

Alfred Kreuzberger (3) und Swanhild Leyke-Röhling

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland

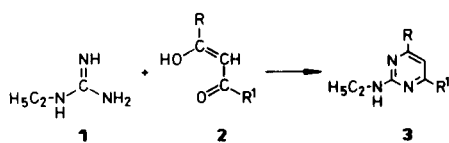
Eingegangen am 25. Januar 1978

Durch Fluoralkylgruppen substituierte 2-(Äthylamino)pyrimidine (3) können durch Umsetzung von Äthylguanidin (1) mit entsprechend substituierten β -Diketonen (2) erhalten werden. Innerhalb der Verbindungsklasse 3 finden sich Vertreter mit analgetischer, entzündungshemmender und antimykotischer Wirksamkeit.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1097 (1978)

Eine Reihe von analgetischen Wirkstoffen zeichnet sich durch die Präsenz sechsgliedriger Heterozyklen aus, wie das 6-Chlor-5-(dimethylamino)-2-phenyl-3-pyridazinon (4) oder verschiedene 5-Aminouracile (5). Innerhalb dieses Strukturtyps sind es wiederum bestimmte Alkylaminoverbindungen, die durch besondere analgetische Effekte hervorstechen, wie der Glafenin genannte *N*-(7-Chlor-4-chinoly)-anthranilsäure-2,3-dihydroxypropylester (6). Das Auftreten von Trifluormethylgruppen in analgetisch wirksamen Substanzen, wie (4-Trifluormethyl)-phenoxyäthylpiperazinen (7) oder der als Flufenaminsäure bekannten *N*-(3-Trifluormethylphenyl)anthranilsäure (8) inspirierte den Einbau von Fluoralkylgruppierungen in den zu entwickelnden Wirkstofftyp.

Diese Konzeption fand in Anlehnung an unsere Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen an Amidierungsgruppen (9-11) Verwirklichung durch Kondensation des Äthylguanidins (1) mit β -Diketonen (2). So erwies sich die Kondensation von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) in einem Gemisch von 15 prozentiger wässriger Kaliumcarbonatlösung/Äthanol/Äther (5:4:5) als durchführbar, während sich für die Kondensation von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (2b), 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (2c), 1,1,1-Trifluor-6-methyl-2,4-heptandion (2d), 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion (2e), 1,1,1-Trifluor-7-methyl-2,4-octandion (2f) und 1,1,1,2,2,3,3-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandion (2g) zwar das gleiche Gemisch, jedoch im Verhältnis 5:2:5, als günstigstes Reaktionsmedium herausstellte.



2, 3	R	R ¹
a	CF ₃	CH ₃
b	CF ₃	C ₂ H ₅
c	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
d	CF ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
e	CF ₃	C(CH ₃) ₃
f	CF ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
g	C ₃ F ₇	C(CH ₃) ₃

Analgetische Wirksamkeit des Verbindungstyps 3 liess sich im Hot-Plate-Test an der Maus nachweisen. So ergaben sich für 3a der Grenzwert 200 (12), für 3c derjenige von 150 und für 3f ein solcher von 110 mg./kg., vergleichbar mit dem entsprechenden Wert von 170 mg./kg. für Pyramidon. Im Peritonealschmerz-Test wurde an der Maus ED₅₀ für 3c bei 260, für 3f bei 80 mg./kg. (Pyramidon 160 mg./kg.) gefunden. Entzündungshemmende Wirksamkeit wurde mittels des Carrageenin-Ödems an der Ratte geprüft. Hierbei wurde bei einer Dosis von 160 mg./kg. mit 3c ein Schwellungsrückgang auf 47%, mit 3f ein solcher auf 37%, festgestellt (Pyramidon 52%).

Auffallend ist ferner der von bestimmten Vertretern der Substanzklasse 3 ausgeübte antimykotische Effekt. So entfaltet 3a Hemmwirkung gegen *Pythium ultimum*, *Septoria nodorum* und *Helminthosporium gramineum*, 3c gegen *Fusarium nivale*, *Corticium solani* und *Helminthosporium gramineum*, 3f gegen *Corticium solani*, *Fusarium nivale* und *Phoma betae*.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; sie wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt; die ¹H-NMR-Spektren mit den Geräten Varian A-60 A und T60 (TMS als innerer Standard); die Massenspektren durch das Gerät Varian-CH 7. Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 237 und 421 aufgenommen. Dunnschicht- oder Säulenchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen ausgeführt.

2-(Äthylamino)-4-trifluormethyl-6-methylpyrimidin (3a).

Zu einer Lösung von 8.7 g. (71 mmolen) 1 in 50 ml. 15 prozentigem wässrigem Kaliumcarbonat werden 15.4 g. (100 mmolen) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) und eine Mischung von Äther/Äthanol (50 + 40 ml.) gegeben. Das Gemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die organische Phase mit Äther extrahiert, das Extraktionsmittel abgezogen und der rote flüssige Rückstand i. Vak. destilliert. Bei 22°/0.01 Torr beginnen sich Kristalle in der Apparatur abzulagern, Ausbeute 7.6 g. (52.2%), Schmp. 44°, farblose, durchsichtige Plättchen; IR (Kaliumbromid): 3275 (NH), 2970, 2925 (CH₃, CH₂), 1590, 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1.23 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 2.41 (s; 3H, 6-CH₃), 3.49 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 5.5 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), \approx 5.3 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃),

6.67 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): $m/e = 205$ (66% M^+), 190 (100%, -CH₃, m^* ber. 176.1, m^* gef. 176), 186 (10%, -F, m^* ber. 168.76, m^* gef. 169), 177 (31%, -C₂H₄, m^* ber. 152.82, m^* gef. 152.8), 162 (11%, -N-C₂H₅).

Anal. Ber. für C₈H₁₀F₃N₃ (205.2): C, 46.83; H, 4.91; N, 20.48; Gef.: C, 45.74; H, 4.74; N, 20.15.

Pikrat von **3a**

Verbindung **3a** wird in wenig Äthanol gelöst und mit äthanolischer gesättigter Pikrinsäurelösung kurz aufgeköcht. Während des Abkühlens fallen zitronengelbe, rhombenförmige Stäbchen aus, die mehrmals mit Äther gewaschen werden, Schmp. 109°.

Anal. Ber. für C₈H₁₀F₃N₃·C₆H₃N₃O₇ (434.3): C, 38.72; H, 3.02; N, 19.35; Gef.: C, 38.87; H, 3.01; N, 19.42.

6-Äthyl-2-(äthylamino)-4-trifluormethylpyrimidin (**3b**)

In dem Gemisch von 15 prozentigem wässrigem Kaliumcarbonat, Äthanol, Äther (50 + 20 + 50 ml.) werden 6.15 g. (50 mmolen) **1** und 8.4 g. (50 mmolen) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (**2b**) durch 18 stündiges Rühren bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung und Isolierung der Base wird wie bei **3a** beschrieben durchgeführt, Ausbeute 2.7 g. (24.7%), Sdp. 0.025 54.5°, $n_D^{20} = 1.4703$, hellgelbe Flüssigkeit; IR (Chloroform): 3430 (NH), 2970 (CH₃, CH₂), 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1.23 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 1.26 (t; 3H, J = 7.5 Hz, 6-CH₂-CH₃), 2.67 (q; 2H, J = 7.5 Hz, 6-CH₂-CH₃), 3.49 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 6 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.34 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.69 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): $m/e = 219$ (36% M^+), 204 (100%, -CH₃, m^* ber. 190.03, m^* gef. 190), 200 (6%, -F), 191 (24%, -C₂H₄, m^* ber. 166.58, m^* gef. 166.4), 176 (7%, -N-C₂H₅).

Anal. Ber. für C₉H₁₂F₃N₃ (219.2): C, 49.31; H, 5.52; N, 19.17. Gef.: C, 49.07; H, 5.42; N, 19.33.

2-(Äthylamino)-4-trifluormethyl-6-isopropylpyrimidin (**3c**)

Achtzehn Stunden bei Raumtemperatur werden 6.15 g. (50 mmolen) **1** und 9.1 g. (50 mmolen) 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (**2c**) in dem bei **3b** angegebenen Gemisch gerührt. Die nach dem Ausschütteln mit Äther und Abdampfen übrigbleibende gelbe Flüssigkeit wird wie üblich i. Vak. destilliert, Ausbeute 5.8 g. (49.8%), Sdp. 0.01 69°, $n_D^{20} = 1.4662$; IR (Chloroform): 3430 (NH), 2960, 2925, 2870, (CH₃, CH₂, CH), 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1.22 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 1.26 (d; 2 mal 3H, J = 7 Hz, 6-CH(CH₃)₂), 2.82 (m; 1H, J = 7 Hz, 6-CH(CH₃)₂), 3.49 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 6 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.4 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.69 (s; 1H, 5-H), MS (70 eV): $m/e = 233$ (35% M^+), 232 (6%, -H), 218 (100%, -CH₃, m^* ber. 203.97, m^* gef. 204), 214 (9%, -F), 205 (20%, -C₂H₄, m^* ber. 180.36, m^* gef. 180.4), 190 (43%, -N-C₂H₅).

Anal. Ber. für C₁₀H₁₄F₃N₃ (233.2): C, 51.50; H, 6.05; N, 18.02. Gef.: C, 51.27; H, 6.32; N, 17.85.

2-(Äthylamino)-4-trifluormethyl-6-isobutylpyrimidin (**3d**)

Aus 6.15 g. (50 mmolen) **1** und 9.8 g. (50 mmolen) 1,1,1-Trifluor-6-methyl-2,4-heptandion (**2d**) in dem Gemisch von **3b** wird nach 24 stündiger Reaktionszeit die Base gewonnen, analog der

Vorschrift von **3a**, Ausbeute 5.1 g. (41.3%), Sdp. 0.01 68.5°, $n_D^{20} = 1.4678$, farblose Flüssigkeit; IR (Chloroform): 3430 (NH), 2955, 2865 (CH₃, CH₂, CH), 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 0.94 (d; 2 mal 3H, J = 6 Hz, 6-CH₂-CH(CH₃)₂), 1.23 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 2.23 (m; 1H, 6-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.52 (d; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂-CH(CH₃)₂), 3.48 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 5.5 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.34 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.61 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): $m/e = 247$ (12% M^+), 246 (8%, -H), 232 (35%, -CH₃, m^* ber. 217.91, m^* gef. 218), 228 (5%, -F), 205 (100%, -C₃H₆, m^* ber. 170.14, m^* gef. 170), 204 (18%, -N-C₂H₅), 190 (14%, -C₃H₆, -CH₃, m^* ber. 176.1, m^* gef. 176), 177 (23%, -C₃H₆, -C₂H₄, m^* ber. 152.82, m^* gef. 152.6).

Anal. Ber. für C₁₁H₁₆F₃N₃ (247.3): C, 53.43; H, 6.52; N, 16.99. Gef.: C, 52.78; H, 6.46; N, 16.76.

Perchlorat von **3d**

Verbindung **3d** wird in Äther gelöst und mit 70 prozentiger Perchlorsäure versetzt. Spontan kristallisieren farblose, matte Plättchen aus, Schmp. 132.5°.

Anal. Ber. für C₁₁H₁₆F₃N₃·HClO₄ (347.7): C, 38.00; H, 4.93; N, 12.08. Gef.: C, 37.86; H, 4.89; N, 12.22.

2-(Äthylamino)-4-trifluormethyl-6-tert-butylpyrimidin (**3e**)

Nach Zutropfen von 9.8 g. (50 mmolen) 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion (**2e**) in eine Lösung von 6.15 g. (50 mmolen) **1** und dem Gemisch von **3b** wird 24 Stunden gerührt und entsprechend aufgearbeitet, Ausbeute 5.2 g. (42.1%), Sdp. 0.025 78°, $n_D^{20} = 1.4660$, farblose Flüssigkeit; IR (Chloroform): 3435 (NH), 2960 (CH₃, CH₂), 1575 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1.23 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 1.3 (s; 3 mal 3H, 6-C(CH₃)₃), 3.49 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 6 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.43 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.83 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): $m/e = 247$ (36% M^+), 246 (16%, -H), 232 (100%, -CH₃, m^* ber. 217.91, m^* gef. 218), 228 (7%, -F), 204 (34%, -N-C₂H₅).

Anal. Ber. für C₁₁H₁₆F₃N₃ (247.3): C, 53.43; H, 6.52; N, 16.99. Gef.: C, 53.27; H, 6.50; N, 16.89.

2-(Äthylamino)-4-trifluormethyl-6-isopentylpyrimidin (**3f**)

In dem Gemisch von **3b** kondensieren 6.15 g. (50 mmolen) **1** mit 10.5 g. (50 mmolen) 1,1,1-Trifluor-7-methyl-2,4-octandion (**2f**) nach 21 stündigem Rühren bei Raumtemperatur. Nach dem üblichen Bearbeitungsverfahren wird eine gelblich schimmernde Flüssigkeit erhalten, Ausbeute 8.2 g. (62.8%), Sdp. 0.6 99°, $n_D^{20} = 1.4687$; IR (Chloroform): 3430 (NH), 2950, 2865 (CH₃, CH₂, CH), 1570 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 0.94 (d; 2 mal 3H, J = 5.5 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 1.21 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 1.59 (m; 3H, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.64 (t; 2H, J = 7 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 3.48 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 5.5 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.41 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.64 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): $m/e = 261$ (1% M^+), 260 (3%, -H), 246 (15%, -CH₃), 242 (1%, -F), 218 (14%, -N-C₂H₅), 205 (100%, -C₄H₆, m^* ber. 161.02, m^*

gef. 161), 177 (25%, - C₄H₆, - C₂H₄, m* ber. 152.82, m* gef. 152.6).

Anal. Ber. für C₁₂H₁₈F₃N₃ (261.3): C, 55.16; H, 6.94; N, 16.08. Gef.: C, 55.32; H, 6.81; N, 15.84.

2-(Äthylamino)-4-heptafluorpropyl-6-*tert*-butylpyrimidin (3g).

Unter 49 stündigem Rühren wird aus 3.05 g. (25 mmolen) **1** und 7.4 g. (25 mmolen) 1,1,1,2,2,3,3-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandion (**2g**) im Gemisch von **3b** die Base gewonnen, Ausbeute 2.3 g. (26.5%), Sdp. 0.01 62°, $n_D^{20} = 1.4297$, farblose Flüssigkeit; IR (Chloroform): 3430 (NH), 2960 (CH₃, CH₂), 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1.23 (t; 3H, J = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), 1.29 (s; 3 mal 3H, 6-C(CH₃)₃), 3.48 (dq; 2H, J_{CH₂-NH} = 5.5 Hz, verschwindet nach Zugabe von Deuterium-oxid, J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, 2-NH-CH₂-CH₃), ≈ 5.21 (tauscht mit Deuterium-oxid aus) (s; 1H, 2-NH-CH₂-CH₃), 6.82 (s; 1H, 5-H); MS (70 eV): m/e = 347 (41% M⁺), 346 (14%, - H), 332 (100%, -CH₃, m* ber. 317.65, m* gef. 317.5), 328 (7%, - F), 304 (33%, -N-C₂H₅).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₆F₇N₃ (347.3): C, 44.96; H, 4.64; N, 12.10. Gef.: C, 44.73; H, 4.67; N, 11.87.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchung durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) VII: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm.*

(Weinheim, Germany), 311, 459 (1978).

(2) Herrn Prof. Dr. C. H. Brieskorn, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

(3) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 37. Internationalen Kongress der Pharmazeutischen Wissenschaften der Fédération Internationale Pharmaceutique, Den Haag/Neiderlande, September 1977.

(4) K. Meier, B. H. Ringier und J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, 37, 523 (1954).

(5) K. Ogiu, H. Fujimura, S. Senda und A. Suzuki, Japan, Pat. 5574 (29. Juni 1959); *Chem. Abstr.*, 54, 14279e (1960).

(6) M. Peterfalvi, D. Branceni, G. Azadian-Boulanger, L. Chiffot und R. Jequier, *Med. Pharmacol. Exp.*, 15, 254 (1966).

(7) Kali-Chemie A.-G. (Erf. H. Zeugner, W. Milkowski, R. Budden, E. Borowski und W. Stuehmer), D.O.S. 2434465 (18. Juli 1974); *Chem. Abstr.*, 84, 150663s (1976).

(8) C. V. Winder, J. Wax, B. Serrano, E. M. Jones und M. L. McPhee, *Arthritis Rheum.*, 6, 36 (1963).

(9) A. Kreutzberger, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 6019 (1959).

(10) A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 304, 674 (1971).

(11) A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arzneim.-Forsch.*, 25, 709 (1975).

(12) A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *ibid.*, (im Druck).

English Summary.

2-Ethylaminopyrimidines (**3**) substituted by fluoroalkyl groups may be obtained through the reaction of ethylguanidine (**1**) with appropriately substituted β-diketones (**2**). Within compound class **3**, representatives occur exhibiting analgesic, antiinflammatory, and antifungal activity.