
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002061**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **N/4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny/aceetamide en verwante verbindingen.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D239/48, A61K31/505.
- ⑦1 Aanvrager: G.D. Searle & Co. te Skokie, Illinois, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8002061.
- ②2 Ingediend 8 april 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 9 april 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 28034 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 13 oktober 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide en verwante verbindingen.

De uitvinding betreft N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide en verwante verbindingen alsmede hun bereiding. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding nieuwe bruikbare verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin Am (1-oxoalkyl)amino, alkyl-
 5 sulfonylamino, [(alkylamino)carbonyl]amino, (alkoxycarbonyl)amino of bis(alkoxycarbonyl)amino; Ak waterstof, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl of alkynyl en Ph al of niet door een of meer halogeenatomen, alkylgroepen, alkoxygroepen en/of nitrogroepen gesubstitueerd fenyl voorstellen en de N-acyl- en N-sulfonylalkylderivaten daarvan.

- 10 Van de groepen Am, genieten die, waarbij elk van de oxoalkyl, alkyl of alkoxygroepen minder dan 5 koolstofatomen tellen de voorkeur, b.v.: formylamino, acetylamino, (1-oxopropyl)amino, (2-methyl-1-oxopropylamino, (1-oxobutyl)amino, diacetylamino, bis(1-oxopropyl)amino, bis(2-methyl-1-oxopropyl)amino, bis(1-oxobutyl)amino, [(methylamino)-
 15 carbonyl]amino, [(ethylamino)carbonyl]amino, {[[(1-methylethyl)-amino]carbonyl}amino, {[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl}amino, [(propylamino)carbonyl]amino, {[[(1-methylpropyl)amino]carbonyl}amino, {[[(2-methylpropyl)amino]carbonyl}amino, [(butylamino)carbonyl]amino, (methoxycarbonyl)amino, (ethoxycarbonyl)amino, [(1-methylethoxy)carbonyl]
 20 amino, [(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino, (propoxycarbonyl)amino, [(1-methylpropoxy)carbonyl]amino, [(2-methylpropoxy)carbonyl]amino, (butoxycarbonyl)amino, bis(methoxycarbonyl)amino, bis(ethoxycarbonyl)amino, bis[(1-methylethoxy)carbonyl]amino, bis[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino, bis(propoxycarbonyl)amino, bis[(1-ethylpropoxy)carbonyl]
 25 amino, bis[(2-methylpropoxy)carbonyl]amino, en bis(butoxycarbonyl)amino.

De groepen, anders dan waterstof, weergegeven door Ak, zoals de oxoalkylen, alkylen en alkoxy's tellen eveneens bij voorkeur minder dan 5 koolstofatomen; b.v. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, butyl, hydroxymethyl, 1-hydroxy-
 30 ethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, 2-hydroxy-1-methylethyl, 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-1-methylpropyl, 2-hydroxy-1-methylpropyl, 3-hydroxy-1-methylpropyl, 1-(hydroxymethyl)propyl, 1-hydroxy-2-methylpropyl, 2-hydroxy-2-methylpropyl, 3-hydroxy-2-methylpropyl, 1-hydroxybutyl,
 35 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, (1-methylethoxy)methyl, propoxymethyl, 1-methylethyl, (1-

methylethy)methyl, propoxymethyl, 1-methylethyl, 2-methylethyl, 1-ethoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 3-methylpropyl, ethenyl, 1-methylethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, en 3-butylnyl, waarbij alkoxyalkylgroepen als ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 1-ethoxyethyl, 2-ethoxyethyl en 3-methoxypropyl bijzonder gunstig zijn.

Wanneer Ph in formule 1 een gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, telt deze bij voorkeur 1 tot 3 substituenten, hoewel tot 5 substituenten kunnen voorkomen. Van deze substituenten genieten alkyl- en alkoxygroepen met ten hoogste 5 koolstofatomen en halogeenatomen zoals fluor, chloor en broom, de voorkeur. De plaatsing van de substituenten op de benzeenring in vergelijking tot de aanhechting van de pyridine-ring is niet kritisch, en meer dan een soort substituent (b.v. alkyl en halogeen) kunnen aanwezig zijn.

4-azopyrimidinen kunnen onder gunstige voorwaarden deelnemen bij het z.g. azidomethine-tetrazoollevenwicht (J. Org. Chem. 30, 829 (1965)). De tetrazoolbestanddelen van dergelijke evenwichtsmengsels komen overeen met de formule 2 van het formuleblad, waarin Am, Ak en Ph de bovenweergegeven betekenis bezitten; en de relatieve hoeveelheden van de beide tautomere vormen van de onderhavige verbindingen zijn afhankelijk van de fysische toestand van de betreffende stoffen en hun omgeving, of ze vast of vloeibaar zijn en indien opgelost in wat voor vloeistof en bij welke temperatuur en pH. Vanwege de diverse vormen, waarin deze tautomeren optreden, kunnen ze niet direct door een enkele formule worden weergegeven, maar worden ze hier voor het gemak uitsluitend als aziden aangeduid; de uitvinding betreft echter zowel de azido als de tetrazoolvormen.

De onderhavige verbindingen zijn van waarde vanwege hun gunstige farmacologische eigenschappen. Zij zijn b.v. sterke diuretica; bij een bepaling omtrent een toename van het urinevolume als beschreven door Lipschitz (J. Pharmacol. Exp. Therap., 79, 97 (1943)) en bij opstellen van effectdoses volgens Finney (Statistical Method in Biological Assay, 2e druk, Charles Griffin & Company, Limited, Londen (1964)), bleken N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide, N-acetyl-N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidi-

nyl/acetamide en diëthyl/4-azido-5-(2-methoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny/imidodicarbonaat 9,4, 23,4 resp. 5,8 maal zo actief als dihydrochloorthiazide. Daarvan zowel structureel als farmacologisch verschillend, bleek het 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine slechts 1,4 maal zo actief als dihydrochloorthiazide bij een identieke proef.

Voor therapeutische doeleinden worden de onderhavige verbindingen gewoonlijk gecombineerd met een of meer hulpstoffen voor de beoogde wijze van toediening. Voor orale preparaten worden ze gemengd met lactose, saccharose, zetmeel, celluloseësters van alkaanzuur, cellulosealkylester, talk, stearinezuur, magnesiumstearaat, magnesiumoxide, natrium- en calciumzouten van fosfor en zwavelzuur, gelatine, arabische gom, natriumalginaat, polyvinylpyrrolidon en/of polyvinylalcohol en aldus getabletteerd of gecapsuleerd voor een goede toedieningsvorm; ook kunnen ze worden opgelost in water of een geschikte andere vloeistof; terwijl parenterale toediening kan worden geëffectueerd via steriele vloeistoffen waarbij het actieve materiaal is opgelost in water, polyethyleenglycol, propyleenglycol, ethanol-mengsels, maisolie, katoenzaadolie, aardnootolie, sesamolie, benzylalcohol, natriumchloridehoudend water en diverse buffershoudend water. Andere hulpstoffen en wijzen van toediening kunnen eveneens worden toegepast, zie b.v. Martin in Remington's Pharmaceutical Sciences, 14e druk, Merck Publishing Co., (1965).

Passende doses voor elke stof zijn natuurlijk afhankelijk van de aard en de ernst van de te behandelen afwijking, de wijze van toediening en de diersoort, die wordt behandeld.

De amiden volgens de uitvinding kunnen worden bereid door in pyridine van ca. 25°C een 2-aminopyrimidine met de formule 3 waarbij Ak en Ph de bovenweergegeven betekenis bezitten, in contact te brengen met een alkaanzuuranhydride en de gevormde 2-(1-oxoalkyl)amino en 2-bis(1-oxoalkyl)amino/produkten die bij fractioneel kristalliseren optreden, te scheiden. De onderhavige formamiden kunnen voorts worden bereid door bij ca. 25°C een 2-aminopyrimidine met de formule 3 met een gemengd anhydride van azijnzuur en mierzuur in contact te brengen. Indien een uitgangsmateriaal met de formule 3 een 5-hydroxyalkyl-

substituent bevat, wordt de hydroxylgroep hiervan tijdens de genoemde behandeling veresterd, maar deze ester is gemakkelijk verzeepbaar door een langdurig contact met kaliumcarbonaat in waterige methanol van ca. 25°C.

- 5 De ureumverbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid door in pyridine van ca. 25°C een 2-aminopyrimidine met de formule 3 met isocyaanaatalkanen in contact te brengen.

- De onderhavige dialkylimidocarbonaten kunnen worden bereid door in pyrimidinen van ca. 25°C een 2-aminopyrimidine met de formule 3
10 in contact te brengen met dialkyldicarbonaten.

En uiteindelijk kunnen de onderhavige carbamaten worden verkregen door dialkylimidodicarbonaten in een waterige methanoloplossing met kaliumbicarbonaat te verwarmen.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

15 Voorbeeld I:

- Aan een oplossing van 14 gew.dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine (Amerikaans octrooischrift 3.412.094) in 105 dln 98%'s mierzuur werd onder roeren in 70 minuten 35 dln azijnzuuranhydride toegevoegd. De verkregen oplossing liet men 48 uur bij
20 kamertemperatuur staan, waarna in 1200 dln ijskoud water werd uitgeroerd. Het verkregen mengsel liet men een nacht bij kamertemperatuur staan, waarna het onoplosbare materiaal werd afgefiltreerd, gewassen met koud water, in vacuo bij 30°C onder stikstof een nacht gedroogd en vervolgens geëxtraheerd met ca. 350 dln kokend 1,1'-oxybisethaan.
25 Het extract werd door destilleren geconcentreerd tot ca. 20% van zijn oorspronkelijke volume, waarbij een neerslag ontstond dat werd afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd. Het aldus verkregen produkt was N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]formamide met een smeltpunt van 105-106°C. Dit kwam overeen met de formule 4
30 van het formuleblad.

Voorbeeld II:

- Aan een oplossing van ca. 28 dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine in 100 dln pyridine werd onder roeren 51 dln azijnzuuranhydride toegevoegd. De resulterende oplossing liet
35 men 72 uur bij kamertemperatuur staan, waarna de vloeistof werd afge-

destilleerd in vacuo bij 25°C. Het residu werd opgenomen in 200 dln dichloormethaan. Dit dichloormethaanextract werd met koud water gewassen, met watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd, gemengd met actieve kool, opnieuw gefiltreerd en uiteindelijk drooggedampt door destillatie.

5 Het residu werd opgenomen in 250 dln kokend 1,1'-oxybisethaan. De verkregen oplossing liet men 18 uur bij kamertemperatuur staan, waarna het onoplosbare materiaal werd afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd. Het aldus geïsoleerde produkt was N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl-aceetamide met een smeltpunt van 132-133°C en

10 de formule 5.

De oxybisethaanmoederloog werd op ca. 40% van zijn oorspronkelijk volume door destilleren geconcentreerd en daarna gemengd met een gelijk volume pentaan. Het verkregen mengsel werd afgekoeld op ca. 5°C. Er ontstond een neerslag dat werd afgefiltreerd en gedroogd. Het aldus

15 verkregen produkt was N-acetyl-N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl-aceetamide met een smeltpunt van 78-79°C en de formule 6 van het formuleblad.

Voorbeeld III:

Aan een oplossing van 9 dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-

20 2-pyrimidinamine in 100 dln pyridine werden onder roeren 39 dln propaan-zuuranhydride toegevoegd. De verkregen oplossing werd vervolgens 24 uren bij kamertemperatuur bewaard en 3 uren bij 60°C geroerd, waarna men het geheel weer 16 uur bij kamertemperatuur liet staan en droogdampde bij 40°C onder vacuum. Het residu werd geroerd met 100 dln

25 water van kamertemperatuur gedurende 3 uren, waarna het verkregen mengsel werd geëxtraheerd met 500 dln 1,1'-oxybisethaan. Het oxybisethaan-extract werd achtereenvolgens gewassen met een waterig 5%'s natriumbicarbonaatoplossing en koud water, met watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd, gemengd met actieve kool, opnieuw gefiltreerd

30 en uiteindelijk op ca. 7% van zijn origineel volume ingedampt. Het concentraat werd verdund met 25 dln pentaan en het gevormde neerslag afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd. Dit was N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl-propanamide met een smeltpunt van 90°C. Dit produkt kwam overeen met de formule 7 van het formule-

35 blad.

De oxybisethaan-pentaaanmoederloog werd op ca. 40% van zijn oorspronkelijk volume ingedampt en daarna verdund tot beginnende neerslagvorming door te roeren in hexaan. Het verkregen mengsel werd op ca. 5°C gekoeld en het gevormde neerslag afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd. Het aldus geïsoleerde produkt was N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl-6-fenyl-2-pyrimidiny¹)-N-(1-oxopropyl)propaanamide met de formule 8 van het formuleblad.

Voorbeeld IV:

Vervangt men bij voorbeeld III het propaanzuuranhydride door 56 dln 2-methylpropaanzuuranhydride, dan verkrijgt men het N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny¹ 2-methylpropaanamide met de formule 9 en N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny¹ 2-methyl-N-(1-oxo-2-methylpropyl)propaanamide met de formule 10.

Voorbeeld V:

Aan een oplossing van 85 dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine in 750 dln pyridine werden 105 dln isocyanatomethaan toegevoegd. De verkregen oplossing werd 7 uren bij kamertemperatuur geroerd, daarna 53 uur bij kamertemperatuur bewaard, 200 dln methanol toegevoegd en opnieuw 2 uren geroerd. De verkregen oplossing werd uitgegoten in 5000 dln ijskoud water. Het verkregen mengsel werd nog bij 0-5°C geroerd tot een granulair neerslag optrad. Dit neerslag werd afgefiltreerd, met water gewassen, aan de lucht gedroogd en herkristalliseerd uit 1,1'-oxybisethaan tot het N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny¹ -N'-methylureum met een smeltpunt van 128-130°C en de formule 11 van het formuleblad.

Voorbeeld VI:

Vervangt men bij voorbeeld V het isocyanaatmethaan door 148 dln 1-isocyanato-1,1-dimethylethaan dan verkrijgt men het N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidiny¹ -N'-(1,1-dimethylethyl)ureum met de formule 12.

Voorbeeld VII:

Aan een oplossing van 14 dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine in 100 dln pyridine werd onder roeren in 1 uur 68 dln dimethyldicarbonaat toegevoegd. De verkregen oplossing werd 1 uur bij kamertemperatuur bewaard en daarna in vacuo gedroogd. Het residu

werd met methylbenzeen geëxtraheerd en dit extract gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van methylbenzeen en mengsels daarvan met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als ontwikkelvloeistoffen. Uit de eluatens werd het dimethyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]imidodicarbonaat geïsoleerd door het oplosmiddel in vacuo te verdrijven. Het verkregen produkt kwam overeen met de formule 13.

Voorbeeld VIII:

Vervangt men het dimethyldicarbonaat van voorbeeld VII door 81 dln diëthyldicarbonaat dan verkrijgt men het diëthyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]imidodicarbonaat. Na herkrystalliseren uit een mengsel van 1,1'-oxybisethaan en pentaan smolt dit produkt bij 37-38°C, het kwam overeen met de formule 14 van het formuleblad.

Voorbeeld IX:

Vervangt men bij voorbeeld VII het dimethyldicarbonaat door 110 dln di(1,1-dimethylethyl)dicarbonaat dan verkrijgt men het bis(1,1-dimethylethyl) [4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]imidodicarbonaat met de formule 15.

Voorbeeld X:

Aan een oplossing van 4 dln dimethyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-pyrimidinyl]imidodicarbonaat in 40 dln methanol werd een oplossing toegevoegd van 1 dl kaliumbicarbonaat in 10 dln water. De verkregen oplossing werd 5 uren gekookt en daarna een nacht bij kamertemperatuur bewaard. Hierna werd ca. 1 dln azijnzuur toegevoegd, waarna de vloeistoffen in vacuo werden afgedestilleerd. Het residu werd verdeeld tussen 1,1'-oxybisethaan en water. De waterfase werd weggegooid, terwijl de etherfase met watervrij natriumsulfaat werd gedroogd, gefiltreerd en drooggedampt. Het residu was het methyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]carbamaat dat verder werd gezuiverd door herkrystalliseren uit een mengsel van 1,1'-oxybisethaan en pentaan. Dit produkt kwam overeen met de formule 16.

Voorbeeld XI:

Vervangt men bij voorbeeld X het uitgangsmateriaal door 4 dln diëthyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]imidodicarbonaat dan verkrijgt men het ethyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-

fenyl-2-pyrimidinyllcarbamaat met een smeltpunt van 103-103,5°C en de formule 17.

Voorbeeld XII:

Vervangt men bij voorbeeld X het uitgangsmateriaal door 4 dln
5 bis(dimethylethyl)l4-azido-5-(2-ethoxyethyl-6-fenyl-2-pyrimidinyll/imido-dicarbonaat dan verkrijgt men het (1,1-dimethylethyl l4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyllcarbamaat met de formule 18.

Voorbeeld XIII:

4,26 dln 4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinamine
10 en 3,5 dln methaansulfonzuuranhydride werden opgelost in 100 dln methyleenchloride. De verkregen heldere oplossing werd 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd. Vervolgens werd deze oplossing gekoeld in een ijsbad tot 2°C. Aan deze koude oplossing werd onder goed roeren in 2 uren een oplossing van 2,4 vol.dln pyridine en 15 vol.dln methyl-
15 eenchloride toegevoegd. De oplossing werd nog 1 uur in een koelend bad geroerd, waarbij zich een neerslag begon te vormen. Het mengsel werd hierna nog 2 uren in een koelbad geroerd en daarna 22 uren bij kamertemperatuur. Het oplosmiddel werd hierop afgedestilleerd en het verkregen residu opgelost in methyleenchloride. Deze methyleenchloride-
20 oplossing werd tweemaal met water gewassen. Het methyleenchloride-extract werd hierna gedroogd met watervrij natriumsulfaat, gedroogd, met actieve kool gemengd, opnieuw gefiltreerd en geconcentreerd. Dit concentraat werd hierna met ethylether verdund. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en gedroogd.

25 Dit neerslag werd geëxtraheerd met methylbenzeen en het extract over silicagel gechromatografeerd onder toepassing van methylbenzeen en mengsels daarvan met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als ontwikkelvloeistoffen. Uit deze eluatens werd het N-l4-azido-2-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyll-N-(methylsulfonyl)methaansulfon-
30 amide geïsoleerd door het oplosmiddel in vacuo af te destilleren. Dit produkt smolt bij 65-66°C en kwam overeen met de formule 19.

Voorbeeld XIV:

11,1 dln 2-amino-4-chloor-5-ethoxyethyl-6-fenylpyrimidine
(zie Amerikaans octrooischrift 3.412.094), 7,66 dln methaansulfonyl-
35 chloride, een katalytische hoeveelheid 4-dimethylaminopyridine en

150 vol.dln methyleenchloride werden gecombineerd. De aldus verkregen oplossing werd in een koelbad geplaatst en aan deze gekoelde oplossing onder roeren in 3 uren een oplossing van 6,4 dln diisopropylethylamine in 50 vol.dln methyleenchloride toegevoegd. Het koelbad werd
5 vervolgens verwijderd en het mengsel 4 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Dit mengsel werd met water geëxtraheerd, de extracten met watervrij natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en drooggedampt. Het residu werd met methylbenzeen geëxtraheerd en dit extract gechromatografeerd over silicagel onder toepassing van methylbenzeen en mengsels
10 van methylbenzeen met toenemende hoeveelheden ethylacetaat als ontwikkelvloeistof. Uit de eluaten werd het N-4-chloor-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinylmethaansulfonamide geïsoleerd door het oplosmiddel in vacuo af te destilleren. Het verkregen produkt kwam overeen met de formule 20.

15 Aan een oplossing van 74 dln N-4-chloor-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinylmethaansulfonamide in 1100 dln dimethylsulfoxide werd een oplossing toegevoegd van ca. 23 dln natriumazide. Deze oplossing werd 4 uren onder roeren verwarmd op 60-75°C, waarna de verwarmingsbron werd verwijderd en nog 17,5 uur werd geroerd. Daarbij
20 werd een neerslag verkregen, waarna het verkregen mengsel werd uitgesgoten in 8000 vol.dln water en daarmee in 15 minuten gemengd. Vervolgens werd het onoplosbare materiaal afgefiltreerd, met koud water gewassen, in vacuo bij 65° gedroogd en uit ethylether herkristalliseerd tot N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinylmethaansulfonamide.
25

Van de onderhavige verbindingen werden op de volgende wijze een aantal farmaceutische preparaten bereid:

Tabletten

40 mg N-(acetyl)-N-4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinylacetamide werd opgelost in isopropanol en verdeeld
30 over 74,7 mg lactose. Dit mengsel werd aan de lucht gedroogd en geleid door een zeef van 40 mesh. 30 mg maiszetmeel en 4,5 mg polyvinylpyrrolidon werden aan het lactosemengsel toegevoegd en goed daarmee gemengd, waarna opnieuw werd geleid door een zeef van 40 mesh.
35 Dit mengsel werd vervolgens gegraneleerd met isopropanol, op schotels

uitgespreid en 16 uur bij 50°C gedroogd. Het gedroogde granulaat werd opnieuw gezeefd en de granules goed gemengd met 0,8 mg magnesiumstearaat, waarna dit mengsel tot een tablet van een passende grootte werd geslagen. Het aldus verkregen tablet bevatte 40 mg actieve stof.

5 Capsules:

40 mg N-(acetyl)-N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide werd goed gemengd met 75 mg maizetmeel en 75 mg lactose, waarna werd gezeefd door een zeef van 40 mesh en opnieuw gemengd. 10 mg talk werd toegevoegd en dit mengsel goed gemengd en
10 afgevuld in een passende harde gelatinecapsule onder toepassing van een vulling van 200 mg. Verkregen werd een capsule met daarin 40 mg actieve stof.

Bij het bereiden van tabletten en capsules kunnen een reeks excipiëntia worden toegevoegd. B.v. kunnen worden genoemd suikers
15 als lactose, saccharose, mannitol of sorbitol, zetmeelsoorten als maizetmeel, tapiocameel, aardappelmeel; cellulosederivaten als natriumcarboxymethylcellulose, ethylcellulose of methylcellulose; gelatine, calciumfosfaten als dicalciumfosfaat en tricalciumfosfaat, natriumsulfaat, calciumsulfaat, polyvinylpyrrolidon, poly-
20 vinylalcohol, stearinezuur, aardalkalimetaalstearaten zoals magnesiumstearaat, stearinezuur, plantaardige oliën als aardnootolie, katoenzaadolie, sesamolie, olijfolie, maisolie; bevochtigingsmiddelen (non-ionogeen, kationogeen of anionogeen); ethyleenglycolpolymeren, beta-cyclodextrinen, vetalcoholen, gehydrolyseerde graan vaste stoffen,
25 alsmede andere geschikte verenigbare vulmiddelen, bindmiddelen, uiteenvalmiddelen en glijmiddelen die in de farmacie gebruikelijk zijn.

Parenterale produkten:

10 mg N-(acetyl)-N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide werd opgelost in 1 cm³ ethanol en 5 cm³ sesamolie, gefiltreerd en afgevuld in een ampul en deze goed gesloten. De ampul werd vervolgens gesteriliseerd op een passende wijze. Aldus verkreeg men een ampul met daarin 10 mg actieve stof op 5 cm³.

Bij het bereiden van parentale produkten kunnen een
35 groot aantal vehicula en oplosmiddelen worden gebruikt. Met name:

plantaardige oliën als aardnootolie, maisolie, katoenzaadolie, sesam-
olie, benzylalcohol, zoutoplossingen, fosfaatbuffers, water, ethyl-
eenglycolpolymeren, ureum, dimethylaceetamide, triton, dioxolanen,
ethylcarbonaat, ethyllactaat, glycerolformaal, isopropylmyristaat,
5 bevochtigingsmiddelen (nonionogeen, kationogeen en anionogeen),
polyalcoholen en ethanol.

Suppositoria:

760 mg cacaoboter werd gesmolten, liefst op een water- of
stoombad ter vermindering van locale oververhitting, waarna 40 mg
10 N-(acetyl)-N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceet-
amide in de smelt werd geëmulgeerd of gesuspendeerd. Vervolgens werd
deze massa uitgegoten in gekoelde metalen mallen, die met chroom waren
gevoerd, en waarin de zetpil snel stolde. Het totale gewicht van een
zetpil bedroeg 800 mg.

15 Bij de bereiding van suppositoria uit de verbindingen volgens
de uitvinding kunnen een groot aantal vehicula en bases worden toege-
past. B.v. kunnen worden genoemd: triglyceriden van oliezuur, palmitine-
zuur en stearinezuur (cacaoboter), gedeeltelijk gehydrogeneerde ka-
toenzaadolie, vertakte verzadigde vetalcoholen als suppositoriumbasis
20 G, gehydrogeneerde kokosnootolietriglyceriden van C₁₂-C₁₈ vetzuren,
in water dispergeerbare vehicula als polyethyleenglycolen, glycerol,
gelatine, polyoxyl 40 stearaten en polyethyleen-4-sorbitanmonostea-
raten als mede materialen, die het smeltpunt van een zetpilbasis
kunnen verhogen, zoals bijenwas en spermaceti.

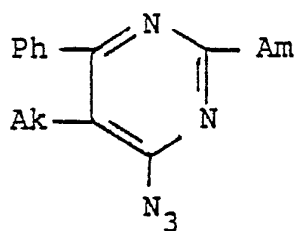
C O N C L U S I E S

1. Verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin Am alkylsulfonylamino, (1-oxoalkyl)amino, bis(1-oxoalkyl)amino, [(alkyl-amino)carbonyl]amino, (alkoxycarbonyl)amino of bis(alkoxycarbonyl)amino, in welk geval de koolstofketen van de oxoalkyl, alkyl en alkoxygroepen
5 liefst minder dan 5 koolstofatomen telt, Ak waterstof, alkyl, hydroxy-alkyl, alkoxyalkyl, alkenyl of alkynyl en Ph al of niet door 1 of meer halogeenatomen, alkyl-, alkoxy- en/of nitrogroepen gesubstitueerd fenyl voorstellen, alsmede hun N-acyl- en N-sulfonylalkylderivaten.
2. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule 21, waarin Am
10 (1-oxoalkyl)amino voorstelt, waarbij de oxoalkylgroep minder dan 5 koolstofatomen telt.
3. N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]aceetamide.
4. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule 21, waarin Am bis(1-oxo-alkyl)amino voorstelt, waarbij de oxoalkylgroep minder dan
15 5 koolstofatomen telt.
5. N-acetyl-N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]-aceetamide.
6. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule 21, waarin Am [(alkylamino)carbonyl]amino voorstelt, waarbij de alkylgroep minder dan
20 5 koolstofatomen telt.
7. N-[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]-N'-methyleen.
8. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule 21, waarin Am (alkoxycarbonyl)amino voorstelt, waarbij de alkoxygroep minder dan 5 koolstofatomen telt.
- 25 9. Ethyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]carbamaat.
10. Verbinding volgens conclusie 1 met de formule 21, waarin Am bis(alkoxycarbonyl)amino voorstelt met een alkoxygroep van minder dan 5 koolstofatomen.
11. Diethyl[4-azido-5-(2-ethoxyethyl)-6-fenyl-2-pyrimidinyl]imido-
30 dicarbonaat.
12. Verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin Ak waterstof, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl of alkynyl en Ph een al of niet door een of meer halogeenatomen, alkylgroepen, alkoxygroepen en/of nitrogroepen gesubstitueerde fenylgroep voorstellen.

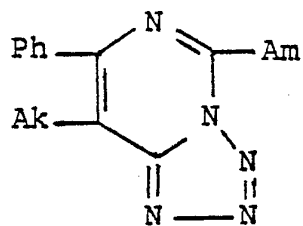
13. Geneesmiddelen met daarin als actieve stof een of meer van de verbindingen volgens conclusies 1-12.

8002061

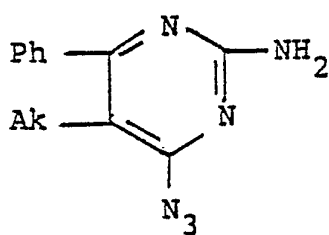
1



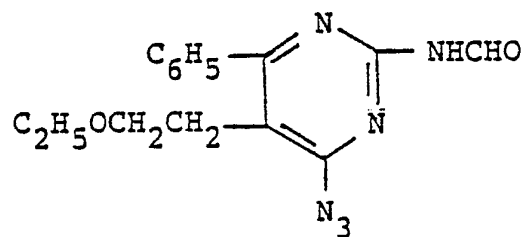
2



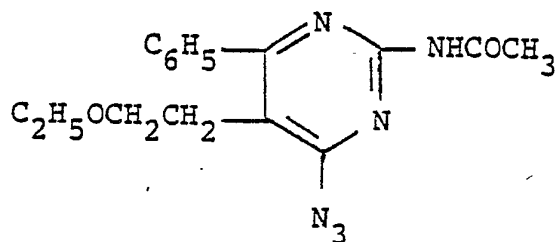
3



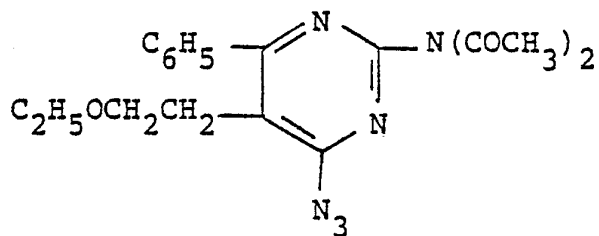
4



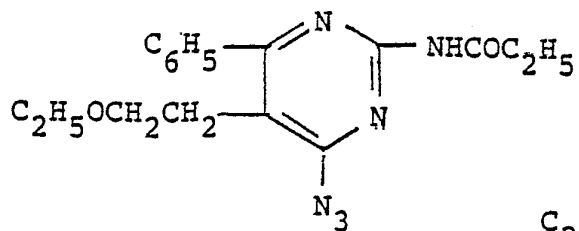
5



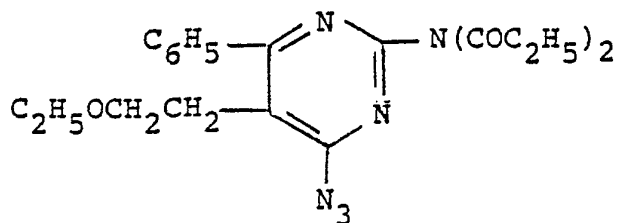
6



7

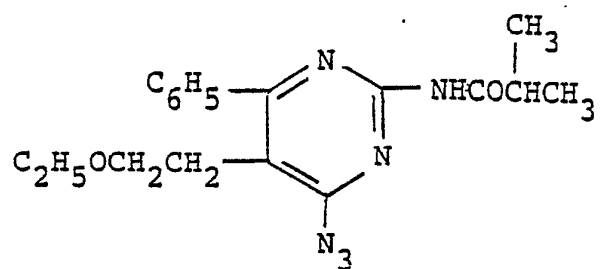


8

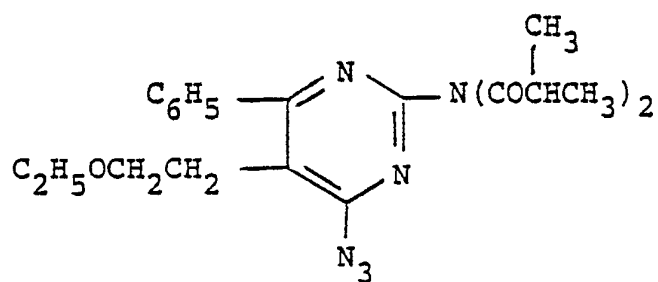


8002061

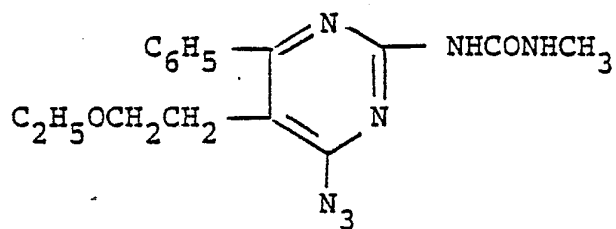
9



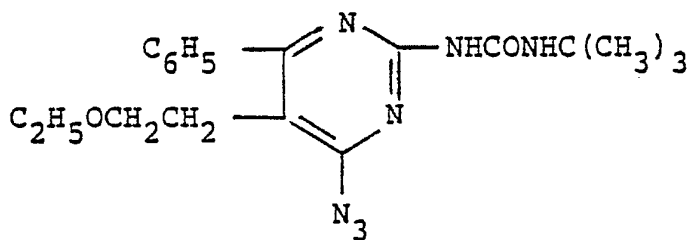
10



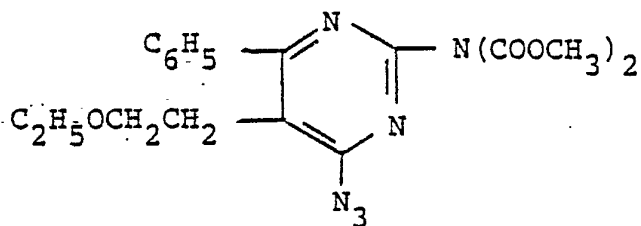
11



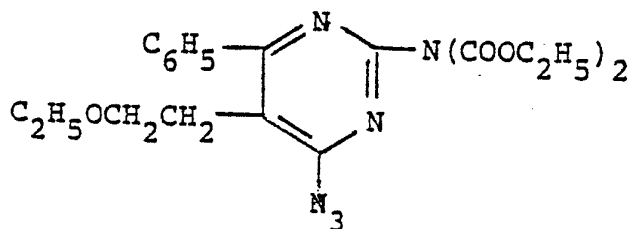
12



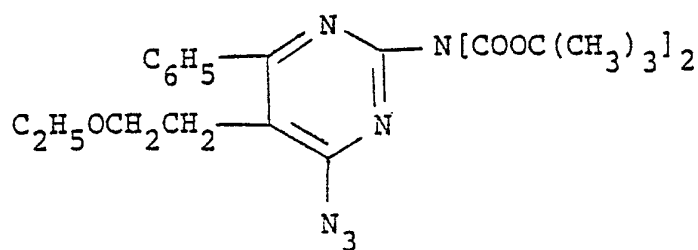
13



14

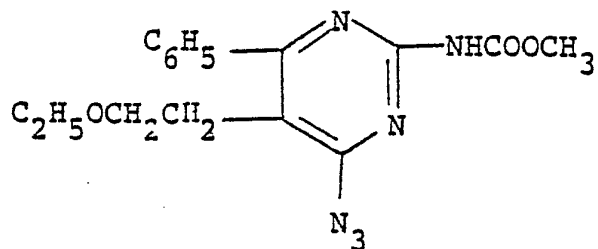


15

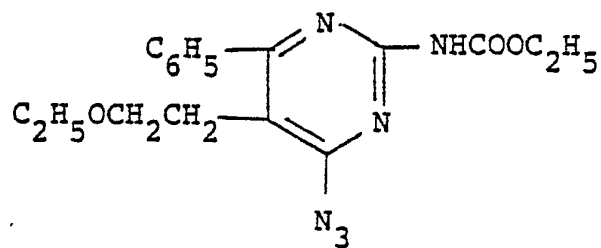


8002061

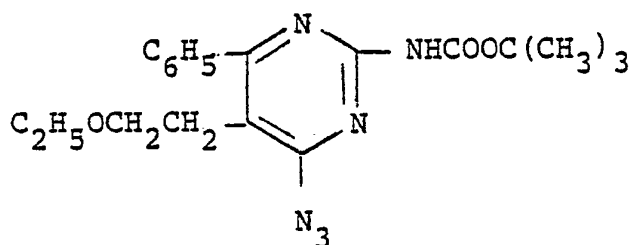
16



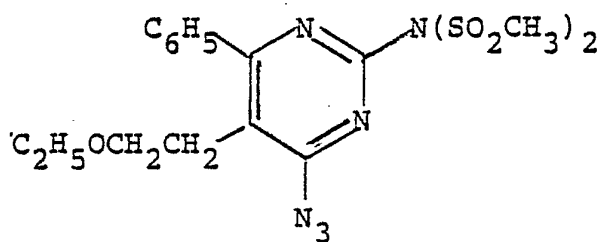
17



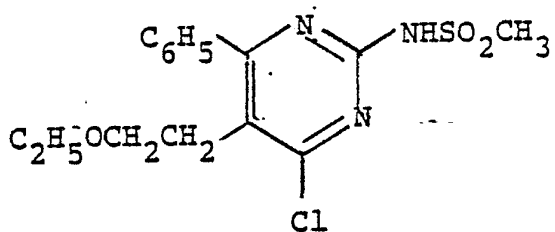
18



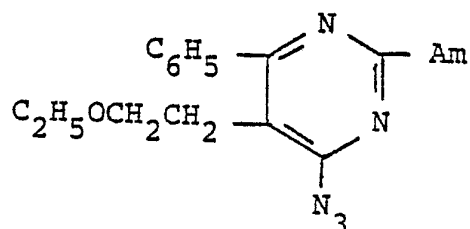
19



20



21



8002061