



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244446

(11) (83)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 401/12

(22) Přihlášeno 19 07 84

(21) PV 5571-84)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 07 83
(8319874) Velká Británie

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu

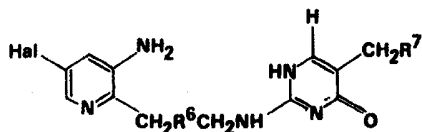
SACH GEORGE SIDNEY, WELWYN (Velká Británie)

(73) Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby pyrimidonových derivátů

Způsob výroby pyrimidonových derivátů
obecného vzorce II



(II)

ve kterém

Hal znamená atom halogenu,

R⁶ znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

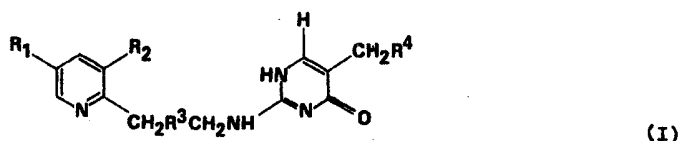
R⁷ představuje 6-methyl-3-pyridylovou skupinu nebo N-oxo-4-pyridylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.
Vyráběné sloučeniny jsou užitečné jako H₁-antagonisty histaminu.

Vynález se týká určitých pyrimidonových derivátů, způsobu jejich výroby, prostředků obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití jako H_1 -antagonistů histaminu.

Histamin, což je fyziologicky účinná látka endogenního původu u savců, projevuje svůj účinek interakcí s určitými místy nazývanými receptory. Jeden typ těchto receptorů je znám pod označením H_1 -receptory histaminu [viz Ash a Achild, Brit. J. Pharmac. 1966, 27, 427] a účinky histaminu zprostředkované těmito receptory jsou inhibovány léčivými, která se běžně označují jako "antihistaminika" (H_1 -antagonisty histaminu) a jejichž obecným příkladem je mepyramin. Druhým typem receptorů histaminu jsou H_2 -receptory (viz Black a spol., Nature 1972, 236, 385). Účinky histaminu na tyto receptory nejsou inhibovány mepyraminem, ale jsou inhibovány burimamidem. Sloučeniny inhibující účinky histaminu na H_2 -receptory histaminu se nazývají H_2 -receptory histaminu se nazývají H_2 -antagonisty histaminu

V evropské přihlášce vynálezu č. 0068833, zveřejněné 5. ledna 1983, jsou popsány sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená atom halogenu nebo nitroksupinu,
- R_2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^3 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a
- R^4 představuje 3-pyridylovou skupinu, N-oxo-3-pyridylovou skupinu, 6-methyl-3-pyridylovou skupinu, N-oxo-6-methyl-3-pyridylovou skupinu, 6-hydroxymethyl-3-pyridylovou skupinu, 4,6-dimethyl-3-pyridylovou skupinu, N-oxo-4,6-dimethyl-3-pyridylovou skupinu, 6-hydroxymethyl-4-methyl-3-pyridylovou skupinu, 5,6-dimethyl-3-pyridylovou skupinu, N-oxo-5,6-dimethyl-3-pyridylovou skupinu, 6-hydroxymethyl-5-methyl-3-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu nebo N-oxo-4-pyridylovou skupinu,

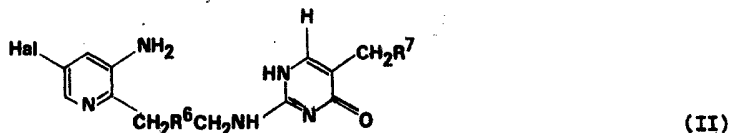
a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Tyto sloučeniny jsou užitečné jako H_1 -antagonisty histaminu.

Náhrada alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 3 2-pyridylového zbytku aminoskupinou zvyšuje účinnost těchto sloučenin jako H_1 -antagonistů histaminu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné jako H_1 -antagonisty histaminu, což znamená, že je lze používat k léčbě různých chorob, jako je například bronchiální astma rýma, senná rýma a alergický ekzém, jejichž symptomy jsou zprostředkovány působením histaminu na H_1 -receptory.

V souhlase s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

Hal znamená atom halogenu,

R⁶ znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R⁷ představuje 6-methyl-3-pyridylovou skupinu nebo N-oxo-4-pyridylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Hal představuje například chlor, brom nebo jod, s výhodou brom.

Symbol -R⁶- může znamenat například methylenovou skupinu, 1,2-ethandylovou skupinu nebo 1,3-propandylovou skupinu.

R⁶ znamená s výhodou 1,2-ekhandylovou skupinu.

Symbol R⁷ představuje s výhodou 6-methyl-3-pyridylovou skupinu.

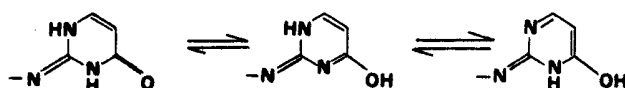
Jako příklady sloučenin spadajících do rozsahu vynálezu se uvádějí:

2-(4-/5-brom-3-aminopyrid-2-yl/butylamino)-5-/6-methylpyrid-3-ylmethyl/-4-pyrimiden,

2-(4-/5-brom-3-aminopyrid-2-yl/butylamino)-5-/N-oxopyrid-4-pyrimidon

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

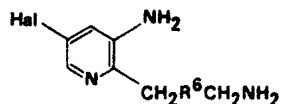
Sloučeniny obecného vzorce II jsou znázorněny a popisovány jako 4-pyrimidony, které existují v rovnováze s odpovídajícími tautomerními 6-ony. Zmíněné sloučeniny rovněž v menším rozsahu existují jako tautomerní hydroxyderiváty a pyrimidinový kruh může rovněž existovat v následujících tautomerních formách:



Je třeba zdůraznit, že všechny tyto tautomerní formy spadají do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce II tvoří farmaceuticky upotřebitelné soli s farmaceuticky upotřebitelnými solitvorními kyselinami. Jako příklady těchto kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina lamleinová, kyselina mléčná, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina 4-toluensulfonová, kyselina ethandisulfonová a kyselina ethansulfonová a kyselina kafrsulfonová.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce II a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce III

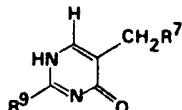


(III)

ve kterém

Hal a R⁶ mají význam jako v obecném vzorci II,

nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^7 má význam jako v obecném vzorci II a

R^9 představuje skupinu vyměnitelnou za aminový zbytek,

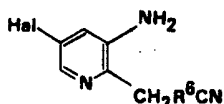
a vzniklá sloučenina obecného vzorce II se popřípadě převede na farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin obecného vzorce II je možno připravovat standardními metodami, například reakcí roztoku sloučeniny obecného vzorce II s roztokem kyseliny.

Jako příklady zbytků ve významu symbolu R^9 se uvádějí alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylthioskupina), benzylthioskupina, chlor, brom a nitroaminoskupina. S výhodou znamená R^9 nitroaminoskupinu.

Shora uvedená reakce se může provádět při zvýšené teplotě v nepřítomnosti rozpouštědla, například při teplotě od 80 do 170 °C, s výhodou od 120 do 140 °C, nebo rozpouštědlo při zvýšené teplotě, například za varu směsi pod zpětným chladičem. Volbu rozpouštědla ovlivňuje rozpustnost reakčních složek a charakter zbytku ve významu symbolu R^9 . Výhodným rozpouštědlem je pyridin, pikolin nebo směs pikolinů, alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ethanol nebo 1-propanol, 1,2-ethandiol, keton, například aceton nebo 2-butanon, výševroucí alkoxyarylether, například anisol, nebo polární aprotické rozpouštědlo, například dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, hexamethylfosforamid, sulfolan, acetonitril nebo nitromethan.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připavit reakcí sloučeniny obecného vzorce V



(V)

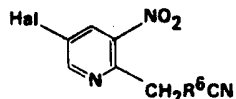
ve kterém

Hal a R^6 mají význam jako v obecném vzorci III,

s hydrazinem v přítomnosti Raney-niklu.

Tato reakce se provádí při mírné teplotě, například při teplotě zhruba od 5 do 70 °C, s výhodou při teplotě zhruba od 10 °C do teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce V lze získat reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

s hydrazinem v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodového kovu.

Redukci hydrazinem, vedoucí k přípravě sloučenin obecného vzorce V, je možno provádět za použití mírnějších hydrogenačních katalyzátorů než je Raney-nikl.

Jako příklad mírného katalyzátoru pro tuto reakci lze uvést paladium na interním nosiči (zejména paladium na uhlí). Teplota, při níž se reakce provádí, závisí na katalyzátoru. Při použití mírného katalyzátoru je možno pracovat při vyšších teplotách, například od 50 do 70 °C. Při použití účinnějšího katalyzátoru, například Raney-niklu, se v praxi neparuje při vyšší teplotě než 55 °C.

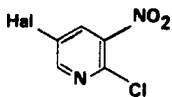
Bez ohledu na použitý katalyzátor se reakce s výhodou provádí při teplotě pohybující se od 5 °C do teploty místnosti.

První i druhou redukci je možno provádět v přítomnosti rozpouštědla, jehož volba nehraní je pokud jde o průběh reakce rozhodující úlohu, za předpokladu, že se jedná o rozpouštědlo prakticky inertní vůči reakčním složkám a produktu. Jako příklady použitelných rozpouštědel lze uvést alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methanol a ethanol.

Reakční doba při redukcích hydrazinem závisí na povaze reakčních složek, na reakční teplotě a v případě druhé redukce také na katalyzátoru. Průběh reakce je možno sledovat standardními technikami, například chromatografií na tenké vrstvě a po ukončení reakce je možno produkt izolovat obvyklými postupy, například odfiltrováním katalyzátoru a odpařením rozpouštědla.

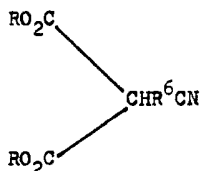
Sloučeninu obecného vzorce III lze připravit v jediné reakční nádobě z odpovídající sloučeniny obecného vzorce VI tak, že se sloučenina obecného vzorce VI podrobí reakci s dostatečným množstvím hydrazinu v přítomnosti katalyzátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce V in situ, načtež se v případě, že katalyzátorem nebyl Raney-nikl, použitý katalyzátor odstraní (například filtrací), přidá se Raney-nikl a dostatek hydrazinu k převedení vzniklé sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce VI lze připravit reakcí disubstituovaného chlorpyridinu obecného vzorce VII



(VII)

s esterem malonové kyseliny obecného vzorce VIII



(VIII)

v kterýchžto sloučeninách

Hal a R⁶ mají shora uvedený význam a

R znamená esterotvornou skupinu,

v přítomnosti silné báze v inertním reakčním prostředí, s následující deesterifikací a dekarboxylací produktu.

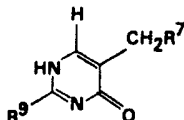
Zbytky ve významu symbolu R jsou zejména ethylové skupiny.

Výhodnou silnou bází může být natriumhydrid.

Používá se reakční prostředí, které je v podstatě inertní vůči reakčním složkám a produktu, zejména suchý tetrahydrofuran.

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno vyrobit známými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

Jsou známy nebo je lze získat způsobem analogickým známým postupům, jak jsou popsány například v americkém patentovém spisu č. 4 154 834 a v evropském patentovém spisu č. 17 679.

Pro níže popsané farmaceutické aplikace mají význam rovněž deriváty sloučenin obecného vzorce II, které v poloze 3 2-pyridylového zbytku obsahují namísto volné aminosloučeniny její farmaceuticky upotřebitelný přeměnitelný na aminoskupinu in vivo, tj. takový prekursor, který se in vivo hydrolyzuje nebo metabolizuje na volnou aminoskupinu. Jako příklady takovýchto prekursorů lze uvést alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylaminoskupinu, a alkalnoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například acetamidoskupinu. Zmíněné deriváty je možno připravit buď ze sloučenin obecného vzorce II běžnou modifikací aminoskupiny nebo aplikací způsobu podle vynálezu na odpovídající výchozí látky nesoucí místo aminoskupiny shora uvedený prekursor.

Účinnost sloučenin obecného vzorce II jako H_1 -antagonistů histaminu je možno demonstrovat in vitro na ileu morčete. Při tomto testu se izolovaná část ilea morčete zafixuje pod tahem 500 mg mezi kotevní úchyt a převaděč v tkáňové lázni o objemu 10 ml a ponoří se do Tyrodova roztoku prostého hořčiku, který se nepřetržitě provzdušňuje a udržuje na teplotě 30 °C. Výstup z převaděče se zesílí a zesílený signál se vede do záznamového zařízení. Do tkáňové lázně se přidávají odměřená množství histaminu tak, že koncentrace histaminu stupňovitě vzrůstá až k dosažení maximální síly kontrakce. Tkáňová lázeň se vymyje a naplní se čerstvým Tyrodovým roztokem prostým hořčiku, který obsahuje testovanou sloučeninu. Roztok se nechá 8 minut ve styku s tkání, načež se opět přidávají odměřená množství histaminu až k dosažení maximální kontrakce. Tato zkouška se opakuje se zvyšujícími se koncentracemi testované látky a zaznamená se dávka histaminu způsobující kontrakci ve výši 50 % kontrakce maximální.

Porovnáním koncentrací histaminu potřebných k vyvolání odpovědi odpovídající 50 % maximální odpovědi jednak v nepřítomnosti a jednak v přítomnosti antagonisty se vypočítá poměr dávek (DR). Sestrojí se graf závislosti $\log DR - 1$ na $\log D$ (koncentrace testované sloučeniny) a průsečík s pořadnicí $\log DR - 1$ se bere jako měřítko účinnosti (hodnota PA_2). Sloučeniny z příkladů 1 a 2 mají hodnotu PA_2 vyšší než 8.

Účinnost sloučenin obecného vzorce II jako H_2 -antagonistů histaminu je možno demonstrovat in vitro na předsíni morčete. Při tomto testu se spontánně bijící izolovaná část pravé předsíne morčete zafixuje pod tahem 300 mg kotevní úchyt a převaděč v tkáňové lázni o objemu 15 ml a ponoří se do McEwensova roztoku, kde se udržuje při teplotě 37 °C za neustálého provzdušňování. Výstup z převaděče se zesílí a zesílený signál se vede do záznamového zařízení. Do tkáňové lázně se přidávají odměřená množství histaminu tak, že koncentrace histaminu stupňovitě vzrůstá až k dosažení maximální rychlosti tepu. Tkáňová lázeň se vymyje a naplní se čerstvým McEwensovým roztokem obsahujícím testovanou sloučeninu. Roztok se nechá s tkání v kontaktu po dobu 60 minut, načež se znovu přidávají odměřená množství histaminu až k dosažení maximální rychlosti tepu. Pokus se opakuje se vzrůstajícími koncentracemi testované sloučeniny a zaznamená se dávka histaminu vyvolávající srdeční frekvenci ve výši 50 % frekvence maximální. Porovnáním koncentrací histaminu potřebných k vyvolání

odezvy odpovídající 50 % maximální odezvy jednak v nepřítomnosti a jednak v přítomnosti antagonisty se vypočítá poměr dávek (DR). Sestrojí se graf závislosti $\log DR - 1$ na $\log D$ (koncentrace testované sloučeniny) a průsečík s pořadnicí $\log DR - 1$ se bere jako měřítko účinnosti (hodnota pA_2). Sloučeniny z příkladů 1 a 2 mají hodnoty pA_2 nižší než 6.

Účinnost sloučenin obecného vzorce II jako H_1 -antagonistů histaminu je možno demonstrovat in vivo inhibicí histaminem vyvolané bronchokonstrikce. Morčata obojího pohlaví se anestezizují intraperitoneální injekcí 90 mg/kg pentobarbitonu, do jejich průdušnice se za vede kanyla a zvířata se převedou na umělé dýchání za použití pevného objemu vzduchu právě potřebnému k nafouknutí plic. Tlak potřebný k nafouknutí plic se zjišťuje v respiračním systému a k jeho sledování se používá nízkotlakého převaděče. Intravenosní injekce histaminu, v důsledku bronchokonstrikčního účinku histaminu, způsobí zvýšení tlaku potřebného k nafouknutí plic, závisející na aplikované dávce. Odpovědi na histamin je možno antagonisovat použitím antagonistů H_1 -receptorů histaminu.

Sestrojí se křivky odpovědi na dávky histaminu ve výši 20, 40, 80, 160 a 320 nmol/kg. Intravenosní injekcí se pak podají antagonisty a po 5 minutách se opět sestrojí nové křivky závislosti odpovědi na dávkách histaminu, přičemž se v případě potřeby používají vyšší dávky histaminu. Účinek antagonistu je možno kvantitativně vyjádřit jako poměr dávek projevující se posunem křivky závislosti odpovědi na dávce histaminu doprava. Každému zvířeti je možno podat serií dávek antagonistů, čímž se umožní výpočet poměrů dávek pro každou dávku antagonisty. Sloučeniny z následujících příkladů při aplikaci v dávkách nižších než 0,8 $\mu\text{mol/kg}$ (intravenosně) způsobují posun křivek závislosti odpovědi na dávce histaminu odpovídající poměru dávek 10.

K použití sloučenin podle vynálezu jako H_1 -antagonistů histaminu lze tyto látky v souladu se standardní farmaceutickou praxí zpracovávat na farmaceutické prostředky.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, spolu s farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

Sloučeniny obecného vzorce II a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli je možno aplikovat místně nebo systemicky.

Topické prostředky k aplikaci na kůži zahrnují lotiony a krémy. Topické prostředky k aplikaci na dýchací cesty zahrnují roztoky pro aplikaci pomocí nebulizéru nebo aerosolu, a mikrojemné prášky k vdechování. Účinná látka v prášku pro vdechování má malý rozměr částic, tj. menší než 50 μm a s výhodou menší než 10 μm . Účinná látka je v tomto preparátu přítomna spolu s pevným nosičem, například s laktosou, který má částice menší než 50 μm .

Systemického podání lze dosáhnout rektální, orální nebo parenterální aplikací. Typický prostředek ve formě čípku obsahuje účinnou látku spolu s pojídlem nebo/a kluznou látkou, například s želatinou nebo kakaovým máslem, nebo s jinými nízkotajícími rostlinnými vosky či tuky.

Typickými prostředky k parenterálnímu podání jsou roztoky nebo suspenze účinné látky ve sterilním vodném nosiči nebo v parenterálně upotřebitelném oleji.

Sloučeniny obecného vzorce II, které jsou účinné při orálním podání, je možno zpracovávat na sirupy, tablety, kapsle a pastilky. Prostředky ve formě sirupu je obvykle tvořen suspenzí nebo roztokem účinné látky v kapalném nosiči, například v ethanolu, glycerinu či vodě, obsahujícím aromatické přísady nebo barviva. Prostředek ve formě kapsle se vyrábí tak, že se pevný nebo granulovaný preparát, obsahující popřípadě pojídlo, uzavře do želatinové tobolky. K výrobě prostředků ve formě tablet je možno použít libovolné farmaceutické nosiče běžně používané k přípravě pevných prostředků. Jako příklady těchto nosičů lze uvést

stearát hořečnatý, škrob, laktosu, glukosu, sacharosu a celulosu.

Farmaceutický prostředek je výhodně v jednotkové dávkovací formě, jako například ve formě tablety, kapsle nebo aerosolu umožňujícího odměřování dávek, takže pacient si sám může jednotkovou dávku aplikovat.

Je-li to vhodné, mohou prostředky obsahovat rovněž malá množství bronchodilatačních a antiastmaticky účinných látek, jako sympatomimeticky působících aminů, zejména isoprenalinu, isoetharinu, salbutamolu, fenylefrinu a efedrinu, xanthinových derivátů, zejména theofylinu a aminofylinu, a kortikosteroidů, zejména prednisolonu a adrenálně stimulačních látek, jako zejména ACTH (adrenokortikotropní hormon).

Jak je v praxi obvyklé, jsou tyto prostředky opatřeny psanými nebo tištěnými návody k použití pro danou oblast lékařského ošetření. V tomto případě se jedná o H_1 -antagonisty histaminu pro léčbu například asthma, senné rýmy nebo alergického ekzému.

Každá jednotková dávka pro orální podání obsahuje s výhodou 1 až 200 mg sloučeniny obecného vzorce II nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli (v posledně zmíněném případě přepočteno na volnou bázi).

Farmaceutické prostředky budou v humánní medicíně normálně podávány k léčbě rýmy, senné rýmy, bronchiálního asthma nebo alergického ekzému. Dospělému pacientovi bude orálně podávána dávka pohybující se mezi 15 mg a 400 mg, s výhodou mezi 15 mg a 200 mg účinné látky obecného vzorce II nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli (po přepočtu na volnou bázi), nebo intravenózně, subkutánně či intramuskulárně dávka pohybující se od 1 mg do 50 mg, s výhodou od 1 mg do 10 mg účinné látky obecného vzorce II nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli (po přepočtu na volnou bázi). Příslušný prostředek se podává jednou až čtyřikrát denně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

a) K roztoku 50,3 g 2-amino-5-brompyridinu ve 240 ml koncentrované kyseliny sírové, ochlazenému na 5 °C, se za udržování teploty na 5 až 6 °C přikape za míchání směs 35 ml koncentrované kyseliny sírové a 35 ml kyseliny dusičné. Po skončeném přidávání se reakční směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě 5 až 8 °C, pak se zahřeje na 30 °C a nechá se cca 18 hodin stát.

K reakční směsi se za míchání a udržování teploty na 30 až 40 °C po částech přidá dalších 35 ml koncentrované kyseliny dusičné, část roztoku (50 ml) se za intenzivního míchání vylije do 100 ml vody zahřáté na cca 70 °C a směs se zahřeje na 120 °C, přičemž dochází k vývoji plynu. Po odeznění vývoje plynu se za udržování teploty na 120 °C přidá vždy dalších 75 ml reakční směsi. Po skončeném přidávání těchto dalších podílů se výsledný roztok vylije na 1 kg ledu a ochladí se v chladicí lázni tvořené směsí ledu a soli, vyloučené oranžově zbarvené krystaly se odfiltrují a překrystalují se ze směsi dimethylformamidu a vody. Získá se 23,5 g 2-hydroxy-3-nitro-5-brompyridinu o teplotě tání 240 až 243 °C.

b) Roztok 23,4 g 2-hydroxy-3-nitro-5-brompyridinu v 16 ml fosforylchloridu se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije do vody s ledem a vyloučený hnědý pevný materiál se odfiltruje. Tento pevný produkt se rozpustí v chloroformu, roztok se vysuší síranem hořečnatým a odbarví se třicetiminutovým záhřevem s aktivním uhlím. Z odbarveného roztoku se odpaří rozpouštědlo, čímž se získá 24,0 g žluté pevné látky, která po překrystalování ze směsi etheru a petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) poskytne 19,4 g 2-chlor-3-nitro-5-brompyridinu o teplotě tání 66 až 68 °C.

c) K suspenzi 2,45 g natriumhydridu ve 30 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem při teplotě 20 °C přidá roztok 24,2 g diethylesteru 2-(2-kyanethyl)malonové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu. K směsi se přidá 22 g 2-chlor-3-nitro-5-brompyridinu, výsledná směs se zahřívá na 93 až 95 °C, malé množství tetrahydrofuranu se nechá oddestilovat a směs se pak 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije do vody a neutralizuje se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 7. Vodná fáze se extrahuje chloroformem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odbarví se aktivním uhlím a zfiltruje se přes sloupec silikagelu. Odpařením chloroformového eluátu se získá olejovitý materiál, který pomalu krystaluje. Krystaly se promyjí petroletherem (40 až 60 °C) a vysuší se, čímž se získá 28 g 4-(5-brom-3-nitropyrid-2-yl)-4,4-bis(ethoxykarbonyl)butyronitrilu o teplotě tání 58 až 62 °C.

d) K směsi 263,6 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného a 635 ml methanolu se přidá 21,9 g 4-(5-brom-3-nitropyrid-2-yl)-4,4-bis(ethoxykarbonyl)butyronitrilu. Takto získaná směs se 18 hodin míchá, pak se přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové okyselí na pH 1,5 a 4 3/4 hodiny se zahřívá na 50 °C. Výsledný roztok se roztokem hydroxidu sodného zneutralizuje na pH 7 a methanol se oddestiluje. Zbýlý vodný roztok poskytně po extrakci chloroformu a zpracování extraktu 11,2 g olejovitého materiálu, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Získá se 9,6 g 5-brom-3-nitro-2-(3-kyanpropyl)pyridinu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 73 až 76 °C.

e) K suspenzi 8,4 g jemně rozmělněného 5-brom-3-nitro-2-(3-kyanpropyl)pyridinu ve 350 ml ethanolu se pod dusíkem přidá 34 g Raney-niklu zvlhčeného ethanolem. Směs se ochladí na 10 °C a za udržování teploty mezi 12 až 15 °C se k ní přidá roztok 2,34 ml hydrazin-hydrátu v 10 ml ethanolu. Reakční směs se za neustálého míchání nechá ohřát na teplotu místnosti, načež se k ní během 46 hodin přidá 15,5 ml hydrazin-hydrátu v pravidelných podílech po 2,3 ml ve 3 ml ethanolu. Před každým přidávkem se reakční směs vždy ochladí na 15 °C. Po 23 hodinách se přidá dalších 6 g Raney-niklu a reakce se po 47 hodinách ukončí. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu křemeliny a rozpouštědlo se z filtrátu odpaří. Získá se 7,9 g olejovitého zbytku, který chromatografii na sloupci silikagelu, za použití směsi ethylacetátu, ethanolu a amoniaku (hustota 0,880) poskytně 4,0 g 3-amino-5-brom-2-(4-aminobutyl)pyridinu ve formě oleje.

f) Směs 0,5 g 5-brom-2-(4-aminobutyl)-3-aminopyridinu a 0,59 g 2-nitroamino-5-(6-methylpyrid-3-ylmethyl)-4-pyrimidonu ve 2 ml pyridinu se pod dusíkem 9 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Pyridin se odpaří ve vakuu a jeho poslední zbytky se odstraní azeotropickou destilací s n-propanolem. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu, ethanolu a amoniaku (hustota 0,880) jako elučního činidla. Zbytek po odpaření eluátu poskytně po krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru s obsahem malého množství vody (2 kapky) 0,52 g 2-(4-/5-brom-3-aminopyrid-2-yl/butylamino)-5-/6-methylpyrid-3-ylmethyl/-4-pyrimidonu o teplotě tání 196 až 197 °C.

P ř í k l a d 2

Směs 0,5 g 5-brom-2-(4-aminobutyl)-3-aminopyridinu a 0,59 g 2-nitroamino-5-(N-oxopyrid-4-ylmethyl)-4-pyrimidonu ve 4 ml pyridinu se pod dusíkem 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření pyridinu ve vakuu se zbytek ještě znovu odpaří s n-propanolem, podrobí se nejprve chromatografii na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (4 : 1) jako elučního činidla a pak krystalizaci z ethanolu. Získá se 0,29 g (4-/5-brom-3-aminopyrid-2-yl/butylamino)-5-/N-oxopyrid-4-ylmethyl/-4-pyrimidonu o teplotě tání 143 až 145 °C.

P ř í k l a d 3

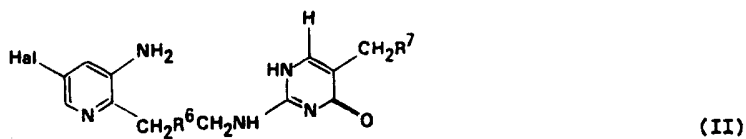
Níže popsaným způsobem se připraví farmaceutický prostředek k orálnímu podání, obsahující následující složky:

	<u>Složka</u>	<u>% hmot.</u>
A	2-(4-/5-brom-3-aminopyrid-2-yl/butylamino)-5-/N-oxopyrid-4-ylmethyl/-4-pyrimidon	55
	dihydrát monohydrogenfosforečnanu vápenatého	20
	povolené barvivo	0,5
	polyvinylpyrrolidon	4,0
B	mikrokrystalická celulóza	8,0
	kukuřičný škrob	8,0
	glykolát sodný	4,0
	stearát hořečnatý	0,5

Složky A (je-li to žádoucí, lze dihydrát monohydrogenfosforečnanu vápenatého nahradit laktosou nebo mikrokrystalickou celulosou) se smísí, po přidání koncentrovaného roztoku polyvinylpyrrolidonu se směs granuluje, granulát se vysuší a prosije. K vysušenému granulátu se přidají složky B a ze směsi se vylisují tablety obsahující 5 mg, 25 mg nebo 50 mg volné báze.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby pyrimidonových derivátů obecného vzorce II



ve kterém

Hal znamená atom halogenu,

R⁶ znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R⁷ představuje 6-methyl-pyridylovou skupinu nebo N-oxo-4-pyridylovou skupinu,

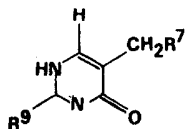
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Hal a R⁶ mají význam jako v obecném vzorci II,

nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

R^7 má význam jako v obecném vzorci II a

R^9 představuje skupinu vyměnitelnou aminovým zbytkem, například nitroaminoskupinu,

a takto získaná sloučenina obecného vzorce II se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce III, v němž Hal znamená brom a R^6 má shora uvedený význam.

3. Způsob podle libovolného z bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^6 znamená ethan-1,2-diolovou skupinu a Hal má shora uvedený význam.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R^9 znamená nitroaminoskupinu a R^7 má shora uvedený význam.