J. Pharmacol. 35, 487 (1969);

Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M., Siple, H.: Gastroenterology 5, 45 (1945);

Stickney, J.C., Northup, D.W., Van Liere, E.J.: Arch. int. Pharmacodyn. 147, 113 (1964);

Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 – 547 (1962).

Die pharmazeutischen Präparate werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt, indem man 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon mit geeigneten inerten festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern vermischt und in eine galenische Form bringt.

Die Säureadditionssalze des 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidins können mit pharmazeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Säuren gebildete Salze sein (z.B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat; bzw. Azetat, Citrat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Lactat usw.).

Das 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder die pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze davon können in Form von zu einer oralen, rektalen oder parenteralen Verabreichung geeigneten pharmazeutischen Präparaten fertiggestellt werden. Die zu einer oralen Verabreichung geeigneten Präparate können z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, enterosolvente Tabletten oder Dragées sein. Der Wirkstoffgehalt dieser pharmazeutischen Präparate liegt zwischen etwa 100 mg und etwa 500 mg.

Die oralen pharmazeutischen Präparate können übliche Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Stärkederivate (z.B. Carboxymethylstärke), Kieselsäure oder Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) usw. enthalten. Die Tabletten können weiterhin Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat oder Talk) enthalten.

Zur oralen Verabreichung sind auch wässrige Suspensionen und/oder Elixire geeignet. Diese Präparate können übliche Verdünnungsmittel (z.B. Wasser, Äthanol, Propylenglykol oder Glycerin usw.) und daneben übliche Zusatzstoffe (z.B. geschmackverbessernde Mittel, Farbstoffe, Emulgierungsmittel, Stabilisierungsmittel – wie Methyl-p-hydroxybenzoat usw.) enthalten.

Die Tabletten können nach üblichen trockenen oder feuchten Granulierungsverfahren hergestellt werden. Bei der Herstellung von Dragées wird der Dragéekern auf eine übliche Weise mit einem Überzug versehen. Die Kapseln werden so hergestellt, dass man die geeignete Mischung in Hart- oder Weichgelatine kapseln füllt.

Der Wirkstoffgehalt der zu einer rektalen Verabreichung geeigneten Suppositorien beträgt etwa 0,1 – 0,5 g. Die Suppositorien können so hergestellt werden, dass man den Wirkstoff in der geschmolzenen Suppositoriumgrundmasse (z.B. Kakaobutter, Witepsol H15 usw.) einheitlich verteilt, die Masse in geeignete Formen füllt, abkühlt und in Aluminiumfolien oder Staniolfolien packt.

Die einer parenteralen Verabreichung geeigneten Injektionen können intramuskular, intraperitoneal oder subkutan verabreicht werden. Der Wirkstoffgehalt der injizierbaren Lösungen beträgt im allgemeinen etwa 0,05 – 0,25 g/ml. Die injizierbaren Lösungen werden üblicherweise in 1 ml oder 2 ml Ampullen gefüllt; der Wirkstoffgehalt der Ampullen liegt im allgemeinen zwischen 0,025 und 0,25 g/Ampulle. Die parenteral verabreichbaren injizierbaren Lösungen können als Verdünnungsmittel z.B. Wasser, Sesamöl, Erdnussöl, wässriges Propylenglykol oder pharmazeutisch geeignete andere Lösungsmittel enthalten. Die wässrigen Lösungen haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen. In den injizierbaren Lösungen kann die Verbindung 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin vorzugsweise in Form eines wasserlöslichen Säureadditionssalzes davon vorliegen. Die wässrigen Lösungen können nötigenfalls auf eine übliche Weise gepuffert oder durch Zugabe von Natriumchlorid oder Glukose isotonisch gemacht werden. Die erhaltenen Lösungen können erwünschtenfalls in an sich bekannter Weise sterilisiert werden.

Die tägliche Dose der Verbindung 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder eines pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzes davon kann innerhalb von breiten Grenzen variiert werden. Erwachsene können zur Linderung von leichten-mittelmässigen Schmerzen (z.B. Kopfschmerz, Zahnschmerz, Kreuzweh, Lumbago, Neuralgie, Myalgie, fieberhafte Erkältungskrankheiten, postoperative Schmerzen usw.) täglich 2 – 3 mal eine oder zwei Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 100 – 500 mg erhalten.

Zur Behandlung von chronischen rheumatischen Entzündungen und degenerativem Rheumatismus können täglich 8 – 10 Tabletten verabreicht werden, und zwar jede 6 – 8. Stunde je 2 Tabletten.

Die für Kinder vorgeschlagene tägliche Dosis beträgt dreimal oder viermal eine halbe oder eine ganze Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 100 – 500 mg.

Die tägliche Dosis von 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin kann in verschiedenen Indikationen zwischen etwa 50 mg und etwa 8000 mg liegen.

Verwendet man 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon als analgetisches oder antipyretisches Mittel, beträgt die optimale Dosis etwa 50 – 4000 mg und zwar in 3 – 4 Portionen verteilt. Für Kinder unter 11 Jahren beträgt die tägliche Dosis vorzugsweise 50 – 500 mg und für Erwachsene 500 – 4000 mg.

Zur Behandlung von rheumatischen Entzündungen und rheumatischen Krankheiten verschiedenen Ursprungs (degenerative bzw. nicht-arthritische Krankheiten) beträgt die tägliche Dosis für Kinder vorzugsweise 1000 – 3000 mg und für Erwachsene etwa 3000 – 8000 mg.

Die obigen Intervalle sind nur informativer Natur und die tatsächlich zu verabreichende Dosis wird immer unter Berücksichtigung sämtlicher Bedingungen des gegebenen Falles und auf Grund der Vorschläge des Arztes bestimmt.

Das 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin und pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon werden nach in der Fachliteratur beschriebenen Verfahren hergestellt. Zur Herstellung der Verbindung 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin sind nämlich mehrere Verfahren bekannt geworden. Es wird z. B. auf die folgenden Literaturstellen Bezug genommen:

J. Am. Chem. Soc. 73, 3758–3762 (1951); J. Med. Chem. 14, (5) 462–463 (1971); J. Org. Chem. 28, 1983–1988 (1963); Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 87, (2) 177–182 (1975); USA Patentschriften Nr. 2 624 731 und 3 049 544; britische Patentschrift Nr. 957 797; niederländische Patentanmeldungen Nr. 65.14178 und 66.15287; ungarische Patentschriften Nr. 149 799, 150 699, 153 325 und 162 316.

Nach einer besonders vorteilhaften Methode wird das 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin so hergestellt, dass man 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd mit  $\beta$ -Methoxypropionitril umsetzt, das erhaltene  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxy-benzal)- $\beta$ -methoxypropionitril zuerst mit einem Mono-(niederalkyl)-äther des Äthylenglykols oder des Diäthylenglykols und danach mit Guanidin oder einem Säureadditionssalz davon umsetzt und schliesslich das erhaltene 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin erwünschtenfalls in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon überführt.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemässen, als Wirkstoff 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon enthaltenden Präparate liegt darin, dass diese die Wirksamkeit der auf diesem Gebiet bekannten analgetischen und antiphlogistischen Mittel wesentlich übertreffen und gleichzeitig die charakteristischen, den Magenschleim schädigenden Nebenwirkungen dieser bekannten Arzneimittel nicht zeigen. Es kann also festgestellt werden, dass die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate die gewünschte analgetische und antiphlogistische Wirkung ohne ulcerogene Nebenwirkungen ausüben.

Weitere Einzelheiten der vorliegenden Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

#### Beispiele

##### I. Herstellung des Wirkstoffes

###### Beispiel 1

Ein Gemisch von 200 g (1,20 Mol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 150 g (1,75 Mol)  $\beta$ -Methoxypropionitril, 260 ml Methanol und 10 g einer 55%-igen methanolischen Kaliumhydroxyldlösung wird 8 Stunden lang bei 60–62 °C gerührt, danach auf 30 °C gekühlt, worauf 170 g einer 55%-igen methanolischen Kaliumhydroxyldlösung tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang gerührt und dann mit 1000 ml Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert, mit Methanol und Wasser gewaschen. Es werden 280 g des  $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzal)- $\beta$ -methoxypropionitrils erhalten. Ausbeute: 85%, F.: 82–83 °C.

Ein Gemisch von 175 g (0,75 Mol) des obigen Produktes, 240 ml Diäthylenglykolmonomethyläther und 11 g Natriummethylat wird 3 Stunden lang bei 75–77 °C gerührt, dann abgekühlt. Nach Zugabe von 320 ml Isobutanol, 170 g Guanidinhydrochlorid und 100 g Natriummethylat wird das Reaktionsgemisch langsam auf 90–92 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 7 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und aus einem Gemisch von Wasser und Methanol umkristallisiert. Es werden 152 g des 2,4-Diamino-5-(3,4-

dimethoxybenzyl)-pyrimidins erhalten. Ausbeute: 78%, F.: 231–232 °C.

###### Beispiel 2

2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin wird mit einer stöchiometrischen Menge der entsprechenden Säure in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Schmelzpunkte der erhaltenen Salze sind in der Tabelle 10 angegeben.

Tabelle 10

| Salz     | F °C    |
|----------|---------|
| Acetat   | 232–234 |
| Citrat   | 98–102  |
| Tartarat | 138–140 |

##### II. Herstellung von pharmazeutischen Präparaten

###### Beispiel 3

Tabletten der folgenden Zusammensetzung werden nach an sich bekannten Verfahren der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                    | Menge, g/Tablette |
|-----------------------------------------------|-------------------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin | 0,250             |
| Laktose                                       | 0,110             |
| Kartoffelstärke                               | 0,055             |
| Natriumamyllopektinglykolat                   | 0,010             |
| Gelatine                                      | 0,008             |
| Magnesiumstearat                              | 0,001             |
| Gesamtgewicht                                 | 0,434 g           |

###### Beispiel 4

Tabletten folgender Zusammensetzung werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                    | Menge, g/Tablette |
|-----------------------------------------------|-------------------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin | 0,500             |
| Laktose                                       | 0,150             |
| Kartoffelstärke                               | 0,080             |
| Natriumamyllopektinglykolat                   | 0,020             |
| Gelatine                                      | 0,016             |
| Magnesiumstearat                              | 0,002             |
| Gesamtgewicht                                 | 0,768 g           |

###### Beispiel 5

Suppositorien folgender Zusammensetzung werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                    | Menge, g/Suppositorien |
|-----------------------------------------------|------------------------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin | 0,250                  |
| Witepsol H 15                                 | 1,340                  |

## Beispiel 6

Suppositorien folgender Zusammensetzung werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                        | Menge,<br>g/Suppositorien |
|---------------------------------------------------|---------------------------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-<br>pyrimidin | 0,500                     |
| Witepsol H 15                                     | 1,500                     |

## Beispiel 7

Injizierbare Lösungen werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                        | Menge     |
|---------------------------------------------------|-----------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-<br>pyrimidin | 0,250 g   |
| Ascorbinsäure                                     | 0,187 g   |
| Destilliertes Wasser                              | ad 2,0 ml |

## Beispiel 8

Injizierbare Lösungen werden nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                        | Menge     |
|---------------------------------------------------|-----------|
| 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-<br>pyrimidin | 0,500 g   |
| 10 Ascorbinsäure                                  | 0,374 g   |
| Destilliertes Wasser                              | ad 5,0 ml |

## Beispiel 9

Eine Suspension folgender Zusammensetzung wird nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie hergestellt:

| Komponente                                           | Menge     |
|------------------------------------------------------|-----------|
| 20 2,4-Diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-<br>pyrimidin | 5,0 g     |
| Methyl-p-hydroxy-benzoat                             | 0,1 g     |
| Spiritus anisatus                                    | 0,25 g    |
| 25 Xanthan gumi (Keltrol)                            | 61,0 g    |
| Destilliertes Wasser                                 | ad 100 ml |

30

35

40

45

50

55

60

65