



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 835 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/28
C 07 D 401/12
A 61 K 31/505
A 61 K 31/445

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 344 102 4
(31) P3931432.4

(22) 19.09.90
(32) 21.09.89

(44) 14.11.91
(33) DE

(71) siehe (73)

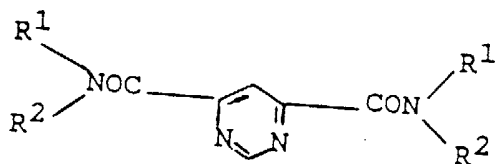
(72) Baader, Ekkehard, Dr.; Bickel, Martin, Dr.; Günzler-Pukall, Volkmar, Dr.; Henke, Stephan, Dr., DE

(73) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, W - 6000 Frankfurt (am Main), DE

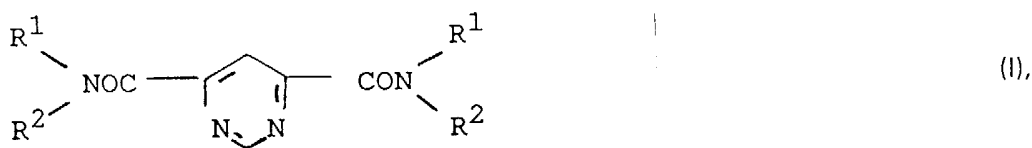
(54) **Pyrimidin-4,6-dicarbonssäurediamide, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verwendung derselben sowie Arzneimittel auf Basis dieser Verbindungen**

(57) Die Erfindung betrifft

Pyrimidin-4,6-dicarbonssäurediamide der Formel (I), in der R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Prolin- und Lysinhydroxylase und können als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva eingesetzt werden. Formel (I)



(I)

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I**

worin

R^1 C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl oder C_2 - C_{12} -Alkinyl bedeutet, welche unsubstituiert oder einfach im Falle der C_2 - C_{12} -Alkyle, C_2 - C_{12} -Alkenyle und C_2 - C_{12} -Alkinyle auch mehrfach substituiert sind mit

Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkyl- oder Dialkylamino, wobei die Alkylreste 1-4 C-Atome aufweisen, oder mit Indolyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder mit Halogen, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy 1-, 2- oder 3fach substituiert ist, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten auch voneinander unabhängig verschieden sein können

oder

R^1 gesättigtes C_5 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet, welches gegebenenfalls benzoanneliert ist,

oder

R^1 Aryl oder Heteroaryl bedeutet, welches unsubstituiert oder seinerseits mit Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy 1-, 2- oder 3fach substituiert ist, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten auch voneinander unabhängig verschieden sein können

oder

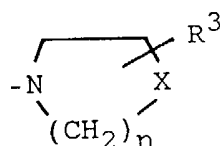
R^1 unter der Voraussetzung, daß R^2 H ist, Amino bedeutet, welches unsubstituiert ist oder mono- oder di-substituiert ist mit C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder C_1 - C_3 -Alkylcarbonyl

und

R^2 Wasserstoff oder R^1 bedeutet, wobei R^2 und R^1 identisch oder verschieden sind

oder

wobei die Reste R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



bilden,

worin

n 1 bis 3 bedeutet und

X O, S, CH_2 oder $N-R^3$ bedeutet,

wobei

R^3 Wasserstoff, Phenyl oder C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl bedeutet, wobei diese Phenyl-, Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste unsubstituiert sind oder ein- oder mehrfach substituiert sind mit:

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:

Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl,

oder

$N(R^4)_2$, wobei

R^4 H oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet,

oder

$COOR^5$, wobei

R^5 H oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet,

oder

$CON(R^6)_2$ oder $CONHR^6$ wobei

R^6 H oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet, oder wobei $(R^6)_2$ eine C_4-C_6 -Alkylkette darstellt, worin keine oder eine CH_2 -Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder $N-R^4$

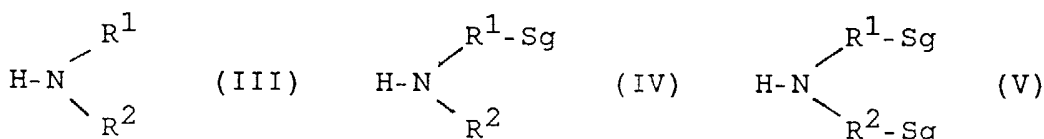
oder wobei

R^3 C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl oder C_3-C_7 -Cycloalkyl bedeutet

sowie die physiologisch verträglichen Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III, IV oder V



umsetzt, wobei R^1 und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C_1-C_4 -Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und Sg eine Schutzgruppe ist und anschließend in der Verbindung der Formel I die ggf. vorhandenen Schutzgruppen entfernt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin

R^1 C_1-C_{12} -Alkyl bedeutet, welches unsubstituiert oder einfach oder im Falle der C_2-C_{12} -Alkyle auch mehrfach substituiert ist mit

Phenyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkoxy-carbonyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wobei die Alkylreste 1-3 C-Atome aufweisen,

oder

R^1 Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder seinerseits mit Halogen, Nitro, Cyano, Methyl oder Methoxy 1fach substituiert ist,

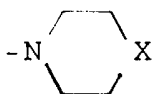
oder

R^1 unter der Voraussetzung, daß R^2 H ist, Amino bedeutet, welches unsubstituiert ist oder monosubstituiert ist mit C_1-C_3 -Alkyl, Phenyl oder C_1-C_3 -Alkyl-carbonyl

und

R^2 Wasserstoff bedeutet,

oder wobei die Reste R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



bilden,

worin

X O, CH_2 oder $N-R^3$ bedeutet,

wobei

R^3 Wasserstoff, oder C_1-C_3 -Alkyl, bedeutet sowie die physiologisch verträglichen Salze.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin

R^1 C_1-C_{12} -Alkyl, bedeutet, welches unsubstituiert oder einfach oder im Falle der C_2-C_{12} -Alkyle auch mehrfach substituiert ist mit

Phenyl, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, oder Dialkylamino, wobei die Alkylreste 1-3 C-Atome aufweisen,

oder

R^1 Phenyl bedeutet,

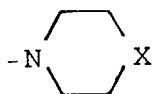
oder

R^1 unter der Voraussetzung, daß R^2 H ist, Amino bedeutet, welches unsubstituiert ist oder monosubstituiert ist mit Methylcarbonyl

und

R^2 Wasserstoff bedeutet,

oder wobei die Reste R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



bilden,

worin

X O, CH₂ oder N-R³ bedeutet,

wobei

R³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, sowie die physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Arzneimittel.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 sowie Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase.
6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 sowie Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I mit verträglichen pharmazeutischen Trägern.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q.
10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in das Arzneimittel eine Verbindung der Formel I und/oder Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid einverleibt.

Beschreibung

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verwendung derselben sowie Arzneimittel auf Basis dieser Verbindungen

Verbindungen, die die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren, bewirken eine sehr selektive Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktionen. In deren Verlauf wird Protein-gebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysinhydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktionsfähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Es ist bekannt, daß die Inhibierung der Prolinhydroxylase durch bekannte Inhibitoren wie α, α' -Dipyridyl zu einer Hemmung der C1q-Biosynthese von Makrophagen führt (W. Müller et al., FEBS Lett. 90 [1978], 218; Immunobiology 155 [1978], 47). Dadurch kommt es zu einem Ausfall des klassischen Weges der Komplementaktivierung. Inhibitoren der Prolinhydroxylase wirken daher auch als Immunsuppressiva, z. B. bei Immunkomplexkrankheiten.

Es ist bekannt, daß das Enzym Prolinhydroxylase durch Pyridin-2,4- oder -2,5-dicarbonsäure effektiv gehemmt wird (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 [1984], 239–245). Diese Verbindungen sind in der Zellkultur allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen als Hemmstoffe wirksam (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 [1987] 625–633).

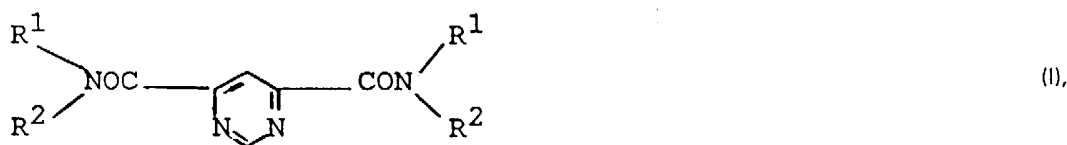
In der DE-A 3432094 werden Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäurediester mit 1–6 C-Atomen im Esteralkylteil als Arzneimittel zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase beschrieben.

Diese niedrig-alkylierten Diester haben jedoch den Nachteil, daß sie zu schnell im Organismus zu den Säuren gespalten werden und nicht in genügend hoher Konzentration an ihren Wirkort in der Zelle gelangen und damit für eine eventuelle Verabreichung als Arzneimittel weniger geeignet sind.

Die DE-A 3703959, DE-A 3703962 und DE-A 3703963 beschreiben in allgemeiner Form gemischte Ester/Amide, höher alkylierte Diester und Diamide der Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure, die die Kollagenbiosynthese im Tiermodell wirksam hemmen. So wird in der DE-A 3703959 unter anderem die Synthese von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid und N,N'-Bis(3-isopropoxypropyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid beschrieben.

In den deutschen Patentanmeldungen P 38 26 471.4 und P 38 28 140.6 wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N,N'-Bis(2-methoxyethyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamid vorgeschlagen. Die deutsche Patentanmeldung P 39 24 093.2 schlägt neue N,N'-Bis(alkoxyalkyl)-pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide vor.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide der Formel I



worin

R¹ C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkynyl bedeutet, welche unsubstituiert oder einfach oder im Falle der C₂-C₁₂-Alkyle, C₂-C₁₂-Alkenyle und C₂-C₁₂-Alkynyle auch mehrfach substituiert sind mit Halogen, Hydroxy, Cyano, Amino, Carboxyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyloxy, Alkyl- oder Dialkyl-amino, wobei die Alkylreste 1-4 C-Atome aufweisen, oder mit

Indolyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder mit Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy 1-, 2- oder 3fach substituiert ist, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten auch voneinander unabhängig verschieden sein können

oder

R¹ gesättigtes C₆-C₇-Cycloalkyl bedeutet, welches gegebenenfalls benzoanneliert ist,

oder

R¹ Aryl oder Heteroaryl bedeutet, welches unsubstituiert oder seinerseits mit Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy 1-, 2- oder 3fach substituiert ist, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten auch voneinander unabhängig verschieden sein können

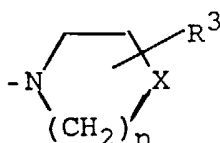
oder

R¹ unter der Voraussetzung, daß R² H ist, Amino bedeutet, welches unsubstituiert ist oder mono- oder di-substituiert ist mit C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder C₁-C₃-Alkyl-carbonyl

und

R² Wasserstoff oder R¹ bedeutet, wobei R² und R¹ identisch oder verschieden sind

oder wobei die Reste R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



bilden,

worin

n 1 bis 3 bedeutet und

X O, S, CH₂ oder N-R³ bedeutet,

wobei

R³ Wasserstoff, Phenyl oder C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl bedeutet, wobei diese Phenyl-, Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste unsubstituiert sind oder ein- oder mehrfach substituiert sind mit:

Phenyl, welches seinerseits unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:

Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl,

oder

N(R⁴)₂, wobei

R⁴ H oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

oder

COOR⁵, wobei

R⁵ H oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

oder

CON(R⁶)₂ oder CONHR⁶, wobei

R⁶ H oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet, oder wobei (R⁶)₂ eine C₄-C₆-Alkylkette darstellt, worin keine oder eine CH₂-Gruppe, welche nicht direkt benachbart zu dem Stickstoffatom steht, ersetzt ist durch O, S oder N-R⁴

oder wobei

R³ C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet

sowie die physiologisch verträglichen Salze, ebenfalls die Lysin- und Prolin-hydroxylase im Tiermodell wirksam inhibieren.

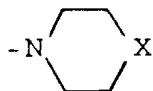
Dieses Ergebnis ist besonders deshalb überraschend, weil offensichtlich die pharmakologische Aktivität von Pyridinen und Pyridinderivaten nicht ohne weiteres auch auf die entsprechenden Pyrimidine und Pyrimidinderivate übertragen werden kann. So ist beispielsweise das entsprechende lipidsenkende Pyrimidinanalogue der Nicotinsäure nicht bekannt. Gleiches trifft für das Pyrimidinanalogue des Isoniazids zu, welches als Tuberkulosemittel eingesetzt wird.

Im Besonderen betrifft die Erfindung Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide gemäß Formel I, worin

R¹ C₁-C₁₂-Alkyl bedeutet, welches unsubstituiert oder einfach oder im Falle der C₂-C₁₂-Alkyle auch mehrfach substituiert ist mit Phenyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkoxy-carbonyl, Alkyl- oder Dialkyl-amino, wobei die Alkylreste 1-3 C-Atome aufweisen,

oder

R^1 Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder seinerseits mit Halogen, Nitro, Cyano, Methyl oder Methoxy 1fach substituiert ist,
 oder
 R^1 unter der Voraussetzung, daß R^2 H ist, Amino bedeutet, welches unsubstituiert ist oder monosubstituiert ist mit C_1-C_3 -Alkyl, Phenyl oder C_1-C_3 -Alkylcarbonyl
 und
 R^2 Wasserstoff bedeutet,
 oder wobei die Reste R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



bilden,

worin

X O, CH_2 oder $N-R^3$ bedeutet,

wobei

R^3 Wasserstoff, oder C_1-C_3 -Alkyl, bedeutet, sowie die physiologisch verträglichen Salze.

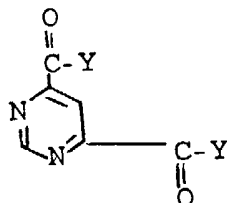
Unter Halogen werden Fluor, Chlor, Brom und Jod, unter Aryl, Phenyl und Naphthyl und unter Heteroaryl 5- und 6gliedrige aromatische Ringe mit 1, 2 oder 3 Stickstoff- und/oder Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen verstanden, die gegebenenfalls noch benzoanneliert sein können; insbesondere handelt es sich bei den Heteroarylresten um Pyridyl-, Pyridazyl-, Pyrimidyl-, Pyrazyl-, 1,3,5-Triazyl-, Pyrölyl-, Pyrazölyl-, Imidazölyl-, Triazölyl-, Thienyl-, Oxazölyl und Thiazölyl-Reste und gegebenenfalls deren benzoannelierte Verbindungen.

„Mehrfach substituiert“ bedeutet im Vorstehenden und Folgenden, daß mindestens 2, höchstens alle in den Alkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Heteroaryl- und Arylresten vorhandenen Wasserstoffatome durch die genannten Substituenten ersetzt sind. Bei Mehrfachsubstitutionen können die Substituenten auch voneinander unabhängig verschieden sein.

Alle genannten Alkyl- und Alkenylreste mit mehr als 2 C-Atomen und alle Alkinylreste mit mehr als 3 C-Atomen können sowohl geradkettig als auch verzweigt sein.

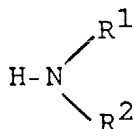
Weiterhin betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I zur Anwendung als Arzneimittel. Außerdem betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I sowie Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamid ($R^1 = R^2 = H$) zur Anwendung als Fibrosuppressiva und Immunsuppressiva sowie zur Inhibierung der Prolin- und Lysinhydroxylase und zur Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen bzw. der Biosynthese von C1q.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II

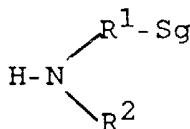


(II)

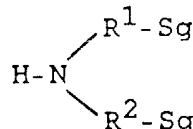
mit einer Verbindung der Formel III, IV oder V



(III)



(IV)



(V)

umsetzt, wobei R^1 und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C_1-C_4 -Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und Sg eine Schutzgruppe ist und anschließend in der Verbindung der Formel I die ggf. vorhandene Schutzgruppe entfernt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

Im Folgenden wird die Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I und die Herstellung der dafür benötigten Ausgangssubstanzen – sofern sie nicht käuflich sind – näher beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, daß die beiden Komponenten, das Pyrimidin-Derivat gemäß Formel (II) und das Amin gemäß Formel (III), (IV) oder (V) in äquimolaren Mengen oder bis zu einem etwa 5fachen Überschuß an III, IV oder V zusammengegeben werden und bei Temperaturen zwischen -30 bis $150^\circ C$, bevorzugt bei 20 bis $100^\circ C$ bis zur Beendigung der Reaktion umgesetzt werden. Die Beendigung der Reaktion läßt sich beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie bestimmen. Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, daß man in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Tetrahydrofuran, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachloräthylen, Benzol, Toluol oder auch polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Aceton, Alkoholen wie Methanol oder Ethanol oder Dimethylsulfoxid arbeitet. Auch hier kann ein Überschuß von Amin gemäß Formel (III), (IV) oder (V), der bis zur etwa 5fachen Mengen betragen kann, angewandt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen dabei zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, wobei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis $130^\circ C$ besonders bevorzugt sind.

Ebenso kann die Umsetzung über ein gemischtes Anhydrid wie Chlorameisensäureäthylester oder über einen aktivierten Ester wie Paranitrophenylester ($Y = ClCH_2-COO$ oder $NO_2-C_6H_4-O$) erfolgen. Entsprechende Methoden sind in der Literatur beschrieben.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in Gegenwart von Basen erfolgen. Als zusätzliche Basen kommen beispielsweise Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder tertiäre Amine, wie Triäthylamin, Tributylamin, Äthyl-diisopropylamin oder heterocyclische Amine wie N-Alkylmorpholin, Pyridin, Chinolin oder Dialkylaniline in Betracht.

Erfolgt die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Aminen der Formel IV oder V, so erfolgt anschließend die Abspaltung der Schutzgruppe Sg unter den für die gewählte Schutzgruppe geeigneten Bedingungen, die in der Literatur beschrieben sind. Auf diese Weise lassen sich solche Verbindungen der Formel I herstellen, die in den Substituenten R¹ und/oder R² beispielsweise freie OH-, NH₂- oder COOH-Gruppen aufweisen. So geht man beispielsweise zur Herstellung der N,N'-Bis(hydroxyalkyl)-pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide am besten so vor, daß man ein entsprechendes Bis(alkoxyalkyl)diamid, bevorzugt Bis(methoxyalkyl)diamid, nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise mit Bortribromid, in das entsprechende Bis(hydroxyalkyl)diamid überführt.

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte beispielsweise durch Extraktion oder durch Chromatographie z. B. über Kieselgel erfolgen. Das isolierte Produkt kann umkristallisiert und gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Salz umgesetzt werden. Als geeignete Säuren kommen beispielsweise in Betracht:

Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffsäure sowie Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Phenyl-, Benzoe-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Oxal-, 4-Aminobenzoe-, Naphthalin-1,5-disulfon- oder Ascorbinsäure. Die Ausgangsverbindungen der Formel (III) können, soweit sie nicht käuflich sind, einfach synthetisiert werden (z. B. Organikum, Organisches Chemisches Grundpraktikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1976; eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten findet sich im Methodenregister, S. 822). Die Amine der Formeln IV und V erhält man, soweit sie nicht käuflich sind, nach literaturbekannten Verfahren aus den ungeschützten Verbindungen durch Umsetzung mit einer Schutzgruppe Sg (Amino- und Carboxyschutzgruppen: Kontakte Merck, 3/79, S. 15 ff.; Carboxyschutzgruppen: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band E5, S. 496-504, 1985; Hydroxyschutzgruppen: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VI/1 b Alkohole III, S. 735-783, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1984). Als Aminoschutzgruppen eignen sich beispielsweise Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Dobz oder Moc. Als Carboxy- und/oder Hydroxyschutzgruppen eignen sich beispielsweise OMe, OBzl, ONbz, OMBzl, OPic Bu¹ oder Pac.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure zu dem entsprechenden Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurehalogenid, bevorzugt -chlorid (nach literaturbekannten Verfahren), vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylformamid. Dieses Säurehalogenid kann dann beispielsweise entweder mit einem geeigneten Alkohol, z. B. Paranitrobenzylalkohol zu dem entsprechenden Aktivester, oder aber mit niederen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden. Ebenso kann die Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure auch zunächst unter Zusatz einer geeigneten Carbonsäure oder eines Carbonsäureesters wie Chlorameisensäureäthylester in ein gemischtes Anhydrid überführt werden, welches dann mit den Aminen (III), (IV) oder (V) zu den erfindungsgemäßen Produkten umgesetzt wird. Eine entsprechende Methode ist ebenfalls in der Literatur beschrieben. Die Herstellung der Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Oxidation von 4,6-Dimethylpyrimidin, welches seinerseits beispielsweise erhältlich ist durch katalytische Hydrierung von käuflich erhältlichem 2-Mercapto-4,6-dimethylpyrimidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und zeigen insbesondere Wirksamkeit als Hemmer der Prolin- und Lysinhydroxylase, als Fibrosuppressivum und Immunsuppressivum. Auf Grund dieser pharmakologischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen des Stoffwechsels von Kollagen und kollagenähnlichen Stoffen, bzw. zur Behandlung von Störungen der Biosynthese von C1q geeignet.

Die Erfindung betrifft daher weiter die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze bei der Behandlung der oben genannten Stoffwechselstörungen.

Die Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt als Arzneimittel angewandt werden. Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,01-25,0 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01-5,0 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,001-5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,001-2,5 mg/kg/Tag, insbesondere 0,005-1,0 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Stoffwechselstörungen eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoff) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95%, vorteilhafterweise zwischen 10 und 75% beträgt.

Geeignete Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind beispielsweise neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern auch Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder rektal appliziert werden.

Die aktiven Verbindungen werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige oder ölige Lösungen. Als inerte Trägerstoffe können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2-methoxyethyl)-amid (Formel I: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $R^2 = \text{H}$)

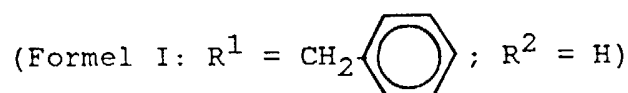
1,7 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure werden in 20 ml Toluol suspendiert und 2,4 g Thionylchlorid und 0,2 ml Dimethylformamid zugegeben. Der Ansatz wird zum Rückfluß erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 3 Stunden). Etwa 5 ml Lösungsmittel werden abdestilliert, der Ansatz auf 0–10°C abgekühlt und mit 1,9 g 2-Methoxyethylamin und 2,8 ml Triethylamin, gelöst in 10 ml Toluol, versetzt. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt, 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, 3mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Der Festkörper wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g; Fp.: 85–86°C

Beispiel 2

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-dibenzylamid



Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

1,7 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

2,7 g Benzylamin

Ausbeute: 2,1 g; Fp.: 131–132°C (aus Diisopropylether)

Beispiel 3

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediethylamid

(Formel I: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

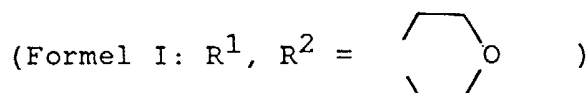
1,7 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,6 g Äthylamin-Hydrochlorid

Ausbeute: 1,1 g; Fp.: 185–186°C (aus Petrolether)

Beispiel 4

4,6-Di-[(morpholin-1-yl)-carbonyl]-pyrimidin



Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

1,7 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

2,2 g Morpholin

Ausbeute: 2,4 g; Fp.: 175°C (aus Diisopropylether)

Beispiel 5

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(3-methoxy-propyl)-amid

(Formel I: $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$; $R^2 = \text{H}$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

8,4 g 4,6-Pyrimidin-dicarbonsäure

11,2 g 3-Methoxypropylamin

Ausbeute: 8,5 g; Fp.: 64°C (aus Diisopropylether)

Beispiel 6

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-dodecylamid

(Formel I: $R^1 = (CH_2)_{11}-CH_3$; $R^2 = H$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

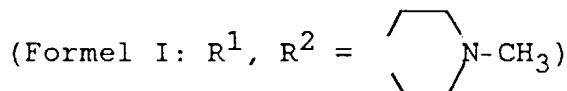
0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

2,4g Dodecylamin

Ausbeute: 2,2g; Fp.: 78–79°C (aus Diisopropylether)

Beispiel 7

4,6-Di-[(1-methylpiperazin-4-yl)-carbon]-pyrimidin



Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,3g 1-Methylpiperazin

Ausbeute: 1,1g; Fp.: 162°C (aus Petrolether)

Beispiel 8

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2-diethylamino-ethyl)-amid

(Formel I: $R^1 = -(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$; $R^2 = H$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,5g 2-Diethylamin-ethylamin

Ausbeute: 0,9g; Fp.: 72°C (aus Petrolether)

Beispiel 9

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2,2-dimethoxy-ethyl)-amid

(Formel I: $R^1 = CH_2-CH(OCH_3)_2$; $R^2 = H$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

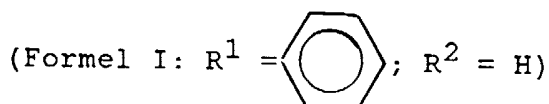
0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,3g Aminoacetaldehyd-dimethylacetal

Ausbeute: 1,0g; Fp.: 107°C (aus Petrolether)

Beispiel 10

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-anilid



Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,2g Anilin

Ausbeute: 0,8g; Fp.: 225°C (aus Petrolether)

Beispiel 11

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2-methoxy-isopropyl)-amid

(Formel I: $R^1 = CH(CH_2OCH_3)CH_3$; $R^2 = H$)

Versuchsablauf siehe Beispiel 1:

Ansatz:

0,8g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure

1,1g 2-Amino-1-methoxypropan

Ausbeute: 1,0g; Fp.: 55°C (aus Petrolether)

Beispiel 12

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2-hydroxy-ethyl)-amid

(Formel I: $R^1 = CH_2-CH_2-OH$; $R^2 = H$)

0,9g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(2-methoxy-ethyl)-amid aus Beispiel 1 werden bei Raumtemperatur in 5ml Methylenchlorid gelöst, auf –78°C abgekühlt und 18ml Bortribromid (1M-Lösung in Dichlormethan) langsam über 1 Stunde

zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt 3 Stunden nach. Danach wird der Ansatz auf 120 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungsmittel werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 0,8 g; Fp.: 62°C

Beispiel 13

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(3-hydroxypropyl)-amid

(Formel I: $R^1 = (CH_2)_3-OH$; $R^2 = H$)

Analog Beispiel 12 wird die Verbindung aus Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-(3-methoxypropyl)-amid (Beispiel 5) hergestellt.

Beispiel 14

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-dihydrazid

(Formel I: $R^1 = -NH_2$; $R^2 = H$)

2 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (hergestellt gemäß H. Yamada, Heterocycles, 13, 235 [1979]) werden bei Raumtemperatur in 75 ml Methanol gelöst. Es werden 1,1 g Hydrazinhydrat zugegeben. Es entsteht ein gelber Niederschlag, der 3 Stunden gerührt und dann abgesaugt wird.

Ausbeute: 1,9 g; Fp.:

Beispiel 15

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-di-acetohydrazid

(Formel I: $R^1 = NH-C(O)-CH_3$; $R^2 = H$)

0,4 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredihydrazid aus Beispiel 14 werden in 25 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur suspendiert. Es werden 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin und 0,4 g Essigsäureanhydrid zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zur Trockne eingeengt, mit Ethylacetat:Cyclohexan 4:1 ausgerührt, der entstandene Rückstand abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,33 g; Fp.:

Beispiel 16

Pharmakologische Wirksamkeit

Zum Nachweis der effektiven Hemmung der Prolin- und Lysinhydroxylase durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Hydroxyprolin-Konzentrationen in der Leber und die Prokollagen-III-peptid und Bilirubin-Konzentrationen im Serum von

a) unbehandelten Ratten (Kontrolle)

b) Ratten, denen Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurde (CCl_4 -Kontrolle)

c) Ratten, denen zunächst CCl_4 und anschließend eine erfindungsgemäße Verbindung verabreicht wurde gemessen (diese Testmethode wird beschrieben von Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, S.335-476, New York, Academic Press, 1964).

Die Wirkstärke der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde als prozentuale Hemmung der Leber-Hydroxyprolin- und Prokollagen-III-peptid und Bilirubinsynthese nach oraler Gabe im Vergleich zu Kontrolltieren, denen nur Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurde (CCl_4 -Kontrolle), bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Wirkung von Prolylhydroxylaseinhibitoren auf durch CCl_4 induzierte Leberfibrose in Ratten, 8-Wochen-Behandlung

Verbindung	Dosis mg/kg	N	Bilirubin ^{b)} μM	PIIIP ^{c)} ng/ml	Hyp ^{d)} μg/ml
Kontrolle		20	1,9	11	0,056
CCl_4		56	4,5	32	0,228
Zunahme ^{e)}		36	2,6	21	0,172
Beispiel 3	50	17	2,8	26	0,200
Zunahme ^{e)}			0,9	15	0,144
Abnahme ^{f)}			65	28	16 %
Mittelwert ^{g)}			(36 ± 15 %)		
Beispiel 2	50	16	2,8	26	0,192
Zunahme ^{e)}			0,9	28	0,136
Abnahme ^{f)}			65	28	21 %
Mittelwert ^{g)}			(38 ± 14 %)		

a: tägliche orale Dosis

b: Bilirubin im Serum (total)

c: Prokollagen III N-Peptid im Serum

d: Hydroxyprolin-Gehalt in der Leber

e: Zunahme (absolut) gegen Kontrolle

f: prozentuale Abnahme gegen CCl_4 -Behandlung

g: Gesamtgehalt an Bilirubin, PIIIP und Hyp, % Abweichung