

## Neue Chemotherapeutisch-aktive 4-Trifluormethylpyrimidine

Alfred Kreutzberger und Angelika Burger\*

*Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstrasse 21,  
W-6500 Mainz 1 (Deutschland)*

(Eingegangen den 24. Februar 1992; akzeptiert den 26. April 1992)

### Abstract

Condensation of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylguanidine sulfate with various  $\beta$ -diketones bearing 1,1,1-trifluoromethyl substituents leads to 2-[*N*-(2-hydroxyethyl)-methylamino]-4-trifluoromethylpyrimidine derivatives. These compounds exhibit antimycotic, trichomonazide and anti-HIV properties.

### Zusammenfassung

Via Kondensation von *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-Methylguanidinsulfat mit 1,1,1-Trifluormethylsubstituierten  $\beta$ -Diketonen erhält man die korrespondierenden 2-[*N*-(2-Hydroxyethyl)-methylamino]-4-Trifluormethylpyrimidinderivate. Die Verbindungen besitzen antimykotische, trichomonazide und anti-HIV Aktivitäten.

### Einleitung

Der Pyrimidinheterocyclus ist als Elementarbaustein der Nucleinsäuren in belebter Materie ubiquitär zu finden. Synthetische Analoga der nativen Pyrimidinbasen werden vor allem als Chemotherapeutika eingesetzt. Hierbei resultierten aus der Einführung des Fluorstrukturelementes Pharmaka wie das Cytostatikum Fluorouracil [2] und das Antimykotikum 5-Fluorcytosin [3]. Aus jüngeren Entwicklungsarbeiten gingen 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureido-pyrimidine mit antineoplastischen Eigenschaften hervor [4].

Unter diesen Aspekten wurden für die de novo-Synthese des Heterocyclus, ausgehend von *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylguanidinsulfat, trifluormethylsubstituierte  $\beta$ -Diketone als Dicarboxylkomponenten gewählt, um basenanaloge Verbindungen mit chemotherapeutischem Wirkpotential zu erhalten.

### Ergebnisse und Diskussion

Die nukleophile Cyclisierung des Amidins **1** mit den Dicarboxylverbindungen **2a–d** gelang basenkatalysiert in einem Kondensationsmedium be-

---

\*Siehe Lit. [1].

stehend aus Natriumcarbonat/Ethanol/Wasser bereits bei Raumtemperatur. Nach mehrstündigem, intensivem Rühren erhielt man die Zielmoleküle **3a–d** (Abb. 1).

Günstig für den Syntheseverlauf erwies sich das Arbeiten unter Inertgasatmosphäre, wodurch das Nebenproduktspektrum in Form von Ketiminen und Autokondensaten der Diketone erheblich zurückgedrängt werden konnte. Die Isolierung der Rohprodukte erfolgte durch Entfernen des Syntheserückstandes mittels Filtration, Einengen des Filtrates und anschließender flash-chromatographischer Trennung an Kieselgel 60 mit einem Methylencchlorid/Ethylacetat-Eluenten.

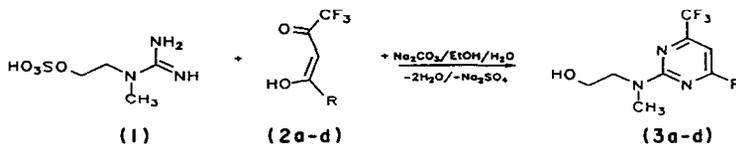
Verbindung **3a** ist stabil und kristallin, **3b–d** fallen als luft-, licht- und hitzelabile Öle an.

Die spektralen Daten (IR,  $^1\text{H-NMR}$  und Massenspektrometrie) bestätigen die jeweils postulierte Konstitution.

Im Infrarot-Spektrum wurden charakteristische Signale für die Hydroxylfunktion der C(2)-Seitenkette- als starke Schulter zwischen  $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$  auftretend- sowie  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungen bei  $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$  und im Bereich von  $800\text{--}835\text{ cm}^{-1}$  eine markante Pyrimidingerüstschiwingung gefunden.

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren tritt besonders auffallend das C(5)-Proton des trisubstituierten Pyrimidinkörpers hervor. Es fungiert als Indikator für das Vorliegen des voll aromatisierten Heterocyclus. Hierbei verursacht der Triuormethylsubstituent im Vergleich zu den H-Analoga [1] einen Tieffeldshift des Ringprotons von  $0,4\text{--}0,6\text{ ppm}$ , so dass für **3a–d** im Bereich von  $6,6\text{--}6,8\text{ ppm}$  ein lagekonstantes C(5)-H-Signal auftritt. Die *N*-(2-Hydroxyethyl)-methylamino-Partialstruktur ist kernresonanzspektroskopisch durch ein *N*-Methyl-Singulett zwischen  $3,2\text{--}3,3\text{ ppm}$  sowie zwei von den Methylenprotonen hervergerufenen Triplets bei hohem Feld charakterisiert.

Die Massenspektren der Substanzgruppe **3a–d** werden von Fragmentierungsreaktionen der *N*-(2-Hydroxyethyl)-methylamino-Seitenkette dominiert. Typisch für primäre Alkoholfunktionen ist eine zum stabilen Schlüsselbruchstück  $\text{M} - 31$  führende Oniumspaltung [5]. Neben dieser konnten ferner Alkylspaltungen und Alkoholwanderung beobachtet werden. Produkte einer Pyrimidinringfragmentierung sind Nitril- ( $\text{R}-\text{CN}$ ) und  $\text{HCN}$ -Bruchstücke [6].



2,3	a	b	c	d
R	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Abb. 1. Syntheschema.

Typisch für die CF<sub>3</sub>-Gruppe findet man das Bruchstück *m/z* 69 sowie HF-Eliminierungen.

Aus dem chemotherapeutischen Primärscreening konnte für die 4-Trifluormethylpyrimidinserie (**3a–d**) ein multivalentes Wirkprofil abgeleitet werden. Verbindung **3d** fällt hierbei besonders durch sehr stark antimykotische Aktivitäten *in vitro* (125 µg ml<sup>-1</sup>) gegen *Trichophyton rubrum* und *Microsporum canis* sowie signifikant trichomonazide Eigenschaften (125 µg ml<sup>-1</sup>) gegen *Trichomonas vaginalis* auf. Das 6-Methyl-4-trifluormethylpyrimidinderivat **3a** vermochte in Konzentrationen von 80 µg ml<sup>-1</sup> im fluoreszenzmarkierten Antigentest die virale Replikation HIV infizierter menschlicher Lymphocyten zu hemmen.

Der Trifluormethylrest scheint dabei die Eigenschaft der pharmakophoren Gruppe zu übernehmen, da für wasserstoffanaloge Verbindungen [1] keine derartige chemotherapeutische Effekte gefunden werden konnten. Ferner lassen die erzielten Resultate den Schluss zu, dass Pyrimidine des Typus **3a–d** im Sinne von Antimetaboliten fungieren können.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktapparatur Büchi SMP 20 nach Dr Tottoli; Brechungsindizes: Carl-Zeiss-Refraktometer 114746; Elementaranalysen: Haereus CHN rapid; IR-Spektren: Beckmann Spektralphotometer IR-4220; <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: 60 MHz Varian EM 360 A (TMS innerer Standard, Angabe der chem. Verschiebung in ppm nach der δ-Skala)\*; Massenspektren: CH 7 Varian MAT Bremen; Chromatographie: Kieselgel 60 Merck.

### 2-[N-(2-Hydroxyethyl)-methylamino]-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin (**3a**)

1,1,1-Trifluor-2,4-pentadion (**2a**) (7,70 g, 50 mmol) und 9.85 g (50 mmol) *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylguanidinsulfat (**1**) in Natriumcarbonat/Ethanol/Wasser 30:10:20 rührt man erst 4 h bei Raumtemperatur und anschliessend 2 h bei 50 °C. Natriumsulfat- und Natriumcarbonat-Rückstände werden abgesaugt, das Ethanol abgezogen. Der erhaltenen, rotbraunen Lösung fügt man Wasser zu. Nach 24 h im Kühlschrank bildet sich ein feiner, voluminöser Niederschlag, der aus Wasser/Aceton umkristallisiert wird. Man erhält glänzende, hellrosa Nadeln; Smp. 48 °C (Wasser/Ethanol); Ausbeute: 2,5 g (22% d. Th.).

Anal.: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (235,2): Ber.: C, 45,96; H, 5,14; N, 17,86%. Gef.: C, 45,94; H, 5,18; N, 17,66%. IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3550; 3300–3200; 3100; 2990; 2940; 2890; 1600; 1580; 1540; 1470; 1435; 1400; 1370; 1320; 1240; 1200–1100; 1000; 830. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,40 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,40 (s\*, breit, 1H); 3,80 (m, 4H); 6,60 (s, 1H) ppm. EI-MS (70 eV)

\*Abkürzungen: Bei <sup>1</sup>H-NMR: s\* = Singulett mit D<sub>2</sub>O austauschbar.

*m/z*: 236 (6%, M+H); 235 (50%, M<sup>+</sup>); 217 (3%, M-H<sub>2</sub>O); 216 (11%, M-H<sub>3</sub>O sowie M-F); 206 (3%, M-CHO); 205 (46%, M-CH<sub>2</sub>O); 204 (100%, M-CH<sub>2</sub>OH); 202 (5%, M-[CH<sub>3</sub>+H<sub>2</sub>O]); 184 (7%, 204-HF, m\* gef. 166, ber. 165,99); 163 (11%, 204-CH<sub>3</sub>CN); 162 (9%, M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO); 140 (4%, M-CF<sub>3</sub>CN); 96 (3%, CF<sub>3</sub>CNH<sup>+</sup>); 69 (10%, CF<sub>3</sub><sup>+</sup>); 67 (10%, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>); 58 (3%, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>); 56 (6%, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>); 54 (3%, C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>); 54 (3%, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CN<sup>+</sup>); 53 (3%, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 52 (3%, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>).

**2-[N-(2-Hydroxyethyl)-methylamino]-4-ethyl-6-trifluormethylpyrimidin (3b)**

Die Darstellung von **3b** erfolgt in inerter Atmosphäre (N<sub>2</sub>-Begasung). Man stellt zunächst eine Suspension aus Natriumcarbonat/Ethanol/Wasser 30:20:20 und 9,85 g (50 mmol) *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylguanidinsulfat (**1**) her, die tropfenweise mit 8,40 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (**2b**) versetzt und für 72 h bei 50 °C gerührt wird. Nach Entfernen des festen Rückstandes schüttelt man die resultierende Lösung mit Petrolether aus, engt ein und trennt über Kieselgel 60 mit Chloroform/Ethylacetat im Verhältnis 1:3. Nach vorsichtiger Aufarbeitung der Produktfraktion erhält man die farblose, ölige Reinsubstanz; Smp.: 11 °C; Ausbeute: 1,5 g (12% d. Th.).

Anal.: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (249,2): Ber.: C, 48,19; H, 5,66; N, 16,86%. Gef.: C, 48,15; H, 5,64; N, 16,63%. IR (NaCl) (cm<sup>-1</sup>): 3600–3200; 3010; 2960; 2890; 1590; 1570; 1540; 1470; 1430; 1260; 1150; 1000; 800. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (t, <sup>3</sup>J=6,8 Hz; 3H); 2,05 (s\*, breit, 1H); 2,50 (q, <sup>3</sup>J=6,8 Hz; 2H); 3,30 (s, 3H); 3,80 (m, 4H); 6,65 (s, 1H) ppm. EI-MS (70 eV) *m/z*: 249 (11%, M<sup>+</sup>); 230 (5%, M-F und M-H<sub>3</sub>O); 229 (2%, M-HF); 219 (17%, M-CH<sub>2</sub>O); 218 (100%, M-CH<sub>2</sub>OH); 216 (2%, M-[H<sub>2</sub>O+CH<sub>3</sub>]); 190 (3%, 218-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>); 176 (2%, M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO); 163 (2%, 218-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN, 190-HCN); 154 (2%, M-CF<sub>3</sub>CN); 107 (1%, 176-CF<sub>3</sub>); 69 (3%, CF<sub>3</sub><sup>+</sup>); 58 (2%, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>); 55 (2%, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>); 54 (2%, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>).

**2-[N-(2-Hydroxyethyl)-methylamino]-6-isopropyl-4-trifluormethylpyrimidin (3c)**

Unter Stickstoffbegasung werden 9,9 g (50 mmol) **1**, 9,1 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (**2c**) in einem Natriumcarbonat/Ethanol/Wasser-Medium (20:10:5) umgesetzt. Man rührt 17 h bei 50 °C und reinigt das resultierende, ölige Produkt mittels Flash-Chromatographie in einer mobilen Phase aus Chloroform/Ethylacetat 1:3. Das Eluat wird kurz mit Kieselgur aufgekocht, filtriert, vorsichtig eingeeengt und getrocknet. Das Produkt fällt als farbloses Öl an; Brechungsindex: [n]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4770; Ausbeute: 4,1 g (31% d. Th.).

Anal. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (263,2): Ber.: C, 50,18; H, 6,12; N, 15,96%. Gef.: C, 50,27; H, 6,12; N, 16,02%. IR (NaCl) (cm<sup>-1</sup>): 3600–3200; 3040; 2980; 2960; 2880; 1600; 1570; 1540; 1470; 1430; 1390; 1370; 1260; 1130; 985; 835. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,3 (d, <sup>3</sup>J=6,8 Hz, 6H); 2,9 (m, 1H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (s\*, breit, 1H); 3,8 (m, 4H); 6,6 (s, 1H) ppm. EI-MS (70 eV) *m/z*: 264 (2%, M+H), 263 (13%, M<sup>+</sup>), 245 (1%, M-H<sub>2</sub>O), 244 (7%, M-H<sub>3</sub>O)

und M-F), 233 (17%, M-CH<sub>2</sub>O), 232 (100%, M-CH<sub>2</sub>OH), 230 (2%, M-[H<sub>2</sub>O+CH<sub>3</sub>]), 219 (2%, M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O), 218 (4%, M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 190 (2%, M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO), 232-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, 69 (2%, CF<sub>3</sub><sup>+</sup> und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCN<sup>+</sup>), 56 (2%, C<sub>4</sub>H<sup>8+</sup>), 55 (3%, C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 53 (2%, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>).

### 2-[N-(2-Hydroxyethyl)-methylamino]-6-t-butyl-4-trifluormethylpyrimidin (3d)

Eine Suspension von 8,5 g (43 mmol) **1** und 8,4 g (43 mmol) 1,1,1-Trifluor-5-dimethyl-2,4-hexandion (**2d**) in Natriumcarbonat/Ethanol/Wasser (30:60:30) wird 48 h bei 100 °C gerührt. Die anorganischen Bestandteile werden abgesaugt, das Ethanol abdestilliert und der verbleibende Rückstand mittels MPLC durch Gradientenelution [Petrolether/Ethylacetat (19:1)-(1:1)] bei 20 bar aufgearbeitet. Es resultiert eine farblose, ölige Reinsubstanz, die im Vakuum getrocknet wird. Brechungsindex:  $[n]_D^{20} = 1,4720$ ; Ausbeute: 4,5 g (38% d. Th.).

Anal.: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (277,3): Ber.: C, 51,98; H, 6,54; N, 15,15%. Gef.: C, 51,68; H, 6,53; N, 14,91%. IR (NaCl) (cm<sup>-1</sup>): 3600-3200; 3030; 2980; 2940; 2920; 2880; 1475; 1435; 1370; 1260; 1230; 1190; 1260; 1010; 835. <sup>1</sup>H NMR (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,3 (s, 9H); 3,3 (s, 3H); 3,9 (m, 4H); 6,8 (s, 5H) ppm. EI-MS (70 eV) *m/z*: 278 (2%, M+H); 277 (14%, M<sup>+</sup>); 259 (1%, M-H<sub>2</sub>O); 258 (5%, M-H<sub>3</sub>O, M-F); 247 (23%, M-CH<sub>2</sub>O); 246 (100%, M-CH<sub>2</sub>OH); 244 (2%, M-[CH<sub>3</sub>+H<sub>2</sub>O]); 233 (2%, M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O); 232 (3%, M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O); 216 (11%, 246-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>); 204 (4%, M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO); 203 (2%, 259-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 190 (3%, 246-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 109 (2%, C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 83 (2%, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CN<sup>+</sup>); 74 (3%, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>); 69 (2%, CF<sub>3</sub><sup>+</sup>); 58 (11%, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>); 56 (4%, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>).

### Dank

Wir danken der Hoechst AG, Frankfurt/Main, für die Durchführung der pharmakologischen Testung, der SKW Trostberg für die Bereitstellung der Grundchemikalie sowie dem Fond der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Forschungsmitteln.

### Literatur

- 1 A. Burger, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 1991.
- 2 B. A. Chabner, *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1982, pp. 213-228.
- 3 H. Rieth, *Pharm. Unserer Zeit*, 9 (1980) 1.
- 4 A. Kreuzberger und M. Sellheim, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985) 203.
- 5 W. Benz, *Massenspektrometrie organischer Verbindungen*, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1969.
- 6 Q. N. Porter, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, 2nd edn., Wiley, New York, 1985.