

# (Pyrimidin-5-yl)-2-propionsäuren als potentielle Antiphlogistica und periphere Analgetica

Vratislav Kvita<sup>a)</sup>\* und Alfred Schweizer<sup>b)</sup>

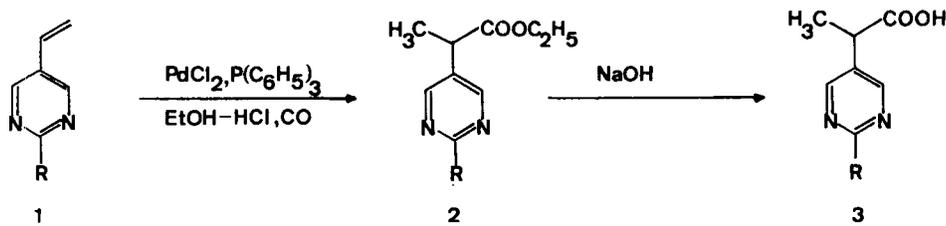
Zentrale Forschungslaboratorien<sup>a)</sup> und biologische Forschungslaboratorien der Pharmadivision<sup>b)</sup> der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel.

Eingegangen 7. Juli 1988

Es wurde aus entsprechenden 5-Vinylpyrimidinen 1a-f eine Reihe von (Pyrimidin-5-yl)-2-propionsäuren 3a-f synthetisiert, potentielle Antiphlogistica und Analgetica wurden getestet: Nur bei drei dieser Verbindungen konnten mittlere bis schwache antientzündliche und analgetische Aktivitäten festgestellt werden.

## (Pyrimidin-5-yl)-2-propionic Acids as Potential Antiphlogistics and Peripheral Analgesics

The (pyrimidin-5-yl)-2-propionic acids 3a-f have been synthesized starting from the corresponding 5-vinylpyrimidins 1a-f. They were tested for antiphlogistic and analgesic activity. Only three of these compounds showed a moderate antiinflammatory and analgesic activity.



- a R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 b R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 c R = 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 d R = 1-Naphthyl  
 e R = 4-(n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 f R = -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Zur Gruppe der heute am häufigsten verwendeten Antiphlogistica gehören neben den Oxicamen die Essigsäure- und Propionsäure-Derivate<sup>1)</sup>. Die Essigsäurederivate sind überwiegend substituierte Heterocyclen, wie z.B. Indole (Indomethacin), Pyrrole (Tolmectin) und Pyrazole (Lonazolac). Die Propionsäurederivate sind meistens aromatische, von einem substituierten Benzolring abgeleitete Strukturen.

Angesichts dieser relativ scharfen Aufteilung der Präparate hat uns die Frage interessiert, wie sich die Wirkung beeinflussen läßt, wenn die strukturellen Merkmale beider Gruppen in einem Molekül verbunden sind. Zu diesem Zweck haben wir eine Reihe von Pyrimidinen synthetisiert, die in 2-Stellung einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen bzw. aliphatischen Rest tragen und in der 5-Stellung mit einem Propionsäurerest versehen sind.

Als Edukte haben wir eine Reihe von bereits früher von uns hergestellten Vinylpyrimidinen verwendet<sup>2)</sup>. Diese lassen sich in einer durch PdCl<sub>2</sub> und P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> katalysierten Reaktion in 10proz. HCl und unter Druck von 300 bar CO in die gewünschten Ester überführen<sup>2)</sup>, die zum Schluß verseift werden.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 2-(2'-substituierten Pyrimidin-5-yl)propionsäureethylester

0.1 mol 5-Vinyl pyrimidin 1a-f werden in 800 ml 10proz. aethanolischer HCl gelöst, mit 1g PdCl<sub>2</sub> und 3g P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> versetzt und bei 90 °C und 300 bar CO in einem Autoklaven 2.5 h gerührt. Die Lösung wird dann vom Katalysator über "Hyflo" abfiltriert und mit 200g festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

**2a:** Der Destillationsrückstand wird mit Petrolether (4 mal 200 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 25.6g (100%) (Öl).-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 1.15 (t, 3H, J=7Hz), 1.50 (d, 3H, J=7Hz), 3.34 (q, 1H, J=7Hz), 3.76 (q, 2H, J=7Hz), 7.30-8.65 (m, 5H), 8.75 (s, 2H).- C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (256.2) Ber. C 70.3 H 6.29 N 10.9 Gef. C 70.6 H 6.50 N 10.7.

**2b:** Der Destillationsrückstand wird mit 5 mal 100 ml Dioxan heiß extrahiert. Die vereinten Extrakte werden zu Trockene eingedampft. Der Destillationsrest wird über 600g Silikagel (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>) chromatographiert und das Lösungsmittel eingedampft: 17.57g (60.5%) (Öl).-<sup>1</sup>H-NMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=1.26 (t, 3H, J=7Hz), 1.62 (d, 3H, J=7Hz), 3.77 (q, 1H, J=7Hz), 4.17 (q, 2H, J=7Hz), 7.2-7.8 (m, 4H), 8.82 (s, 2H).-C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (255.2).

**2c:** Der Destillationsrückstand wird mit 5 mal 300 ml Petrolether extrahiert. Die vereinten Extrakte werden eingedampft: 22.71g (70%). **2c** wurde direkt zur Säure **3c** verseift.

**2d:** Der Destillationsrückstand wird über 380 g Silikagel (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>) chromatographiert. Nach dem Einengen der Lösung bleiben 18.05g (59%) des Esters als Rückstand, der direkt zur Säure **3d** verseift wird.

**2e:** Der Destillationsrückstand wird über 1200 g Silikagel (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>) chromatographiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden 24.6 g (64.3%) des Esters erhalten.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=0.7-2 (m, 17H), 1.25 (t, 3H, J=7Hz), 1.56 (d, 3H, J=7Hz), 3.69 (q, 1H, J=7Hz), 4.15 (q, 2H, J=7Hz), 7.97 (d, 2H, J=8Hz), 8.36 (d, 2H, J=8Hz), 8.66 (s, 2H).-C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>H<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (384.5) Ber. C 71.8 H 8.39 N 7.3 Gef. C 71.9 H 8.46 N 7.3.

**2f:** Der Destillationsrückstand wird über 800 g Silikagel chromatographiert (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>). Die eingengte CHCl<sub>3</sub> Lösung gibt 13.82g (58.6%) des Esters.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 0.97 (d, 6H, J=7Hz), 1.24 (t, 3H, J=7Hz), 1.56 (d, 3H, J=7Hz), 2.26 ("sept.", 1H, J=7Hz), 2.82 (d, 2H, J=7Hz), 3.70 (q, 1H, J=7Hz), 4.17 (q, 2H, J=7Hz) wegen des chiralen Zentrums sind die Protonen der Ester-CH<sub>2</sub>-Gruppe anisochron (Δδ=0.02 ppm), 8.62(s,2H).- C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (236.3) Ber. C 66.1 H 8.53 N 11.9 Gef. C 66.3 H 8.53 N 11.5.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 2-(2'-substituierten Pyrimidin-5-yl)propionsäuren

0.1 mol Ester **2a-f** wird 5 h mit 0.2 mol NaOH in 180 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml EtOH erhitzt, die entstandene Lösung über "Hyflo" filtriert und anschließend zu Trockene eingedampft.

**3a:** Der Rückstand wird in 200 ml Dioxan gelöst. Das nach der Abkühlung der Lösung ausgefallene Salz wird abgesaugt und in 140 ml Wasser gelöst. Dann wird mit konz. HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus 200 ml H<sub>2</sub>O-120 ml MeOH umkristallisiert: 11.37g (50%), Schmp. 134 °C.-<sup>1</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm)=1.56 (d, 3H, J=7Hz), 3.88 (q, 1H, J=7Hz), 7.45-8.55 (m, 5H), 8.86 (s, 2H).- C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (228.2) Ber. C 68.4 H 5.33 N 12.5 Gef. C 68.4 H 5.30 N 12.3.

**3b:** Der Rückstand wird in 200 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen und 2 mal mit 50 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert. Das Produkt, welches sich kristallin ausscheidet, wird abgesaugt und getrocknet. Aus den Mutterlaugen kann durch Etherextraktion ein weiterer Anteil **3b** gewonnen werden. Nach Umkristallisieren aus MeOH-H<sub>2</sub>O 1:1 19.65g (75%), Schmp. 139-140 °C.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=1.52 (d, 3H, J=7Hz), 3.92 (q, 1H, J=7Hz), 7.43-7.78 (m, 4H), 8.92 (s, 2H).-C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(262.6) Ber. C 59.4 H 4.22 Cl 13.5 N 10.6 Gef. C 59.4 H 4.30 Cl 13.4 N 10.3.

**3c:** Der Rückstand wird aus 1500 ml Dioxan umkristallisiert. Das erhaltene Na-Salz wird in 150 ml Wasser gelöst, mit konz. HCl angesäuert und die Lösung zu Trockene i. Vak. der Wasserstrahlpumpe eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert aus H<sub>2</sub>O-MeOH 5:1: 21.59 g (73%), Schmp. 123-4 °C.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=1.66 (d, 3H, J=7Hz), 3.85 (q, 1H, J=7Hz), 7.62 (dd, 1H, J=7Hz), 7.75 (d, 1H, 7Hz), 8.62 (d, 1H, J=7Hz), 8.72 (s, 1H), 8.84 (s, 2H).-C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (296.2) Ber. C 56.8 H 3.74 N 9.5 F 19.2 Gef. C 56.9 H 3.96 N 9.5 F 19.2.

**3d:** Der Rückstand wird in 400 ml Wasser aufgenommen und mit 2 mal 100 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird i. Wasserstrahlvak. von Etherresten befreit und mit konz. HCl angesäuert. Die ausgeschiedene Säure wird mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert und das Lösungsmittel eingedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisiert aus Cyclohexan: 15.3g (50%), Schmp. 134-135 °C.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=1.6 (d, 3H, J=7Hz), 3.76 (q, 1H, J=7Hz), 7.3-8.6 (m, 7H), 8.92 (s, 2H).-C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (278.3) Ber. C 73.4 H 5.07 N 10.1 Gef. C 73.6 H 4.88 N 9.8.

**3e:** Der Rückstand wird in 1200 ml Dioxan gelöst und heiß filtriert. Das nach der Abkühlung auskristallisierte Na-Salz wird abgesaugt, in 300 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und getrocknet: 27.4g (77%), Schmp. 106-107 °C.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=0.89 (t, 3H, J=7Hz), 1.17-1.54 (m, 10H), 1.62 (d, 3H, J=7Hz), 1.81 (quint., 2H, J=7Hz), 3.78 (q, 1H, J=7Hz), 4.02 (t, 2H, J=7Hz), 6.97 (d, 2H, J=7Hz), 8.33 (d, 2H, J=7Hz), 8.77 (s, 2H).-C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (356.3) Ber. C 70.8 H 7.92 N 7.9 Gef. C 70.8 H 8.14 N 7.8.

**3f:** Der Rückstand wird in 150 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit Ether (2 mal 50 ml) extrahiert. Nach vollständiger Entfernung der Etherreste i. Vak. wird die wäßrige Phase mit konz. HCl angesäuert und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die CHCl<sub>3</sub>-Extrakte werden eingengt, der Rückstand wird aus MeOH-H<sub>2</sub>O 1:1 umkristallisiert: 12.75g (61.3%), Schmp. 93-94 °C.-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=0.86 (d, 6H, J=7Hz), 1.57 (d, 3H, J=7Hz), 2.13 ("sept.", 1H, J=7Hz), 2.76 (d, 2H, J=7Hz), 3.74 (q, 1H, J=7Hz), 8.74 (s, 2H).- C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (208.3) Ber. C 63.4 H 7.74 N 13.5 Gef. C 63.6 H 7.74 N 13.4.

#### Pharmakologie

Die Säuren **3a-f** wurden im Carrageenin-Pfotenodem Test an der Ratte<sup>4)</sup> auf antientzündliche Wirkung und im Phenyl-p-Benzochinon induzierten Writhing Test an der Maus<sup>5,6)</sup> auf analgetische Wirkung nach oraler Gabe geprüft. Von den Säuren **3a-e** wurde die Hemmung der Prostaglandin-Synthetase *in vitro*<sup>7)</sup> getestet. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, zeigte lediglich **3a** eine mittlere Aktivität in allen 3 Tests. Diese Verbindung hemmte

- die Carrageenin-induzierte Pfotenschwellung an der Ratte zu 40% mit einer Dosis von 5 mg/kg p.o. (ED<sub>40</sub>),
- das Benzochinon-induzierte Writhing Syndrom an der Maus zu 50% mit einer Dosis von 10 mg/kg (ED<sub>50</sub>),
- die Prostaglandin-Synthetase zu 50% bei einer Konzentration von 350 μM/L (IC<sub>50</sub>).

Tabelle 1

Verbindung	Carrageenin Oedem ED <sub>40</sub> [mg/kg p.o.]	Benzochinon Writhing ED <sub>50</sub> [mg/kg p.o.]	Prostaglandin Synthetase IC <sub>50</sub> [μM]
<b>3</b>			
<b>a</b>	5	10	350
<b>b</b>	60	40	260
<b>c</b>	30	60	950
<b>d</b>	70	100	1800
<b>e</b>	inaktiv (60)	inaktiv (100)	inaktiv (3000)
<b>f</b>	inaktiv (200)	inaktiv (200)	-

#### Literatur

- R. J. Flower, S. Moncada und J. R. Vane, Drug Therapy of Inflammation, in The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6. Auflage, S. 682-782, Herausgeber A. Goodman Gilman, L.S. Goodman und A. Gilman, Macmillan Publishing, New York 1980.
- V. Kvita, Synthesis 1986, 786.
- K. Bittler, N. v. Kutepow, D. Neubauer und H. Reis, Angew. Chem. 80, 352 (1968).- Y. Sugi, K. Bando und S. Shin, Chemistry and Ind. 1975, 397.
- C. A. Winter, E. A. Risley und G. W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962).
- L. C. Hendershot und J. Forsaith, J. Pharm. Exp. Ther. 125, 237 (1959).
- A. Schweizer, R. Brom und H. Scherrer, Agents Actions 23, 29 (1988).
- H. L. White und A. T. Glassman, Prostaglandins 7, 123 (1974).

[Ph536]