



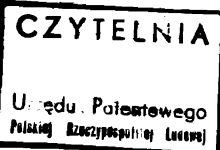
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.09.74 (P. 195309)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979



Int. Cl.² C07D 239/48

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann — La Roche and Co. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych beznylopirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzylopirymidyn o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 niezależnie od siebie oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, grupy alkoksylowe o 1—3 atomach węgla, rodniki alkenylowe o 2—3 atomach węgla lub grupy alkenyloksylowe o 2—3 atomach węgla, Z oznacza grupę $-N_3$ lub $-N=N-N(R^4)_2$, a R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2—3 atomach węgla, oraz soli tych związków.

Rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe, rodniki alkenylowe i grupy alkenyloksylowe mogą być proste lub rozgałęzione. Przykładami takich grup są rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, grupa metoksylova, etoksylova, propoksylova i izopropoksylova; rodnik winylowy, allylowy, grupa winyloksylova i allyloksylova.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są związki, w których R^1 i R^2 oznaczają grupy alkoksylowe o 1—3 atomach węgla, zwłaszcza grupy metoksylova lub etoksylova.

Według wynalazku związki o wzorze 1 oraz ich sole otrzymuje się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają znacznie wyżej podane, dwuazuje się i następnie poddaje reakcji z NaN_3 lub z aminą o wzorze $NH(R^4)_2$ i tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

Dwuazowanie można prowadzić w znany spo-

2

sób za pomocą kwasu azotawego względnie azotynu i kwasu. Jako rozpuszczalnik dla tej reakcji wchodzi w rachubę wodny roztwór kwasu solnego. Tak otrzymaną sól dwuazoniową poddaje się w drugim etapie, korzystnie bez wyodrębniania, reakcji z azydkiem sodu (celem wytworzenia związków, w których $Z=N_3$) lub z aminą $NH(R^4)_2$ (celem wytworzenia związków, w których $Z=-N=N-N(R^4)_2$).

Sole addycyjne z kwasami nowych związków, zwłaszcza sole stosowane w preparatach farmaceutycznych wytwarza się przy użyciu kwasów stosowanych zwykle do tego celu, takich jak kwasy nieorganiczne, na przykład kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy itd., lub kwasy organiczne, na przykład kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas winowy, kwas metanosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy itd.

Związki o wzorze 1 i ich sole wykazują działanie przeciwbakteryjne. Hamują one (bakteryjną) reduktazę dwuwodorofolianów i potęgują działanie przeciwbakteryjne sulfonamidów, jak np. sulfonksazolu, sulfadimetoksyny, sulfametoksazolu, 4-sulfanilamido-3,6-dwumetoksylopirymidyny, 2-sulfaniloamido-4,5-dwumetylopirymidyny lub sulfachinoksaliny, sulfadiazyny, sulfamonometoksyny, 2-sulfanilamido-4,5-dwumetyloizoksazolu i innych inhibitorów enzymów, które uczestniczą przy biosyn-

tezie kwasu foliowego, jak np. pochodne pterydyny.

Mieszaniny jednego lub więcej związków o wzorze 1 z sulfonamidami stosowane są w medycynie doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Stosunek ilości związku o wzorze 1 do sulfonamidu może się zmieniać w szerokim zakresie, wynosi on np. 1:40 części wagowych do 5:1 części wagowych, korzystnie 1:1 do 1:5. I tak można np. otrzymać tabletkę zawierającą 80 mg związku o wzorze 1 i 400 mg sulfametoksazolu, tabletkę dziecięcą zawierającą 20 mg związku o wzorze 1 i 100 mg sulfametoksazolu; syrop (pro 5 ml) zawierający 40 mg związku o wzorze 1 i 200 mg sulfametoksazolu.

Związki o wzorze 1 wyróżniają się silnym działaniem przeciwbakteryjnym względnie wybitnym efektem synergetycznym w kombinacji z sulfonamidami oraz dobrą przyswajalnością.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1 wykazują o wiele korzystniejsze działanie farmakologiczne niż znane związki o zbliżonej budowie i analogicznym kierunku działania.

W poniższej tablicy zebrane są wyniki testu porównawczego dla trzech związków otrzymywanych sposobem według wynalazku w porównaniu z 2,4-dwuamino-5-(3,5-dwumetoksybenzylo)-pirymidyną (związek A), która jest znanymi związkiem o zbliżonej budowie, lecz nie zawiera w położeniu 4 pierścienia fenyłowego podstawnika azotowego. Parametrem porównawczym jest masa (podana w molach) powodująca 50% hamowanie reduktazy kwasu dwuwodorofoliowego u *Escherichia coli*. Test enzymowy prowadzono według Burchalla i Hitchingsa, Mol. Pharmacol. 1, 126-136 (1965). Wartość IC_{50} trzech testowanych związków jest mniejsza, niż wartość ta dla związku porównawczego, co oznacza, że związki te wykazują większą aktywność przeciwko *E.coli*.

Tablica

Hamowanie reduktazy kwasu dwuwodorofoliowego u *E. coli*

Związek o wzorze				$IC_{50}(M)$
Nr	R^1	R^2	Z	
A	OCH_3	OCH_3	H	6×10^{-8}
1	OCH_3	OCH_3	$-N_3$	2×10^{-8}
2	OCH_3	OCH_3	$-N=N-$ $-N(CH_3)_2$	$3,6 \times 10^{-8}$
3	OCH_3	OCH_3	$-N=N-$ $-N(C_2H_5)_2$	5×10^{-8}

Poniższe przykłady wyjaśniają wynalazek. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza. DMSO oznacza sulfotlenek dwumetylowy, THF oznacza czterowodorofuran.

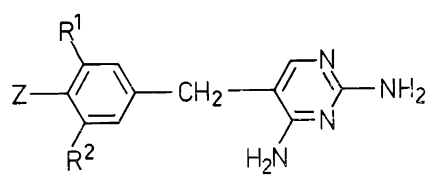
Przykład I. Roztwór 7 g dwuchlorowodoru 2,4-dwuamino-5-(4-amino-3,5-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny w 60 ml 1n kwasu solnego i 40 ml wody zadaje się, mieszając i chłodząc lodem, w ciągu 5 minut 1,52 g azotynu sodu w 10 ml wody. Po 30 minutach mieszania w temperaturze $0^\circ C$ dodaje się roztwór 1,43 g azydku sodu w 20 ml wody. Roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze $0^\circ C$, po czym zadaje sodą do odczynu alkalicznego. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze $0^\circ C$ odsąca się wytrąconą 2,4-dwuamino-5-(4-azydo-3,5-dwumetoksybenzylo)pirymidynę, przemycia wodą i przekrystalizowuje z metanolem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia $152^\circ C$ (z rozkładem).

Przykład II. Roztwór 7 g dwuchlorowodoru 2,4-dwuamino-5-(4-amino-3,5-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny w 60 ml 1n kwasu solnego i 40 ml wody zadaje się, mieszając i chłodząc lodem, w ciągu 5 minut w roztworze 1,52 g azotynu sodu w 10 ml wody. Roztwór miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze $0^\circ C$, po czym dodaje 14,6 g dwuetyloaminy. Po 2 godzinach mieszania z chłodzeniem lodem odsąca się wytrąconą 2,4-dwuamino-5-[4-(3,5-dwumetylo-1-triazeno)-3,5-dwumetoksybenzylo]-pirymidynę, przemycia wodą i przekrystalizowuje z metanolem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia $196-197^\circ C$ (z rozkładem).

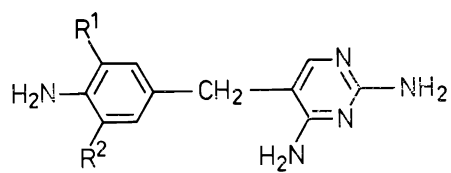
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzylopirymidyn o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 niezależnie od siebie oznaczają rodniki alkilowe o 1-3 atomach węgla, grupy alkoksylowe o 1-3 atomach węgla, rodniki alkenylowe o 2-3 atomach węgla lub grupy alkenyloksylowe o 3 atomach węgla, Z oznacza grupę $-N_3$ a R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1-3 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2-3 atomach węgla, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się dwuazowaniu, a następnie poddaje reakcji z NaN_3 i tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób wytwarzania nowych benzylopirymidyn o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 niezależnie od siebie oznaczają rodniki alkilowe o 1-3 atomach węgla, grupy alkoksylowe o 1-3 atomach węgla, rodniki alkenylowe o 2-3 atomach węgla lub grupy alkenyloksylowe o 2-3 atomach węgla, Z oznacza grupę $-N=N-N(R^4)_2$, a R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1-3 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2-3 atomach węgla, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się dwuazowaniu, a następnie poddaje się reakcji z aminą o wzorze $NH(R^4)_2$ i tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.



WZOR 1



WZOR 2