

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162986 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3494/86
(22) Indleveringsdag: 23 jul 1986
(41) Alm. tilgængelig: 25 jan 1987
(44) Fremlagt: 06 jan 1992
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 24 jul 1985 US 758199

(51) Int.Cl.5
C 07 D 239/47
A 61 K 31/505
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04
/(C 07 D 405/04,
C 07 D 239:00,
C 07 D 307:00)
(C 07 D 409/04,
C 07 D 239:00,
C 07 D 333:00)

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US
(72) Opfinder: John Lawrence *LaMattina; US, Frederick Judson *Walker; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 4-Substituerede 2-amino-5-hydroxypyrimidin-forbindelser og farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

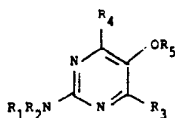
DK ans. nr. 4721/84 (162222)

for leukotriensyntese og er derfor nyttige til behandling af pulmonære, inflammatoriske, allergiske og cardiovascular sygdomme. De er også cytoprotektive og derfor nyttige til behandling af peptiske ulcera.

(57) Sammenlægning

3494-86

4-Substituerede 2-amino-5-hydroxypyrimidin-forbindelser med formlen



hvor: R₁ er H eller alkyl, R₂ er H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl eller eventuelt substitueret phenyl eller phenylalkyl, eller R₁ og R₂ sammen med N-atomet, hvortil de er knyttet, danner en eventuelt substitueret pyrrolidinyl- eller piperidylgruppe, R₃ er alkyl eller eventuelt substitueret phenyl, phenylalkyl, furyl eller thienyl, R₄ er H, alkyl eller eventuelt substitueret phenyl eller phenylalkyl, og R₅ er H, alkyl eller eventuelt substitueret phenyl eller phenylalkyl, og deres syreadditionssalte og, når R₅ er H, baseadditionssalte er inhibitorer

DK 162986 B

Opfindelsen angår 4-substituerede 2-amino-5-hydroxypyrimidin-forbindelser og farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser som aktive ingredienser. Disse forbindelser og præparater kan anvendes til behandling af lungesygdomme, astma, allergier eller inflammation.

Bray et al., Biochem. J., 1951, 48, 400, beskriver 2-amino-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin og dets fremstilling uden at angive nogen farmaceutisk eller anden anvendelighed.

GB offentliggørelsesskrift nr. 2 045 756 angiver 2-isopropylamino-5-hydroxypyrimidin til behandling af muskulær dystrofi. Denne tidligere offentliggjorte ansøgning angiver ingen substitution af den nævnte forbindelse i 4- og 6-stillingerne på pyrimidingruppen.

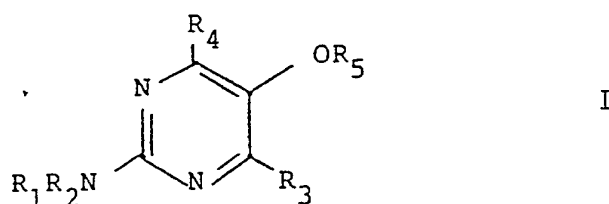
Chemical Abstracts, 94: 121446z (1981) beskriver 2-dimethylamino-4,6-diphenyl-5-hydroxypyrimidin uden at angive nogen farmaceutiske eller andre egenskaber for denne forbindelse.

Dansk patentansøgning nr. 4721/84 angiver 2-amino-4-methyl-5-hydroxypyrimidiner med lignende farmaceutiske anvendeligheder som forbindelserne ifølge opfindelsen. Imidlertid adskiller disse sidstnævnte sig fra forbindelserne ifølge ansøgning nr. 4721/84 ved at have en alkyl- eller phenylalkylsubstituent på OH-gruppen i 5-stillingen og/eller en substituent i 6-stillingen, som kan være (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substitueret phenyl eller furyl eller thienyl. Derved opnås en stærkt forbedret plasmakoncentration af forbindelserne ifølge opfindelsen i forhold til de kendte forbindelser ved indgivning til pattedyr.

Den for tiden anvendte behandling af astma fokuserer på lettelsen af akut bronchospasme ved anvendelsen af bronchodilatorer. Det antages, at akut bronchospasme kun er et åbenbart udslag af kronisk inflammation. Leukotriener kan spille en rolle både i bronchospasmen og den kroniske inflammation. De vides at være kraftige vasodilatorer og kemotaktiske midler. De produceres også ved allergiske reaktioner og medfører langsom kontraktion af lungevæv in vitro. En inhibitor for leukotriensyntese skulle derfor være anvendelig til behandling af asthma og andre lungesygdomme.

Kroniske gastriske og duodenale ulcera, tilsammen kendt som peptiske ulcera, er genstand for en række forskellige behandlinger, herunder specialdiæter, lægemiddelterapi og kirurgi, afhængigt af tilstandens alvor. Særlig værdifulde terapeutiske midler, som er nyttige til behandling af gastrisk hyperaciditet og peptiske ulcera, er histamin- H_2 -receptor-antagonisterne, som blokerer virkningen af den fysiologisk aktive forbindelse histamin ved H_2 -receptor-centrene i dyrekroppen og derved inhiberer sekretionen af mavesyre.

Ifølge opfindelsen tilvejebringes 4-substituerede 2-amino-5-hydroxypyrimidin-forbindelser med den almene formel



hvor R_1 betyder hydrogen eller (C_1-C_{15}) alkyl, R_2 betyder hydrogen, (C_1-C_{15}) alkyl eller phenyl eller (C_7-C_{20}) phenylalkyl, som eventuelt er substitueret i phenyldelen med 1 eller 2 substituenten valgt blandt fluor, chlor og (C_1-C_3) alkyl, R_3 betyder (C_1-C_6) alkyl, phenyl, som

eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituent
 valgt blandt fluor, chlor, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy
 og CF_3 , eller furyl eller thienyl, R_4 betyder hydrogen,
 (C_1-C_6) alkyl eller phenyl, som eventuelt er substitueret
 5 med 1 eller 2 substituent valgt blandt fluor og chlor,
 og R_5 betyder hydrogen, (C_1-C_6) alkyl eller (C_7-C_{20}) phe-
 nylalkyl,

idet (1) R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen, når R_3 og
 R_4 begge er methyl, og R_5 er hydrogen, (2) R_1 og R_2
 10 ikke begge er methyl, når R_3 og R_4 begge er phenyl,
 og R_5 er hydrogen, og (3) R_4 ikke er hydrogen, når R_3
 er (C_1-C_6) alkyl, og R_5 er hydrogen,

og syreadditionssalte deraf og baseadditionssalte af
 de forbindelser, hvori R_5 er hydrogen.

15 Specifikke forbindelser ifølge opfindelsen er de med
 formlen I, hvori R_1 og R_5 har den ovenstående betydning,
 R_2 er hydrogen, (C_1-C_{15}) alkyl eller phenyl eller (C_7-C_{20}) -
 phenylalkyl, som eventuelt er substitueret i phenylgruppen
 med 1 eller 2 substituent valgt blandt chlor og (C_1-C_3) -
 20 alkyl, R_3 er (C_1-C_6) alkyl, phenyl som eventuelt er sub-
 stitueret med 1 eller 2 substituent valgt blandt fluor,
 chlor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy og CF_3 , eller
 furyl eller thienyl, og R_4 er hydrogen, (C_1-C_6) alkyl
 eller phenyl, og farmaceutisk acceptable syreadditions-
 25 salte deraf.

I almindelighed er R_2 fortrinsvis (C_8-C_9) alkyl, (C_9-C_{12}) -
 phenylalkyl, (C_9-C_{12}) p-chlorphenylalkyl eller $(C_{10}-C_{13})$ -
 p-methylphenylalkyl, R_3 og R_4 fortrinsvis begge methyl
 og R_5 fortrinvis (C_1-C_6) alkyl.

30 Specifikke forbindelser ifølge opfindelsen er: 2-(p-chlor-
 phenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin,

2-(p-methylphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxy-
pyrimidin, 2-(n-nonylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyri-
midin, 2-phenylhexylamino-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimi-
din, 2-dimethylamino-4-p-fluorphenyl-5-hydroxypyrimidin,
5 2-phenylhexylamino-4-methyl-5-methoxypyrimidin, 2-dimeth-
ylamino-4-(3,4-dichlorphenyl)-5-methoxypyrimidin, 2-di-
methylamino-4-(3,4-dichlorphenyl)-5-ethoxypyrimidin,
2-(p-chlorphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-methoxy-
pyrimidin, 2-phenylhexylamino-4,6-dimethyl-5-methoxypyri-
midin og 2-phenylpentylamino-4,6-dimethyl-5-methoxy-
10 pyrimidin.

Opfindelsen inkluderer farmaceutiske præparater, som
omfatter en forbindelse med formelen I eller et farma-
ceutisk acceptabelt salt deraf i blanding med en farma-
15 ceutisk acceptabel bærer i en mængde, som er effektiv
til behandling af pulmonære, asthmatiske, allergiske,
inflammatoriske eller gastrointestinale sygdomme.

Specifikke præparater ifølge opfindelsen indeholder
de ovennævnte specifikke forbindelser, og foretrukne
20 præparater indeholder forbindelserne med de ovennævnte
almindeligvis foretrukne betydninger af R_2 , R_3 , R_4 og
 R_5 .

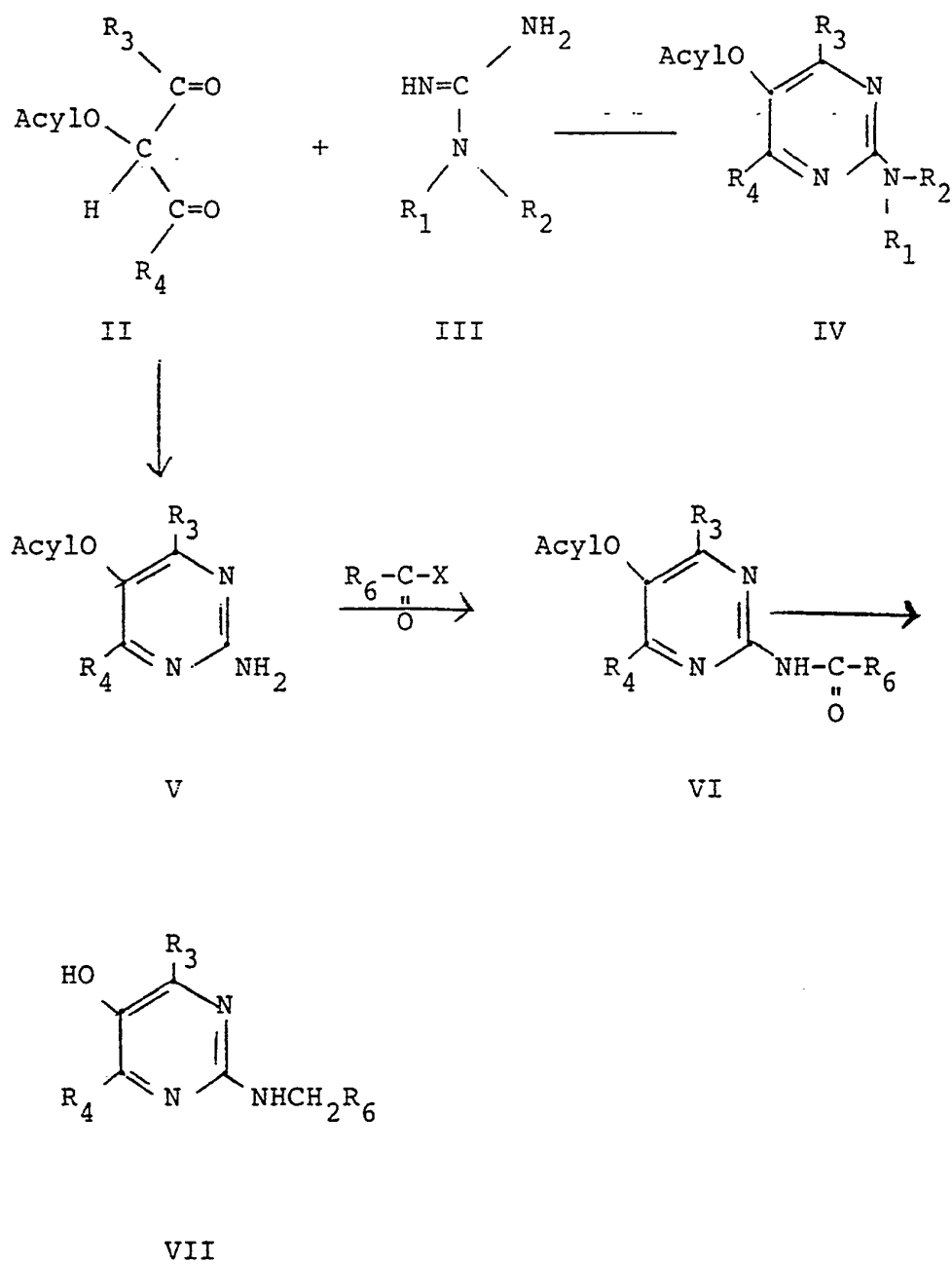
Betegnelsen "alkyl" i definitionerne af grupperne R_1 ,
 R_2 , R_3 , R_4 og R_5 betegner mættede monovalente ligekædede
25 eller forgrenede alifatiske carbonhydridgrupper, såsom
methyl, ethyl, propyl, butyl, t-butyl, hexyl, octyl,
2-ethylhexyl osv.

Betegnelsen "phenylalkyl" i definitionerne af grupperne
 R_2 , R_3 , R_4 og R_5 betegner en phenylgruppe knyttet til
30 mættede divalente ligekædede eller forgrenede alifatiske
carbonhydridgrupper. Eksempler på sådanne phenylalkyl-
grupper er benzyl, phenylethyl, phenylpropyl, phenyl-

butyl, phenylpentyl, phenylhexyl, phenyloctyl, 1,1-dimethyl-7-phenylheptyl osv.

Disclaimeren i forbindelse med formlen I udelukker den
ovennævnte Bray et al. forbindelse og den overnævnte
5 Chemical Abstracts forbindelse såvel som forbindelserne
ifølge dansk patentansøgning nr. 4721/84.

Det efterfølgende reaktionsskema angiver den fremgangsmåde, hvorved forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen I kan fremstilles.

Reaktionsskema

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved kondensation af en diketoacyloxyforbindelse med formlen II, hvori R_3 og R_4 har den ovenstående betydning, og "Acyl" kan være enhver acylgruppe, såsom acetyl eller benzoyl, med et 1,1-(R_1, R_2)-guanidinsalt med formlen III, hvori R_1 og R_2 hver for sig er hydrogen eller (C_1-C_6)alkyl. Kondensationen udføres i nærvær af et alkalisk reagens, såsom natriumacetat, natriumhydroxid eller natriumethoxid, og et aprotisk polært opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller vandig alkohol, ved en temperatur på 80-140 °C, sædvanligvis 100 °C, i et tidsrum på fra omkring 2 til omkring 24 timer, sædvanligvis 3-5 timer.

De dannede forbindelser med formlen IV behandles med et hydrid-reduktionsmiddel til dannelse af de tilsvarende 5-hydroxypyrimidiner med formlen I. Specifikke hydrid-reduktionsmidler er f.eks. diisobutylaluminiumhydrid ("Dibal"[®]) og natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. Reaktionen udføres almindeligvis ved fra -78 til -10 °C, sædvanligvis ved omkring -23 °C, i et tørt inert opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, ether, toluen eller benzen.

Alternativt kan forbindelserne (IV) hydrolyseres til forbindelserne (I) ved sædvanlig teknik, såsom omsætning med vandig eller alkoholisk alkali, f.eks. under omgivende betingelser.

De forbindelser med formlen I, hvori R_1 er hydrogen, og R_2 er (C_7-C_{20})phenylalkyl, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse (II) som defineret ovenfor med guanidin til dannelse af en forbindelse med formlen V, hvori R_3 og R_4 har den tidligere angivne betydning. Reaktionsbetingelserne er som skitseret ovenfor med hensyn til kondensation af forbindelser (II) med forbindelser (III).

Den dannede forbindelse (V) omsættes derpå med et phenyl-alkansyrehalogenid med formlen $R_6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-X$, hvori X betyder

halogen, fortrinsvis chlor, og R_6 er (C_6-C_{19}) phenylalkyl, som kan være substitueret i phenylgruppen med 1 -

5 3 substituenten valgt blandt fluor, chlor og (C_1-C_6) alkyl. Denne reaktion til dannelsen af forbindelsen (VI) udføres i almindelighed ved fra $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til stuetemperatur, sædvanligvis ved omkring $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, i mindst 15 minutter, f.eks. omkring 1/2 time, afhængigt af reaktionstemperatur.

10 Reaktionen kan fremskyndes ved opvarmning af reaktionsblandingen til fra omkring 20 til omkring $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, f.eks. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, i mindst ca. 15 minutter, sædvanligvis 1/2 time, efter tilsætningen af alt halogenidet.

Den tilsvarende forbindelse med formlen VII dannes ved
15 omsætning af forbindelsen (VI) med et hydrid-reduktionsmiddel, såsom diisobutylaluminiumhydrid eller natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. Reaktionen udføres almindeligvis ved fra -78 til $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, f.eks. ved omkring $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, i et tørt inert opløsningsmiddel, såsom tetra-
20 hydrofuran, ether, toluen eller benzen.

Alternativt kan forbindelsen (V) omsættes med et middel med formlen R_1X eller R_2X , hvor R_1 og R_2 har den ovenstående betydning, og X er mesylat eller halogen, såsom chlor, brom eller iod. Reaktionen foregår hensigtsmæssigt
25 i nærvær af en base, såsom natriumhydroxid, t-butoxid, natriumhydrid eller tertiære aminer, såsom triethylamin.

De forbindelser med formlen I, hvori R_5 er forskellig fra hydrogen, dannes ved omsætning af den tilsvarende forbindelse, hvori R_5 er hydrogen (VIII) med en forbindelse med formlen R_5X , hvori X er en gruppe, som let reagerer med hydroxygruppen i forbindelsen (VIII), f.eks.

30

halogen, såsom chlor, tosyl eller mesyl. Når R_5 er methyl, kan ligeledes anvendes methyleringsmidler, såsom dimethylsulfat.

Reaktionen udføres almindeligvis under vandfrie betingelser i et aprotisk polært opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid. Egnede reaktionstemperaturer ligger i området fra omkring 0 til omkring 100 °C, sædvanligvis 25 - 30 °C. Reaktionen lettes ved dannelse af phenolatsaltet af forbindelsen (VIII) ved udførelse af reaktionen i nærvær af en base, herunder en organisk base, såsom triethylamin, og en uorganisk base, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. I det tilfælde gennemføres reaktionen i en inert atmosfære, såsom nitrogen, for at undgå oxidation af phenolat-anionen.

Diketo-acyloxy-forbindelserne med formlen II kan fremstilles ved acylering af en tilsvarende diketo-halogen-forbindelse som beskrevet af Barillier, D., et al., Bull. Soc. Chim., 1976, 444-448. Således omsættes 1,3-disubstitueret 2-halogenpropandion-1,3 med et natriumacylat i et opløsningsmiddel, såsom dimethylsulfoxid. Halogenet i diketoforbindelsen er chlor eller brom. Acylatet kan være ethvert egnet acylat, såsom et acetat eller benzoat.

Diketo-halogen-forbindelserne kan fremstilles ved halogenering af de tilsvarende diketoner, medens disse diketoner kan fremstilles ved kendte metoder, som f.eks. beskrevet af Levine, R., et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1510-1512 (1945). Således dannes β -diketoner ved acylering af ketoner med estere ved hjælp af natriumamid.

Guanidinsaltene med formlen III, som anvendes til fremstilling af forbindelser med formlen I, er kommercielt

tilgængelige, når R_1 og R_2 er enten hydrogen eller methyl.

- Syreadditionssaltene af forbindelserne med formlen I fremstilles på konventionel måde ved behandling af en opløsning eller suspension af den frie base (I) med omkring 1 kemisk ækvivalent af en farmaceutisk acceptabel syre. Konventionel koncentrations- og omkrystallisationsteknik anvendes til isolering af saltene. Belysende for egnede syrer er eddikesyre, mælkesyre, ravsyre, maleinsyre, vinsyre, citronsyre, gluconsyre, ascorbinsyre, benzoesyre, kanelsyre, fumarsyre, svovlsyre, phosphorsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, sulfamidsyre, sulfonsyrer, såsom methansulfonsyre og benzensulfonsyre, og beslægtede syrer. Fortrinsvis er syren phosphorsyre.
- Baseadditionssaltene af forbindelser (I), hvori R_5 er hydrogen, kan fremstilles på konventionel måde ved omsætning af hydroxypyrimidinen (I) med omkring 1 kemisk ækvivalent af en uorganisk base, såsom et alkalimetallhydroxid eller jordalkalimetallhydroxid.
- Forbindelserne med formlen I og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og baseadditionssalte er inhibitorer for leukotriensyntese og midler til behandling af forskellige pulmonære, gastrointestinale, inflammatoriske, dermatologiske og kardiovaskulære tilstande. Især har forbindelserne anvendelighed, både som eneste aktive middel og også i kombination med andre aktive midler, til behandling af astma, bronchitis, lungesygdomme, såsom pulmonære hypertension og hypoxia, peptiske ulcera, psoriasis, arthritis, inflammatorisk tarmsygdom eller kardiovaskulær spasme, såsom akutte myocardiale infarkter.

Til behandling af de forskellige tilstande beskrevet

ovenfor kan forbindelserne med formlen I indgives til et individ, som har behov for behandling, ad en række forskellige konventionelle indgivningsveje, herunder oralt, ved injektion, topisk og i en aerosolbæresam-

5 mensætning til indgivning ved indånding.

I almindelighed vil en terapeutisk effektiv dosis for de aktive forbindelser med formlen I ligge i området fra 0,01 til 100 mg/kg legemsvægt af det behandlede individ pr. dag, fortrinsvis 0,1 - 50 mg/kg pr. dag.

10 Selv om forbindelserne med formlen I kan indgives alene, vil de almindeligvis blive indgivet i blanding med en farmaceutisk bærer udvalgt under hensyntagen til den påtænkte indgivningsvej og farmaceutisk standardpraksis. F.eks. kan oral indgivning ske i form af tabletter inde-

15 holdende sådanne excipienter som stivelse eller lactose eller i kapsler enten alene eller i blanding med excipienter eller i form af elixirer eller suspensioner indeholdende aromatiserende eller farvende midler. I tilfælde af dyr, indeholdes de med fordel i et dyrefoder

20 eller drikkevand. Til parenteral injektion kan de anvendes i form af en steril vandig opløsning, som kan indeholde andre opløste stoffer, f.eks. tilstrækkeligt salt eller glucose til at gøre opløsningen isotonisk.

Aktiviteten af forbindelserne med formlen I til behandling af pulmonære, astmatiske, allergiske og inflammato-

25 riske sygdomme kan bestemmes ved en standardprøvning, som måler et middels evne til at inhibere cyclooxygenase- og lipoxygenase-enzymaktivitet hos rotte-basophil-leukæmia (RBL-1) celler. Ifølge denne prøvning, som beskrevet af Jakschick et al., Prostaglandins 16, 733-747 (1978), dyrkes et monolag af RBL-1 celler i 1 eller 2 dage i spinnerkultur i "Eagle's minimum essential medium", 15 % varmeinaktiveret føtalt kalveserum og

30

en antibioticum/antimycoticum-blanding. Cellerne vaskes efter centrifugering og inkuberes i en puffer. Et volumen på 0,5 ml celleduspension præinkuberes ved 30 °C i 10 minutter med en 1 µl dimethylsulfoxid (DMSO)-opløsning af midlet, som skal prøves. Inkubationen startes ved samtidig tilsætning af 5 µl (¹⁴C)-arachidonsyre i ethanol og 2 µl calciumionophor (A-21387) i DMSO til slutkoncentrationer på henholdsvis 5 og 7,6 µM. 5 Minutter senere afsluttes inkubationen ved tilsætning af 0,27 ml acetonitril/eddikesyre (100:3). Tyndtlagschromatografi gennemføres under anvendelse af acetonitril/vand/eddikesyre som opløsningsmiddel.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af opfindelsen.

EKSEMPEL 1

2-(p-Chlorphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin ($R_1=R_5=H$; $R_2=p\text{-chlorphenylpropyl}$; $R_3-R_4=\text{methyl}$)

5-Acetoxy-4,6-dimethyl-2-(p-chlorphenylpropylamido)pyrimidin (0,27 g, 0,78 mmol) blev behandlet med 3,5 ml (3,5 mmol) af en 1 molær opløsning af diisobutylaluminiumhydrid i hexan ved $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tørt tetrahydrofuran (5 ml) under nitrogen i 3 timer. Reaktionsblandingen blev udslukt med 15 ml vandig ammoniumchloridopløsning, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur natten over.

Reaktionsblandingen blev derpå filtreret, og filtratet ekstraheret med ialt 40 ml ethylacetat. Ekstrakterne blev tørret, koncentreret og chromatograferet med hexan og ethylacetat (1:1), hvilket gav 0,1 g (37 %) af den i overskriften angivne forbindelse som et krystallinsk stof, smp. $124 - 126\text{ }^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 2

2-(p-Methylphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin ($R_1=H$, $R_2=p\text{-methylphenylpropyl}$; $R_3=R_4=\text{methyl}$; $R_5=\text{hydrogen}$)

5-Acetoxy-4,6-dimethyl-2-(p-methylphenylpropylamido)pyrimidin (7,7 g, 24 mmol) blev behandlet med en 1 molær opløsning af diisobutylaluminiumhydrid i hexan (94 ml, 94 mmol) i en tør opløsning af tetrahydrofuran (150 ml) ved $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ under nitrogen. Efter 3,5 timer blev reaktionsblandingen udslukt med mættet vandig ammoniumchloridopløsning (100 ml), bragt til stuetemperatur og omrørt i 1 time. Filtrering gav en klar opløsning, som blev fortyndet med 100 ml vand og ekstraheret med

250 ml ethylacetat. De tørrede ekstrakter blev koncentreret og chromatograferet på silicagel (1:1, hexan og ethylacetat), hvilket gav 2,0 g (31 %) af den i overskriften angivne forbindelse, smp. 103 - 104 °C.

5 EKSEMPEL 3

På lignende måde som i eksempel 1 fremstilledes de følgende forbindelser:

2-(n-nonylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin;
NMR(CDCl₃): 0,8-1,6 (m, 17H), 2,25 (s, 6H), 3,1-3,4
10 (m, 2H);

4,6-dimethyl-5-hydroxy-2-phenylhexylaminopyrimidin;

smp. 43 - 45 °C.

4-isopropyl-5-hydroxy-6-methyl-2-p-chlorphenylpropylaminopyrimidin; NMR(CDCl₃): 7,10 (m, 4H), 4,20 (b s,
15 1H), 3,30 (m, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,2 (d, 6H); og

4-isopropyl-5-hydroxy-6-methyl-2-nonylaminopyrimidin;
NMR(CDCl₃): 6,30 (b s, 1H), 4,75 (b s, 1H), 3,55-3,10
(m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,60-0,90 (m, 23H).

20 EKSEMPEL 4

A. En blanding af 3-acetoxyl-5-methyl-2,4-hexandion (5 g, 27 mmol) og guanidinacetat (6,4 g, 54 mmol) i 100 ml dimethylformamid (DMF) blev opvarmet til 100 °C i 3 timer. Efter afkøling blev den koncentrerede
25 reaktionsblanding filtreret igennem en pude af silicagel under anvendelse af et elueringsmiddel bestående af lige store volumendele hexan og ethylacetat. Filtratet blev koncentreret, og remanensen behandlet med overskud

af eddikesyreanhydrid i nærvær af triethylamin. Reaktionsblanding blev koncentreret, og remanensen blev krystalliseret fra kogende hexan, hvilket gav 1,7 g (31 %) 5-acetox-2-amino-4-isopropyl-6-methylpyrimidin, smp. 141 - 142 °C.

B. 5-Acetox-2-amino-4-isopropyl-6-methylpyrimidin (0,5 g, 2,4 mmol) i pyridin blev behandlet med 6-phenylhexansyrechlorid (3,6 mmol) ved 0 °C i 0,5 time. Reaktionsblanding blev opvarmet til 25 °C og holdt ved den temperatur i 0,5 time. Reaktionsblanding blev koncentreret, og remanensen chromatograferet på silica-gel i et elueringsmiddel bestående af hexan og ethylacetat (3:1), hvilket gav 0,66 g (72 %) 5-acetox-4-isopropyl-6-methyl-2-phenylhexylamidopyrimidin.

15 NMR(CDC₁₃): 8,28 (b s, 1H), 7,20 (s, 5H), 3,20-2,50 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,40 (m, 6H), 1,08 (d, 6H).

C. Den under B fremstillede forbindelse blev omsat ved fremgangsmåden ifølge eksempel 3 til dannelse af 4-isopropyl-5-hydroxy-6-methyl-2-phenylhexylaminopyrimidin, smp. 60 - 61 °C.

EKSEMPEL 5

2-Dimethylamino-4-isopropyl-6-methyl-5-hydroxypyrimidin
(R₁=R₂=methyl; R₃=isopropyl, R₄=methyl)

25 A. 3-Acetox-5-methyl-2,4-hexandion (3 g, 16 mmol), 1,1-dimethylguanidinsulfat (4,4 g, 16 mmol) og natriumacetat (2,6 g, 32 mmol) blev kombineret i dimethylformamid og opvarmet i nitrogenatmosfære til 100 °C i 4 timer. Reaktionsblanding blev afkølet og koncentreret. Chromatografi på silicagel (hexan/ethylacetat, 9:1) gav 0,4 g

af en brun olie, 5-acetoxy-2-dimethylamino-4-isopropyl-6-methylpyrimidin.

NMR(CDCl₃): 3,2 (s, 6H), 3,0-2,5 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,1 (d, 6H).

- 5 B. Den under A ovenfor fremstillede forbindelse (0,3 g, 1,3 mmol) blev opløst i tørt tetrahydrofuran, afkølet til -35 °C i en nitrogenatmosfære og behandlet med en 1 molær opløsning af diisobutylaluminiumhydrid (2,6 ml, 2,6 mmol) i hexan. Efter 1 time blev reaktionstemperaturen hævet til 0 °C i løbet af 1 time, og reaktionen 10 blev udsukt med 10 ml vandig ammoniumchloridopløsning. Blandingen blev filtreret, ekstraheret med 25 ml ethylacetat, tørret over magnesiumsulfat og koncentreret, hvilket gav 0,24 g af den i overskriften angivne forbindelse, 15 smp. 82 - 83 °C.

EKSEMPEL 6

- Ifølge fremgangsmåden fra eksempel 5B blev der fremstillet 2-dimethylamino-4-methyl-6-phenyl-5-hydroxypyrimidin, smp. 125,5 - 127,5 °C, ud fra 2-dimethylamino-4-methyl-6-phenyl-5-acetoxypyrimidin, NMR(CDCl₃): 8,3-7,3 (m, 5H), 3,3 (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), fremstillet 20 ved fremgangsmåden ifølge eksempel 5A.

EKSEMPEL 7

- På lignende måde som i eksempel 4B fremstilledes de 25 følgende mellemproduktforbindelser:

5-acetoxy-2-p-chlorphenylpropylamino-4-isopropyl-6-methylpyrimidin; NMR(CDCl₃): 7,20 (s, 4H), 3,3-2,7 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (d, 6H); og

5-acetoxy-2-n-nonylamino-4-isopropyl-6-methylpyrimidin;
 NMR (CDCl₃): 3,5-2,8 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,5-0,8 (m, 21H).

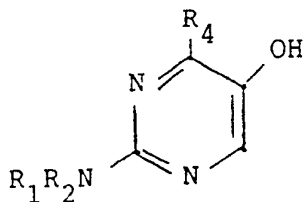
EKSEMPEL 8

5 2-(p-Chlorphenylpropylamino)-4-phenyl-5-hydroxypyrimidin

2-Amino-5-benzoyloxazol (3,0 g, 16 mmol) blev kombineret med p-chlorphenylpropylamin (2,7 g, 16 mmol) i 15 ml vand og t-butanol (2:1) og opvarmet under tilbagesvaling i nitrogen i 16 timer. Opløsningsmidlerne blev fjernet i vakuum, og remanensen blev behandlet med varmt acetonitril og filtreret. Efter koncentrering i vakuum blev filtratet chromatograferet på silicagel under anvendelse af hexan og ethylacetat (1:1) som elueringsmiddel, hvilket gav 0,24 mg (4,4 %) af den i overskriften angivne forbindelse som en olie. NMR (CDCl₃): 1,8-2,0 (m, 2H) 2,4-2,7 (m, 2H), 3,1-3,4 (m, 2H), 5,0 (b s, 1H), 7,0-7,5 (m, 7H), 7,8 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H).

EKSEMPEL 9

På lignende måde som i eksempel 8 fremstilledes de følgende forbindelser:



R_1	R_2	R_4	Smeltepunkt (°C)
CH_3	CH_3	phenyl	143-144
CH_3	CH_3	4-methoxyphenyl	153-154
CH_3	CH_3	2,4-dichlorphenyl	143-144
H	H	phenyl	186-187
H	$(CH_2)_6$ phenyl	2-fluorphenyl	*
CH_3	CH_3	2-fluorphenyl	108-109
CH_3	CH_3	4-methylphenyl	183-184
H	$(CH_2)_8CH_3$	4-chlorphenyl	154-155
CH_3	CH_3	4-chlorphenyl	163-164
CH_3	CH_3	3- CF_3 -phenyl	146-147
H	$(CH_2)_6CH_3$	4-methylphenyl	77-78
CH_3	CH_3	3-bromphenyl	134-135
H	$(CH_2)_8CH_3$	3- CF_3 -phenyl	48-50
CH_3	CH_3	4-ethylphenyl	135-136
H	$(CH_2)_8CH_3$	3,4-dichlorphenyl	69-70
H	$(CH_2)_6CH_3$	4-chlorphenyl	84-85
CH_3	CH_3	2-thienyl	171-172
CH_3	CH_3	2-furyl	169-171
CH_3	CH_3	3-thienyl	167-169

*NMR ($CDCl_3$): 7,75 (s, 1H), 7,0 (m, 9H), 5,8 (b s, 1H), 4,8 (b s, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,5 (m, 8H).

EKSEMPEL 10

4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-5-hydroxypyrimidin

- 5 2-Amino-5-(3',4'-dichlorbenzoyl)oxazol (2 g, 7,8 mmol) blev kombineret med vandigt dimethylamin (100 ml) i t-butylalkohol og omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Opløsningsmidlerne blev fjernet i vakuum, og remanensen blev chromatograferet på silicagel med hexan og ethyl-
- 10 acetat (3:1) som elueringsmiddel, hvilket gav 1,5 g

af den i overskriften angivne forbindelse som et krystal-
linsk stof, smp. 188 - 189 °C.

EKSEMPEL 11

5 På lignende måde som i eksempel 8 fremstilledes de føl-
gende forbindelser:

2-(n-nonylamino)-4-phenyl-5-hydroxypyrimidin; NMR(CDCl₃):
0,9-1,7 (m, 17H), 3,1-3,6 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 3H),
7,8 (s, 1H), 8,0-8,25 (m, 2H);

10 2-dimethylamino-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxypyrimidin;
smp. 159 - 160 °C;

2-phenylhexylamino-4-phenyl-5-hydroxypyrimidin; NMR
(CDCl₃): 1,4 (m, 8H), 2,5 (m, 2H), 3,38 (b s, 1H), 4,8
(b s, 1H), 6,95-7,4 (m, 8H), 7,8 (s, 1H), 7,9-8,1 (m,
2H); og

15 2-(n-hexylamino)-4-phenyl-5-hydroxypyrimidin; NMR(CDCl₃):
8,2-8 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 5,0 (b s,
1H), 3,3 (m, 2H), 1,5-0,9 (m, 11H).

EKSEMPEL 12

20 4,6-Dimethyl-5-methoxy-2-phenylpentylaminopyrimidin
(R₁ = H; R₂ = 2-phenylpentyl; R₃ = R₄ = R₅ = CH₃)

4,6-Dimethyl-5-hydroxy-2-phenylpentylaminopyrimidin
(0,5 g, 1,8 mmol), fremstillet ved fremgangsmåden ifølge
eksempel 1, blev opløst i tørt THF (20 ml) under nitrogen
og behandlet med natriumhydrid (0,07 g, 1,8 mmol, 60 %
25 oliedispersion). Reaktionsblandingen blev omrørt ved
0 °C i 2 timer. Der tilsattes dimethylsulfat (0,11 ml,
1,8 mmol) med en kanyle, og reaktionsblandingen blev

omrørt i yderligere 1 time. Efter udslukning med mættet vandig ammoniumchloridopløsning (20 ml) blev reaktionsblandingen ekstraheret med ethylacetat (75 ml). Ekstrakterne blev vasket med 50 ml vand og 50 ml saltvand, 5 tørret over MgSO_4 og koncentreret. Chromatografi på silicagel med ethylacetat/hexan (1:1) som elueringsmiddel gav 0,15 g af den i overskriften angivne forbindelse som en gul olie, smp.: 31 - 33 °C

10 NMR(CDCl_3): 7,2 (s, 5H), 3,6 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,6-1,4 (m, 6H).

EKSEMPEL 13

Ved fremgangsmåden fra eksempel 12 fremstilledes 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-phenylhexylaminopyrimidin.

15 NMR(CDCl_3): 7,14 (bs, 5H), 4,9 (b s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,3-1,4 (m, 8H).

EKSEMPEL 14

5-Methoxy-4-methyl-2-phenylhexylaminopyrimidin
($\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = 2\text{-phenylhexyl}$; $\text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{CH}_3$)

20 Natriumhydrid (60% oliedispersion, 58 mg, 1,45 mmol) blev vasket 2 gange med pentan i en tør kolbe fyldt med nitrogen. Remanensen blev opslæmmet i 4 ml tørt THF, og der tilsattes portionsvis 320 mg (1,1 mmol) 5-methoxy-4-methyl-2-phenylhexylaminopyrimidin ved 0 °C. Efter omrøring i 1/2 time tilsattes dimethylsulfat. 25 Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur i løbet af 1 time og derpå fortyndet med 10 ml mættet ammoniumchloridopløsning og ekstraheret 4 gange, hver gang med 25 ml ethylacetat. Ekstrakterne blev kombineret, tørret over magnesiumsulfat og koncentreret til 374 mg

af en olie. Chromatografi på silicagel med ethylacetat/hexan (1:1) gav 130 mg af en olie, som krystalliserede ved henstand. Den krystalliserede i overskriften angivne forbindelse havde et smeltepunkt på 39 - 40 °C.

5 EKSEMPEL 15

På lignende måde som i eksempel 14 fremstilledes 4-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylamino-5-methoxypyrimidin, smp. 72 - 73 °C; 4-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylamino-5-ethoxypyrimidin, smp. 69 - 70 °C; og 2-(p-chlorphenyl-propylamino)-4,6-dimethyl-5-methoxypyrimidin, smp. 84 - 85 °C.

EKSEMPEL 16

2-Dimethylamino-4-methyl-5-benzyloxypyrimidin
 ($R_1 = R_2 = R_4 = \text{CH}_3$; $T_3 = \text{H}$; $R_5 = \text{benzyl}$)

15 Kaliumhydroxid (85 %, 2,64 g, 40 mmol) blev pulveriseret og sat til 20 ml DMSO ved stuetemperatur. Der tilsættes 2-dimethylamino-4-methyl-5-hydroxypyrimidin (1,53 g, 10 mmol), og reaktionsblandingen blev omrørt i 5 minutter ved stuetemperatur. Derefter tilsættes benzylbromid
 20 (1,2 ml, 10 mmol), og reaktionsblandingen blev efter omrøring i 1/2 time ved stuetemperatur hældt ud i 50 ml vand. Reaktionsblandingen blev ekstraheret fire gange med portioner på 50 ml hexan. De kombinerede hexanekstrakter blev tørret over Na_2SO_4 , filtreret og inddampet.
 25 Omkrystallisation af det dannede faste stof fra hexan gav 1,8 g (75 % udbytte) af den i overskriften angivne forbindelse som bleggule krystaller, smp. 73 - 74 °C.

EKSEMPEL 17

På lignende måde som i eksempel 16 fremstilledes 2-dimethylamino-4-methyl-5-methoxypyrimidin, smp. 189 - 190 °C (hydrochloridsalt).

5 EKSEMPEL 18

2-Phenylhexylamino-4-amino-5-hydroxypyrimidin-natrium-salt

Natriumhydrid (50 % oliedispersion, 337 mg) blev vasket med hexan for at fjerne olien, tørret under vakuum og
10 omrørt i tetrahydrofuran. Den dannede opslæmning blev afkølet i is og behandlet med 2-phenylhexylamino-4-methyl-5-hydroxypyrimidin (2 g) i tetrahydrofuran. Den kolde blanding blev omrørt i kulden ved 0 °C i 30 minutter og koncentreret til et grønligt skum. Der tilsattes
15 ethylalkohol, og blandingen blev koncentreret. Der tilsattes toluen, og blandingen blev koncentreret til et fast stof under vakuum. Udbytte 2,01 g; smp. 128-131 °C.

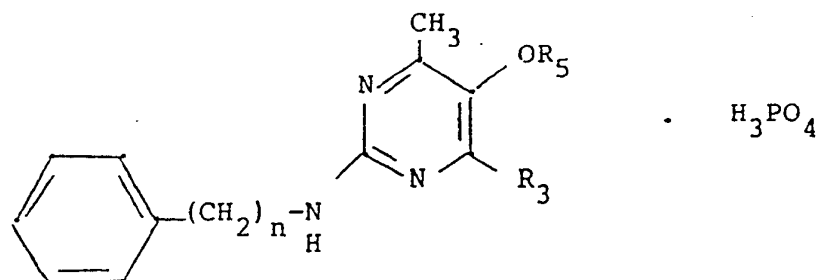
EKSEMPEL 19

20 2-Phenylpentylamino-4,6-dimethyl-5-methoxypyrimidinphosphat

1,09 g 2-phenylpentylamino-4,6-dimethyl-5-methoxypyrimidin blev opløst i 15 ml isopropylalkohol og afkølet til 0 °C. Der tilsattes phosphorsyre (85 %, 9 g), og blandingen blev omrørt ved 0 °C i 30 minutter. Der udfældedes
25 et hvidt fast stof, som blev opsamlet efter fjernelse af isopropylalkoholen, vaskning med pentan og tørring i vakuum ved 45 °C. Smp. 107 - 108 °C.

EKSEMPEL 20

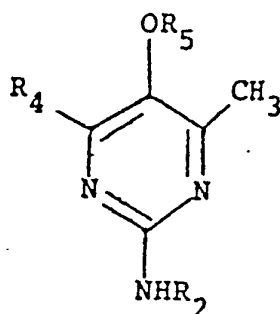
På lignende måde som i eksempel 19 fremstilledes de følgende forbindelser:



R_3	R_5	n	<u>Smeltepunkt (°C)</u>
$\overline{CH}_3$	$\overline{CH}_3$	6	97-98
CH ₃	CH ₃	4	96-97
CH ₃	CH ₃	3	99-100
CH ₃	H	6	171-172
CH ₃	H	5	167-168

Biologiske data

- 5 Den gennemsnitlige plasmakoncentration i uM/ml blev bestemt for forbindelserne a til e, som er anført i den nedenstående tabel. Forbindelsen a er angivet i dansk patentansøgning nr. 4721/84, mens b-e er forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse. Forbindelserne blev indgivet til rotter i en dosis på 32 mg/kg, og den maximale plasmakoncentration eller gennemsnittet heraf, idet n er antallet af rotter, som blev anvendt ved prøvningen, blev bestemt for hver forbindelse ved de i tabellen anførte intervaller.
- 10

Tabel

Afprøvede forbindelser:

a: $R_5 = H$
 $R_4 = H$
 $R_2 = \text{phenylhexyl}$

b: $R_5 = H$
 $R_4 = CH_3$
 $R_2 = \text{phenylhexyl}$

c: $R_5 = H$
 $R_4 = \text{isopropyl}$
 $R_2 = \text{phenylhexyl}$

d: $R_5 = CH_3$
 $R_4 = H$
 $R_2 = \text{phenylhexyl}$

e: $R_5 = CH_3$
 $R_4 = CH_3$
 $R_2 = \text{phenylhexyl}$

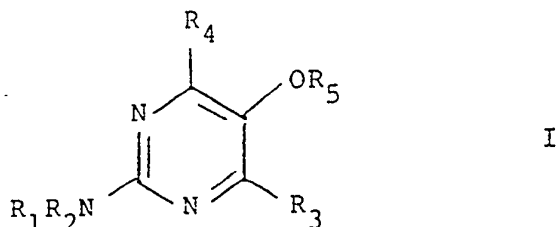
Maximal plasmakoncentration

<u>Forbindelse</u>	<u>0,5 h</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>6 h</u>	<u>8 h</u>
a (n=1)	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	-
b (n=2)	0,05	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
c (n=2)	0,12	0,13	0,07*	0,03*	-	-
d (n=1)	0,65	0,19	0,30	ikke detekterbar	-	-
e (n=1)	1,3	0,62	0,25	0,22	-	-

* n=1

P a t e n t k r a v :

1. 4-Substituerede 2-amino-5-hydroxypyrimidin-forbindelser med den almene formel



- hvor R_1 betyder hydrogen eller (C_1-C_{15}) alkyl, R_2 betyder hydrogen, (C_1-C_{15}) alkyl eller phenyl eller (C_7-C_{20}) phenylalkyl, som eventuelt er substitueret i phenylgruppen med 1 eller 2 substituenten valgt blandt fluor, chlor og (C_1-C_3) alkyl, R_3 betyder (C_1-C_6) alkyl, phenyl, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt fluor, chlor, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy og CF_3 , eller furyl eller thienyl, R_4 betyder hydrogen, (C_1-C_6) alkyl eller phenyl, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt fluor og chlor, og R_5 betyder hydrogen, (C_1-C_6) alkyl eller (C_7-C_{20}) phenylalkyl,
- idet (1) R_1 og R_2 ikke begge er hydrogen, når R_3 og R_4 begge er methyl, og R_5 er hydrogen, og (2) R_1 og R_2 ikke begge er methyl, når R_3 og R_4 begge er phenyl, og R_5 er hydrogen, og (3) R_4 ikke er hydrogen, når R_3 er (C_1-C_6) alkyl, og R_5 er hydrogen,
- og syreadditionssalte deraf og basesalte af de forbindelser, hvor R_5 er hydrogen.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendt egnet ved, at R_2 er hydrogen, (C_1-C_{15}) alkyl eller (C_7-C_{20}) phenylalkyl, som eventuelt er substitueret i phenyl-

gruppen med 1 eller 2 substituenten valgt blandt chlor og (C_1C_3) alkyl, R_3 betyder (C_1-C_6) alkyl eller phenyl, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt fluor, chlor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy og CF_3 , og R_4 betyder hydrogen, (C_1-C_6) alkyl eller phenyl.

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, kendes det endvidere ved, at R_2 er (C_8-C_9) alkyl, (C_9-C_{12}) phenylalkyl, (C_9-C_{12}) p-chlorphenylalkyl eller $(C_{10}-C_{13})$ p-methylphenylalkyl.

10 4. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, kendes det endvidere ved, at R_1 og R_2 begge er (C_1-C_6) alkyl.

5. Forbindelser ifølge ethvert af kravene 1 - 4, kendes det endvidere ved, at R_3 og R_4 begge er methyl.

15 6. Forbindelser ifølge ethvert af kravene 1-5, kendes det endvidere ved, at R_5 er (C_1-C_6) alkyl.

7. Forbindelser ifølge ethvert af kravene 1-6, kendes det endvidere ved, at syreadditionssaltene er phosphatadditionssalte.

20 8. Forbindelser ifølge krav 1, kendes det endvidere ved, at de er 2-(p-chlorphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin, 2-(p-methylphenylpropylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin, 2-(n-nonylamino)-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin, 2-phenylhexylamino-4,6-dimethyl-5-hydroxypyrimidin og 2-dimethylamino-4-p-fluorphenyl-5-hydroxypyrimidin.

25

9. Præparat til behandling af pulmonære, astmatiske, allergiske eller inflammatoriske sygdomme, kendes det endvidere ved, at det omfatter en forbindelse ifølge ethvert af de forudgående krav i blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer.

30