



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249150
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/46

(22) Přihlášeno 20 09 84

(21) [PV 4953-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 09 83
(534426) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 07 86

(45) Vydáno 15 03 88

(72)

Autor vynálezu

ALGIERI ALDO ANTONIO, FAYETTEVILLE, N.Y. (Sp.st.a.)

(73)

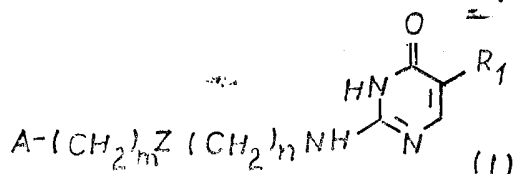
Majitel patentu

BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2,5-disubstituovaných 4(3H)-pyrimidonů

1

Vynález popisuje nové 2,5-disubstituované 4(3H)-pyrimidony obecného vzorce I



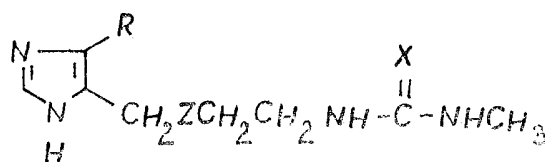
ve kterém A, m, Z, n, a R¹ mají níže uvedený význam, a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli. Tyto sloučeniny jsou účinnými antagonisty H₂-receptorů histaminu, inhibujícími sekreci žaludeční kyseliny, a jsou užitečné při léčbě peptických vředů a jiných stavů vyvolaných patologickou nadměrnou sekrecí žaludeční kyseliny.

Prvním klinicky účinným antagonistou H₂-receptorů byl burimamid (IIa). Tato látka inhibuje žaludeční sekreci živočichů, včetně člověka, velmi špatně se však vstřebává při orálním podání.

Metiamid (IIb), který dále hodnocen co do účinnosti jako H₂-antagonista, je co do účinnosti silnější než burimamid a je u člověka účinný při orálním podání. Klinická využitelnost této látky je však omezena vzhledem k projevům toxicity (agranulocytosa). Cimetidin (IIc) je jako H₂-an-

2

tagonista stejně účinný jako metiamid, nevyvolává však agranulocytosu a v poslední době se vyskytuje na trhu jako antiulcerární léčivo.



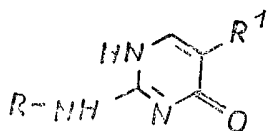
IIa; R = H, Z = CH₂, X = S burimamid

IIb; R = CH₃, Z = S, X = S metiamid

IIc; R = CH₃, Z = S, X = NCN cimetidin

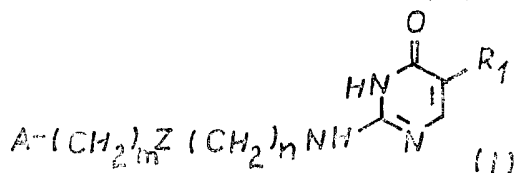
Přehled vývoje v oblasti H₂-antagonistů, včetně látek diskutovaných v předcházejícím odstavci, je možno nalézt v práci C. R. Ganellina a spol., Federation Proceedings, 35, 1924 (1976), v práci Drugs of the Future, 1, 13 (1976) a v literárních odkazech citovaných v těchto pracích.

V daném oboru je znám velký počet antagonistů H₂-receptorů histaminu na bázi 2,5-disubstituovaných pyrimidonů, odpovídajících obecnému vzorci



Tak v evropské přihlášce vynálezu č. 4 793, zveřejněné 17. října 1979, v evropské přihlášce vynálezu č. 3 677, zveřejněné 22. srpna 1979, v evropské přihlášce vynálezu č. 15 138, zveřejněné 3. září 1980, v evropské přihlášce vynálezu č. 24 873, zveřejněné 11. března 1981, v evropské přihlášce vynálezu č. 49 173, zveřejněné 7. dubna 1982 a ve světové přihlášce vynálezu č. 8 000 966, zveřejněné 15. května 1980 jsou popsány ty shora uvedené sloučeniny, v nichž R může představovat skupinu analogickou zbytku navázanému na 2-aminoskupinu sloučenin podle tohoto vynálezu a R¹ může znamenat atom vodíku, alkylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu. Žádná z těchto přihlášek však nepopisuje výše zmíněné sloučeniny substituované v poloze 5 nitroskupinou nebo popřípadě substituovanou aminoskupinou, jako je tomu v případě sloučenin podle tohoto vynálezu a podle našich souvisejících československých patentových spisů č. 249 147 a 249 149.

Vynález se tedy týká antagonistů H₂-receptorů histaminu, které jsou účinnými inhibitory sekrece žaludeční kyseliny u savců, včetně člověka, a jsou užitečné při léčbě peptických vředů a jiných stavů způsobených nebo znovu vyvolaných žaludeční kyselostí. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

m je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

n je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

Z představuje atom kyslíku nebo síry,

A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethylou, dimethylaminomethylou nebo piperidinomethylou a

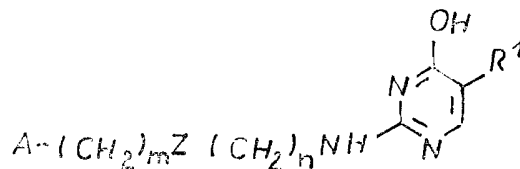
R¹ představuje aminoskupinu nebo alkoxykarbonylaminoskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku,

a zahrnují i příslušné netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich solí. Vynález rovněž popisuje způsob výroby

meziproduktů použitelných pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Do rozsahu vynálezu spadají všechny možné tautomerní formy, geometrické isomery, optické isomery a obojetné ionty sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich směsi. I když sloučeniny obecného vzorce I jsou kresleny jako 4-pyrimidonyl, je pochopitelné, že jak tyto látky, tak i meziprodukty pro jejich přípravu mohou existovat ve formě tautomerních 4-hydroxypyrimidinů, tedy například látek odpovídajících obecnému vzorci



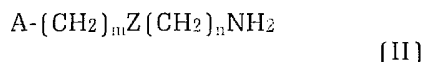
Výrazem „netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli“ se označují soli sloučenin obecného vzorce I s libovolnými netoxickými, farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Tyto kyseliny jsou dobře známé a náleží k nim kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina sulfamová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina šťavelová, kyselina benzoová, kyselina methansulfonová, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina kafersulfonová, kyselina levulová apod. Zmíněné soli se připravují známými metodami.

Jako nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce I se v současné době jeví následující látky:

- 1) 5-ethoxykarbonylamino-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)-propylamino]-4(3H)-pyrimidon,
- 2) 5-amino-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)-propylamino]-4(3H)-pyrimidon,
- 3) 5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon,
- 4) 5-amino-2-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon a
- 5) 5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon,

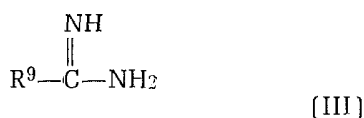
a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

V souladu s vynálezem je možno sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce II



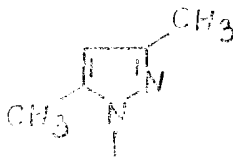
ve kterém

A, Z, m a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

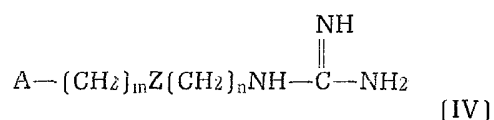


ve kterém

R⁹ znamená thioalkoxyskupinu nebo zbytek vzorce

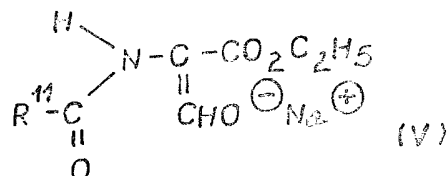


za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

A, Z, m a n mají shora uvedený význam, tato sloučenina se podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce V

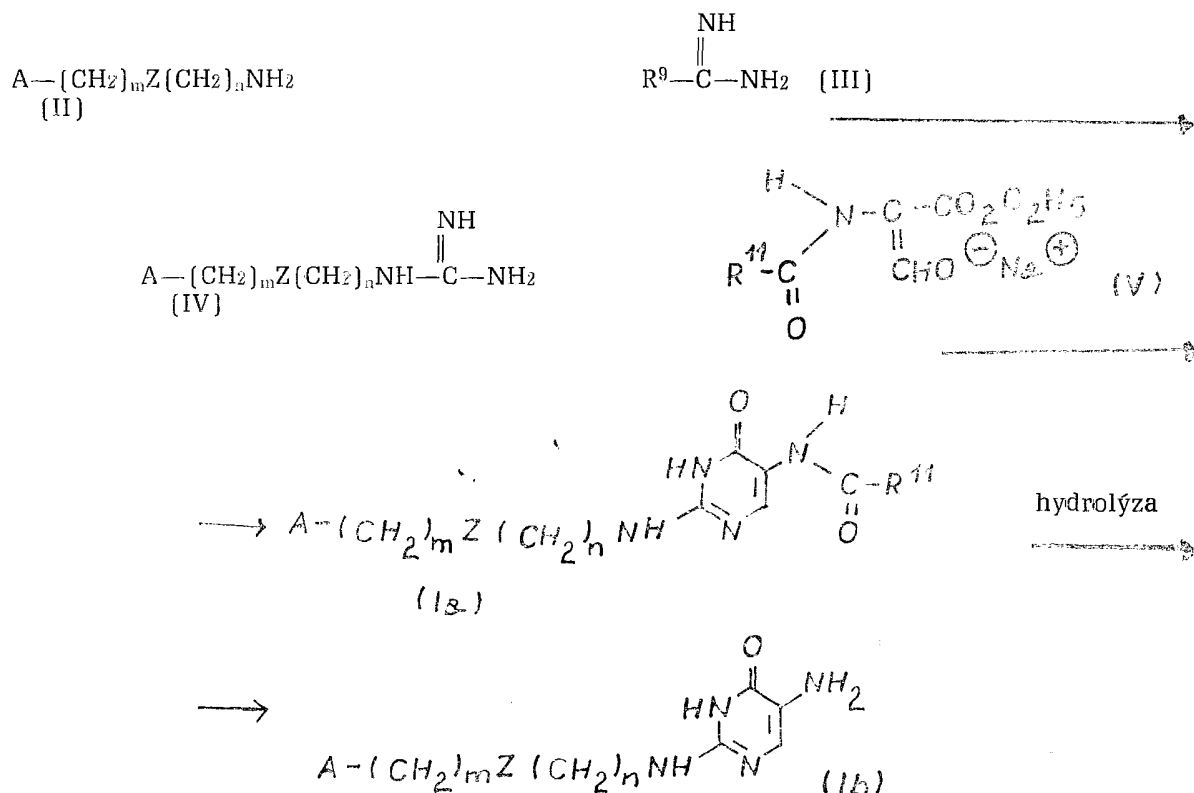


ve kterém

R¹¹ představuje alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ znamená shora definovanou alkoxykarbonylaminoskupinu, načež se popřípadě tato sloučenina podrobí hydrolýze za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ znamená aminoskupinu, a získaný produkt se popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

Reakci podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:

Schéma



Jednotlivé reakce se provádějí v inertním rozpouštědle, jako v methanolu nebo ethanolu. Zahajovací reakce, která vede k vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, se s výhodou provádí zahřevem reakčních složek pod zpětným chladičem, a následující reakce, jíž se připraví sloučeniny obecného vzorce Ia, se s výhodou provádí při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu reakčního rozpouštědla pod zpětným chladičem.

K terapeutickému použití se farmakologicky účinné sloučeniny obecného vzorce I normálně aplikují ve formě farmaceutických prostředků obsahujících jako základní účinnou složku alespoň jednu z těchto sloučenin ve formě volné báze nebo ve formě metoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

Farmaceutické prostředky je možno aplikovat orálně, parenterálně nebo rektálně ve formě čípků. K těmto aplikacím je možno používat širokou paletu lékových forem. Při použití pevného nosiče může být farmaceutickým preparátem tableta, prášek nebo peletky určené jako náplň tvrdých želatinových kapslí, dále trocheje nebo kosočtverečné pastilky. Při použití kapalného nosiče může být farmaceutickým preparátem sirup, emulze, měkká želatinová kapsle, sterilní roztok pro injekce nebo vodná či nevodná kapalná suspenze. Tyto farmaceutické prostředky se připravují běžnými technikami, tak jak to odpovídá žádané lékové formě.

Dávkování sloučenin podle vynálezu nezávisí pouze na takových faktorech, jako je hmotnost pacienta, ale i na žádaném stupni inhibice sekrece žaludeční kyseliny a na účinnosti používané sloučeniny. Rozhodnutí o příslušném dávkování a o počtu dávek, které se budou aplikovat za den, je věcí ošetřujícího lékaře. Tyto dávky a četnost jejich aplikace se pochopitelně mohou měnit přízpůsobením dávkování daným okolnostem a potřebám pacienta. V případě výhodných sloučenin podle vynálezu obsahuje každá jednotková dávkovací forma pro orální podání zhruba 2 mg až 300 mg účinné látky, nejvýhodněji pak zhruba od 4 mg do 100 mg účinné látky. Účinná složka se s výhodou aplikuje ve stejných dávkách jednou až čtyřikrát denně.

Bylo zjištěno, že antagonisty H₂-receptorů histaminu jsou účinnými inhibitory žaludeční sekrece živočichů, včetně lidí [viz Brimblecombe a spol., J. Int. Med. Res., **3**, 86 (1975)]. Při klinickém zkoušení cimetidinu, který je antagonistou H₂-receptorů histaminu, bylo zjištěno, že tato látka je účinným terapeutickým činidlem při léčbě peptických vředů [Gray a spol., Lancet, **1**, 8001 (1977)]. Jedna z výhodných sloučenin podle vynálezu byla v různých testech srovnávána s cimetidinem, přičemž bylo zjištěno, že jako antagonist H₂-receptorů histaminu je účinnější než cimetidin. Toto konstatování vyplývá z výsledků uvedených v následujících tabulkách 1 a 2.

Stanovení žaludeční antisekretorické účinnosti na kryse se žaludeční pištělí

K testu se užívají samci krys (Long Evans), jejichž hmotnost v době zavádění kanyly činí 240 až 260 g. Tvar kanyly z nerezavějící oceli a její zavádění do přední části žaludku v podstatě odpovídají tomu, co popsali Pare a spol. [Laboratory Animal Science, **27**, 244 (1977)]. Jednotlivé části pištěle se označí a operace se provádí přesně tak, jak je popsáno ve shora uvedené práci. Po operaci se zvířata individuálně umístí do klecí s pevným dnem pokrytým pilinami a po celou dobu zotavování se nikterak neomezují v příjmu potravy a vody. K testu se zvířata používají nejdříve za 15 dnů po shora zmíněné operaci.

20 hodin před zahájením testu se zvířata nechají hladovět, neomezují se však v příjmu vody. Bezprostředně před odběrem se kanyla otevře a žaludek se k odstranění zbylého obsahu setrně promyje 30 až 40 ml teplého solného roztoku nebo destilované vody. Do kanyly se pak namísto šroubového uzávěru zašroubuje katetr a pokusná krysa se umístí do pravoúhlé klece z průhledné plastické hmoty, o rozměrech 40 cm (délka), 15 cm (šířka) a 13 cm (výška). Dno klece je ve středu opatřeno štěrbínou o šířce 1,5 cm a délce 25 cm, kterou z klece visí katetr upevněný v kanyle. Tímto uspořádáním není krysa nijak omezena v pohybu a může se během celého odběru v kleci volně pohybovat. Zbývající část pokusu se provádí způsobem, který popsali Ridley a spol. [Research Comm. Chem. Path. Pharm., **17**, 365 (1977)].

Žaludeční sekrety odebrané během první hodiny po promytí žaludku se odloží, protože mohou být kontaminovány. Při hodnocení účinnosti testované látky při orálním podání se katetr z kanyly vyjme a nahradí se šroubovým uzávěrem. Žaludeční sondou se aplikuje orálně voda v dávce 2 ml/kg a zvíře se na 45 minut vrátí do klece. Po této době se uzávěr kanyly vyšroubuje a nahradí se katetrem, k němuž je připojena malá nádobka z plastické hmoty k shromažďování žaludečních sekretů. Vzorek se odebírá 2 hodiny (kontrolní sekrece), pak se katetr vyjme a nahradí se šroubovým uzávěrem. Žaludeční sondou se orálně podá testovaná látka v objemu 2 ml/kg, po 45 minutách se šroubový uzávěr znovu odstraní a nahradí se katetrem spojeným s malou nádobkou z plastické hmoty a 2 hodiny se odebírá další vzorek. K zjištění účinku testované sloučeniny se tato druhá sekrece porovnává se sekrecí kontrolní.

K hodnocení účinnosti testované sloučeniny při parenterálním podání se po odlo-

žení počátečního vzorku sekretu, odebíraného 60 minut, intraperitoneální nebo subkutánní injekcí podá v objemu 2 ml/kg nosné prostředí používané též pro aplikaci testované látky. Dvě hodiny se odebírá vzorek (kontrolní sekrece), načež se zvířatům intraperitoneální nebo subkutánní injekcí podá testovaná sloučenina v objemu 2 ml/kg a odebere se další dvouhodinový vzorek. K stanovení účinnosti testované látky se pak tato druhá sekrece porovnává se sekrecí kontrolní.

Odebrané vzorky se odstředí a k stanovení objemu se vnesou do kalibrovaných odstředivkových kyvet. Za použití autobyrety a pH metru (Radiometer) se titrací vzorku

o objemu 1 ml na pH 7,0 0,02 N hydroxidem sodným zjistí titrovatelná kyselost. Sekrece titrovatelné kyseliny v mikroekvivalentech se vypočítá tak, že se objem v mililitrech vynásobí koncentrací kyseliny v miliekvivalentech na 1 litr.

Dosažené výsledky se vyjadřují jako inhibice v procentech oproti kontrole. Sestrojí se křivka závislosti na dávce a za pomoci regresní analýzy se vypočítají hodnoty ED₅₀. Každá dávka se testuje nejméně na 3 kryších a pro sestavení křivky závislosti odpovědi na dávce se používají nejméně tři různě vysoké dávky.

Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Žaludeční antisekretorická účinnost u krysy se žaludeční píštělí

testovaná látka	ED ₅₀ [μmol/kg] (subkutánní podání)	poměrná účinnost (cimetidin = 1,0)
cimetidin	3,48 (2,3—5,5)*)	1,0
sloučenina z příkladu 2	0,15 (0,08—0,2)*)	26 (13—50)*)

Poznámka:

*) údaje v závorkách představují 95% meze spolehlivosti

Stanovení žaludeční antisekretorické účinnosti na psu s Heidenhainovým váčkem

Před chirurgickým zákrokem se provedou hematologické a chemické krevní zkoušky a vyšetří se obecný zdravotní stav vybraných fen. Psi se vakcinují preparátem Tissue Vax 5 (DHLP — Pitman-Moore) a na 4 týdny se umístí do běžných kotev, kde se pozorují, zda se u nich případně zřetelně neprojeví začínající choroba. 24 hodiny před chirurgickým zákrokem se psi nechají hladovět, přičemž se jinak neomezují v příjmu vody.

Intravenosním podáním natrium-pentothalu (Abbott) v dávce 25 až 30 mg/kg se vyvolá anestezie, která se dále udržuje methoxyfluoranem (Pitman-Moore). Proveďte řez ve střední části v průběhu linea alba od spodního konce hrudní kosti až k pupku, který dovoluje dobrý přehled a snadné uzavření operační rány. Žaludek se vyjme do operačního pole, větší zakřivení se fixuje v několika bodech a ve zvolené čáře řezu se založí svorky. Z těla žaludku se vytvoří váček tak, aby bylo možno získat žaludeční šťávu. Oddělí se zhruba 30 % objemu těla žaludku. Z lehkého, biologicky inertního materiálu, jako je nylon nebo Delrin, se vyrobí kanyla, jejíž rozměry a úchytky odpovídají tomu, co popsali DeVito a Harkins [J. Appl. Physiol., 14, 138 (1959)]. Po operaci se psům podávají antibiotika a analgetika, a zvířata se nechají 2

až 3 měsíce zotavovat. Následujícím způsobem se pak provádějí pokusy:

Před každým pokusem se psi nechají přes noc (cca 18 hodin) hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody, pak se umístí do závěsných popruhů a do vena saphena se jím zavede kanyla k aplikaci testované látky. Za pomoci infusní pumpy (Harvard) se zvířatům kontinuální infusí (6 ml/h) podává histamin ve formě volné báze (100 μg/kg/h) a chlorfeniramin-maleát (0,25 mg na kg/h).

K tomu, aby se u psů dosáhlo stabilní úrovně sekrece kyseliny, se infuze nechá probíhat 90 minut, načež se během 30 sekund podá testovaná látka nebo normální solný roztok (kontrolní pokus) současně s látkou podporující sekreci, a to v objemu 0,5 ml/kg. Zjišťuje-li se účinnost při orálním podání, aplikuje se účinná látka pomocí žaludeční sondy v objemu 5 ml/kg. V infusi látky napomáhající sekreci se pak dále pokračuje, přičemž se každých 4,5 hodiny vždy po dobu 15 minut odebírají vzorky žaludeční šťávy. Objem každého vzorku se změří s přesností na 0,5 ml a titrací 1 mililitr vzorku na pH 7,0 0,02 N hydroxidem sodným za pomoci autobyrety a elektrometrického pH metru (Radiometer) se zjistí titrovatelná kyselost. Sekrece titrovatelné kyseliny v mikroekvivalentech se pak vypočítá vynásobením objemu v mililitrech koncentrací kyseliny v miliekvivalentech na litr.

Dosažené výsledky se vyjadřují jako inhibice v procentech oproti kontrole. Uváděná odpověď představuje průměr odezev

u 5 psů, jimž byla příslušná dávka podána. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Žaludeční antisekretorická účinnost u psas Heidenhainovým váčkem

testovaná látka	dávka *) ($\mu\text{mol/kg}$)	maximální inhibice (%)	poměrná účinnost (cimetidin = 1)
(intravenosní podání)			
cimetidin	6,0	94	1,0
sloučenina z příkladu 2	0,094	90	50
(orální podání)			
cimetidin	12,0	95	1,0
sloučenina z příkladu 2	0,5	86	20

Poznámka:

*) v případě sloučeniny z příkladu 2 se každá dávka zkouší vždy na 5 psech

Kromě výsledků uvedených v tabulce 2 bylo zjištěno, že jak při orálním, tak při intravenosním podání psům je antisekretorická účinnost sloučeniny z příkladu 2 dlouhodobější než antisekretorická účinnost cimetidinu.

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

Příklad 1

5-ethoxykarbonylamino-2-
-[3-(3-piperidinomethylfenoxi)-
propylamino]-4(3H)-pyrimidon

A. N-[3-(3-piperidinomethylfenoxi)-
propyl]guanidin-nitrát

Roztok 3-(3-piperidinomethylfenoxi)propylaminu získaného z dihydrochloridu (7,45 gramu; 30,0 mmol) a 6,04 g (30,0 mmol) 3,5-dimethylpyrazol-1-karboxamidin-nitrátu ve 100 ml absolutního ethanolu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s etherem. Po filtraci a vysušení se získá 9,82 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 74 až 76 °C.

B. 5-ethoxykarbonylamino-2-
-[3-(3-piperidinomethylfenoxi)-
propylamino]-4(3H)-pyrimidon

K směsi 10,5 g (29,71 mmol) 3-(3-piperidinomethylfenoxi)propylguanidin-nitrátu (připraven ve stupni A) a 6,69 g (29,8 mmol) sodné soli ethyl-ethoxykarbonylaminoformylacetátu v 57 ml methanolu se přidá 1,25 g (29,8 mmol) natriumhydridu ve formě 57% disperze. Reakční směs se 16 hodin zahřívá na olejové lázni o teplotě 60 °C, pak se odpaří za sníženého tlaku a

odparek se vyjme acetonitrilem. Zakalený roztok se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje n-pentanem a odpaří se. Polotuhý surový produkt se nanese na sloupec 250 g silikagelu (230 až 400 mesh) a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití gradientové eluce směsí methanolu a methylenchloridu s obsahem 1 % hydroxidu amonného. Příslušné frakce se spojí, odpaří se a pevný zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 171 až 173 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$

vypočteno

61,52 % C, 7,28 % H, 16,31 % N;

nalezeno

61,13 % C, 7,27 % H, 16,24 % N.

Příklad 2

5-amino-2-
-[3-(3-piperidinomethylfenoxi)-
propylamino]-4(3H)-pyrimidon

Suspenze 1,70 g (3,96 mmol) 5-ethoxykarbonylamino-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxi)propylamino]-4(3H)-pyrimidonu v 11,3 ml (28,3 mekv.) 10% vodného hydroxidu sodného se 20 minut zahřívá na olejové lázni o teplotě 120 °C. Reakční směs se neutralizuje kyselinou octovou a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se nanese na sloupec 250 g silikagelu (230 až 400 mesh) a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití směsí dichlormethanu, methanolu a hydroxidu amonného (80 : 20 : 1) jako elučního činidla. Příslušné frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se. K zbytku se přidá ethanolická kyselina chlorovodíková a směs se zředí etherem, čímž se získá 0,28 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hydrochloridu.

NMR (100 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

7,14 (multiplet, 4H),
6,94 (singlet, 1H),
4,0 (multiplet, 4H),
3,32 (triplet, 2H),
2,84 (multiplet, 4H),
1,94 (multiplet, 2H),
1,66 (multiplet, 6H).

Analýza: pro $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl$

vypočteno

57,93 % C, 7,16 % H, 17,78 % N,
9,00 % Cl;

nalezeno

56,67 % C, 7,27 % H, 15,60 % N,
8,87 % Cl
(korigováno na obsah 2,37 % H_2O).

Analogickým postupem jako v příkladech 1 a 2 je možno připravit rovněž následující sloučeniny:

5-amino-2-

-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino}-4(3H)-pyrimidon.

NMR (100 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

8,88 (multiplet, 6H),
8,18 (multiplet, 1H),
7,82 (singlet, 1H),
7,56 (singlet, 1H),
7,40 (singlet, 1H),
4,50 (singlet, 2H),

3,82 (singlet, 2H),
3,50 (multiplet, 2H),
2,73 (multiplet, 8H).

Analýza: pro $C_{14}H_{21}N_5OS_2 \cdot 3,5 HCl$

vypočteno

36,00 % C, 5,29 % H, 14,99 % N,
13,73 % S, 26,57 % Cl;

nalezeno

36,12 % C, 4,77 % H, 14,57 % N,
13,90 % S, 26,16 % Cl.

5-amino-2-

-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino}-4(3H)-pyrimidon,
jehož trihydrochlorid taje při 150 až 155 stupních Celsia.

5-amino-2-

-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4(3H)-pyrimidon,
jehož trihydrochlorid taje při 127 až 132 stupních Celsia.

Analýza: pro $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot 3 HCl$

vypočteno

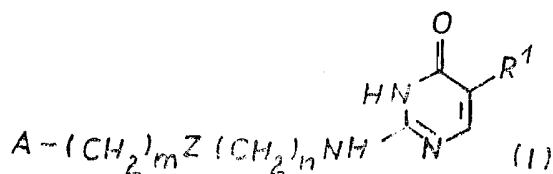
38,85 % C, 5,59 % H, 16,18 % N,
7,41 % S, 24,58 % Cl;

nalezeno

38,97 % C, 5,59 % H, 16,14 % N,
7,72 % S, 23,70 % Cl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,5-disubstituovaných 4(3H)-pyrimidonů obecného vzorce I



ve kterém

m je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

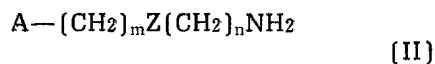
n je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

Z představuje atom kyslíku nebo síry,

A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethylovou skupinou nebo piperidinomethylovou skupinou a

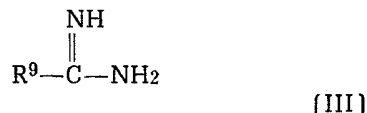
R^1 představuje aminoskupinu nebo alkoxykarbonylaminoskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku,

a jejich netoxických, farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



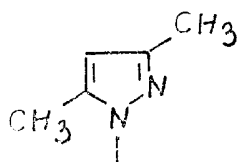
ve kterém

A , Z , m a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

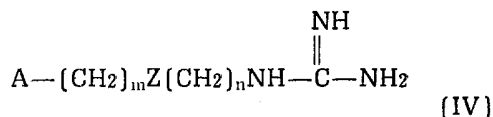


ve kterém

R^9 znamená thioalkoxyskupinu nebo zbytek vzorce

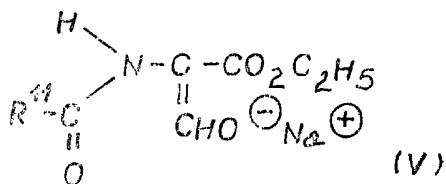


za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

A, Z, m a n mají shora uvedený význam, tato sloučenina se podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R^{II} představuje alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^I znamená shora definovanou alkoxykarbonylamínoskupinu, načež se popřípadě tato sloučenina podrobí hydrolýze za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^I znamená aminoskupinu, a získaný produkt se popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádějí v inertním rozpouštědle, s výhodou v methanolu či ethanolu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III provádí za varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

4. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V provádí při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 5-amino-2-[3-(3-piperidino-methylfenoxi)propylamino]-4(3H)-pyrimidonu a jeho netoxických, farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.