



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.02.74 (P. 189132)

Pierwszeństwo: 20.02.73 dla zastrz. 1—5
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.²
C07D 239/34

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych 1-pirymidynyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pirymidynyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, grupą trójfluorometylową lub chlorowcem, niższy rodnik cyjanoalkilowy lub karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym zestryfikowany cykloalkanolem o 3—7 członach pierścienia, niższym alkanolem lub ewentualnie podstawionym przez chlorowiec, niższą grupę alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, niższym fenyloalkanolem o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, lub niższy rodnik karbamoiloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez jedną lub dwie niższe grupy alkilowe o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę alkilenową o 3—7 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, przez niższą grupę oksaalkilenową lub tiaalkilenową o 4 lub 5 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę azaalkilenową o 2—6 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, R₃ oznacza

2

atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkoksyalkilowy, niższy rodnik aminoalkilowy, niższy rodnik alkoksyalkenylowy, niższą grupę alkiloaminową, niższą grupę dwualkiloaminową lub niższą grupę alkilosulfonylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, niższą grupę alkaniloaminową, niższy rodnik fenyloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, lub niższy rodnik alkoksykarboryloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik alkaniloaminoalkilowy, niższy rodnik alkaniloaminoalkilenowy, lub ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, rodnik fenyloalkanoiloaminoniskoalkilowy lub fenyloalkanoiloaminoniskoalkilenowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, rodnik niskoalkoksykarbonyloaminoniskoalkilowy lub niskoalkoksykarbonyloaminoniskoalkilenowy o co najwy-

zej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, alkenyloową, alkoksylową, alkoksyalkilową, aminoalkilową, alkoksyaloksylową, alkenyloksylową, alkitio, alkilotioalkoksylową, alkitioalkilową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkilosulfonylową lub alkoksylkarbonylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, grupę hydroksylową, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupę trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkoksylową lub niższą grupą alkenyloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym rodnik fenylowy, lub grupę fenyltio ewentualnie podstawioną chlorowcem, rodnikiem trójfluorometylowym, niższym rodnikiem alkilowym lub niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, niższą grupę alkanoiloaminową, niższy rodnik feniloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksylmetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, lub niższą grupą alkoksylkarbonyloaminową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, oraz ich soli, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Zasadnicze działanie podstawionych pirymidyn polega na blokadzie adrenergicznych β -receptorów, którą można stwierdzić np. jako działanie hamujące wobec skutku znanych stymulatorów β -receptorów w różnych organach; hamowanie częstoskurczu izoproterenolowego na wyizolowanym sercu świnki morskiej i izoproterenolowe rozluźnienie napięcia na wyizolowanej tchawicy świnki morskiej przy stężeniu 0,001–3,0 g/ml, hamowanie częstoskurczu izoproterenolowego i rozszerzanie naczyń uszpiętego kota przy dożylnym podaniu 0,01–30 mg/kg. Omawiane związki należą albo do klasy niekardioselektywnych substancji blokujących β -receptory, to znaczy blokują one β -receptory w naczyniach względnie w tchawicy przy stężeniach czy dawkach podobnych lub nawet mniejszych niż dla β -receptorów w sercu, albo należą do klasy tak zwanych kardioselektywnych substancji blokujących β -receptory, to znaczy blokują β -receptory serca już w takim zakresie dawkowania czy stężenia, które nie wywołuje jeszcze blokady β -receptorów w naczyniach względnie w tchawicy. Część tych związków posiada jako dodatkową właściwość tak zwaną „intrinsic sympathomimetic activity (ISA)”, to znaczy związki te powodują obok β -blokady (działanie główne) częściową β -stymulację. Główne działanie niepodstawionych pirymidyn polega na stymulacji adrenergicznych β -receptorów, co można stwierdzić na przykład w sercu jako działanie dodatnie izotropowe i dodatnie chronotropowe. Omawiane związki podwyższają w wyizolowanych przedsionkach świnek

morskich częstotliwość uderzeń serca i siłę skurczu mięśnia sercowego przy stężeniach 0,01–1 g/ml i na uszpiętych kotach przy dożylniej dawce 0,001–0,1 mg/kg. W stężeniach, które są wyraźnie wyższe, niż te, które są potrzebne do β -stymulacji, związki te wykazują również właściwości blokujące β -receptory. 2-(2'-hydroksy-3-izopropylamino-propoxy)-pirymidyna odróżnia się jakościowo wyraźnie od znanych stymulatorów β -receptorów, ponieważ na uszpiętym kocie obniża tętniczne ciśnienie krwi dopiero w dawce 1 mg/kg, a więc w zakresie dawkowania, który wyraźnie przewyższa zakres potrzebny do podwyższania siły skurczu mięśnia sercowego i częstotliwości uderzeń serca. Związek ten na wyizolowanych tchawicach świnek morskich w stężeniu 10 μ g/ml nie wykazuje jeszcze działania rozluźniającego. Na podstawie tej właściwości można związek ten określać jako kardioselektywny stymulator β -receptorów.

Nowe związki można więc stosować do leczenia schorzeń serca i układu krążenia.

Substancje blokujące β -receptory można stosować na przykład do leczenia Angina pectoris, nadciśnienia i zakłóceń rytmu serca. Preparaty kardioselektywne mają tę wyższość nad niekardioselektywnymi, że w dawkach wymaganych do blokady β -receptorów serca nie należy obawiać się blokady β -receptorów w innych organach. Małe jest więc ryzyko wywołania niepożądanych działań ubocznych, takich jak np. skurczu oskrzeli. Preparaty niekardioselektywne, w przeciwieństwie do preparatów kardioselektywnych, albo blokują β -receptory we wszystkich organach w prawie jednakowym stopniu, albo blokują β -receptory w określonych organach, takich jak np. naczynia.

Stymulatory β -receptorów można stosować jako środki nasercowe do leczenia niewydolności mięśnia sercowego (same lub w połączeniu z innymi preparatami, na przykład z glikozydami nasercowymi). W przeciwieństwie do znanych stymulatorów β -receptorów związki te wykazują następujące korzyści: na podstawie farmakologicznie wykazanej kardioselektywności można oczekiwać, że zostanie podwyższona siła skurczu mięśnia sercowego bez równoczesnego niepożądanego obniżenia ciśnienia krwi. Należy się liczyć tylko z nieznacznym podwyższeniem częstotliwości uderzeń serca, ponieważ odpada, jako skutek obniżenia ciśnienia krwi, występujący częstoskurcz odruchowy.

Związki te można również stosować jako wartościowe produkty pośrednie do wytwarzania innych cennych substancji, zwłaszcza związków w działaniu farmaceutycznym.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według wynalazku, polegającym na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza dwuwartościowy rodnik aldehydu lub ketonu, lub sól tego związku, hydrolizuje się.

Hydrolizę tę prowadzi się w znany sposób, np. w obecności środków kwaśnych, takich jak wodne roztwory kwasów mineralnych, np. kwasu siarkowego lub kwasu chlorowcowodorowego. W celu

zwiększenia rozpuszczalności reagenta można stosować dodatkowy rozpuszczalnik, taki jak niższy alkanol, np. etanol.

W zależności od sposobu postępowania i substancji wyjściowych otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub w postaci soli addycyjnej z kwasami, które również są objęte sposobem według wynalazku. I tak można otrzymywać na przykład sole zasadowe, obojętne lub mieszane, ewentualnie także ich mono-, seskwi- lub polihydraty. Sole addycyjne z kwasami nowych związków można przeprowadzić w wolne związki w znany sposób, na przykład za pomocą środków zasadowych, takich jak alkalia lub jonity. Otrzymane wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Do wytwarzania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli. Jako kwasy stosuje się więc na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, fumarowy lub pirogronowy, ponadto kwas fenylooctowy, benzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy lub kwas cykloheksyloaminosulfonowy.

Te i inne sole nowych związków, takie jak pikrynowy lub nadchlorany, mogą również służyć do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym wolne zasady przeprowadza się w sole, oddziela je i z soli ponownie uwalnia zasady. Ze względu na ścisłą zależność pomiędzy nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli, pod pojęciem wolnych związków w całym opisie należy rozumieć również odpowiednie sole.

Nowe związki w zależności od rodzaju substancji wyjściowych oraz sposobu postępowania mogą występować jako antypody optyczne lub racematy, albo w przypadku, gdy zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, również jako mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny (mieszaniny racematów) można na podstawie różnic fizyko-chemicznych składników rozdzielić na obydwa stereoizomeryczne (diastereomeryczne) czyste racematy w znany sposób, na przykład drogą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub przez reakcję z optycznie czynnym kwasem tworzącym sól ze związkiem racemicznym i rozdzielanie otrzymanych w ten sposób soli, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereomery, z których można uwolnić antypody przez działanie odpowiednich środków. Jako optycznie czynne kwasy stosuje się zwłaszcza po-

stacie D i L kwasu winowego, kwas dwu-o-toluilowinowy, kwas jabłkowy, kwas migdałowy, kwas kamforosulfonowy, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy lub kwas chinowy. Korzystnie wyodrębnić się bardziej czynny spośród obydwu antypodów.

W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się takie substancje wyjściowe, które prowadzą do otrzymania produktów końcowych omówionych we wstępie, a zwłaszcza do produktów wyróżnionych jako korzystne.

Substancje wyjściowe mogą występować również w postaci antypodów optycznych.

Nowe związki można stosować jako leki, na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie na przykład z farmaceutycznym nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym, nadającym się na przykład do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Jako takie nośniki stosuje się substancje, które nie reagują z nowymi związkami, takie jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesterol i inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory (na przykład eliksiry lub syropy), zawiesiny lub emulsje. Są one ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub substancje buforowe. Mogą one zawierać jeszcze inne substancje farmakologicznie cenne. Preparaty mogące również znaleźć zastosowanie w weterynarii wytwarza się w znany sposób.

Dawka dzienna wynosi około 40–150 mg w przypadku organizmu stałocieplnego o ciężarze ciała około 75 kg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,5 g 2-[3'-izopropiło-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirymidyny dodaje się do 60 ml 1n kwasu siarkowego, ogrzewa przez pół godziny do wrzenia, oziębia, ekstrahuje wytrącony benzaldehyd eterem, zadaje oddzielną fazę wodną odpowiednią do zubożenia kwasu siarkowego ilością roztworu wodorotlenku baru i sączy. Przesącz odparowuje się w próżni. Otrzymany olej destyluje się z deflegmatorem kulkowym. Po nie znacznym przegonięciu otrzymuje się 2-(3'-izopropiłoamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidynę w temperaturze 140°/0,05 mm Hg, w postaci bezbarwnego, olejowego destylatu. Wodoroszczawian topnieje w temperaturze 181–182° (z acetonu).

Przykład II. 8,5 g 5-(N-heksylokarbamilo)-2-[3'-izopropiło-2'-fenylo-oksazolidynylo]-metoksy-pirymidyny rozpuszcza się w 25 ml 1n kwasu solnego, po czym ogrzewa przez 10 minut wrzenia, oziębia, ekstrahuje wytrącony benzaldehyd

eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 13 ml 2n ługu sodowego. Wydzieloną w postaci oleju zasadę ekstrahuje octanem etylu, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu krystalizuje się z eteru nadtowego. Otrzymuje się 5-(N-heksylokarbanylo)-2-(3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidynę w postaci bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 114—115°C. Wytworzony z niej w acetonie wodoroszczawian topnieje w temperaturze 149—150°C.

Przykład III. 9,0 g 2-dwumetyloamino-5-karbo-etoksy-4(6)-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydyny rozpuszcza się w 45 ml kwasu solnego, ogrzewa przez 10 minut do wrzenia, ekstrahuje wydzielony benzaldehyd eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 23 ml 2n ługu sodowego. Wydzielającą się olejową zasadę ekstrahuje się eterem kwasu octowego, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodu, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w małej ilości acetonu i zadaje roztworem 2,9 g kwasu szczawowego w acetonie. Otrzymuje się szczawian 2-dwumetyloaminy-5-karboetoksy-4(6)-[3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy]-pirymidyny, który przekrystalizowuje się z układu metanol — aceton. Temperatura topnienia 155—156°C.

Przykład IV. 7,0 g 5-(N-metoksyetylo)-2-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminy rozpuszcza się w 24 ml ln kwasu solnego, ogrzewa przez 10 minut do wrzenia, oziębia, ekstrahuje wydzielony benzaldehyd eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 12 ml 2n ługu sodowego. Wydzielającą się olejową zasadę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w małej ilości izopropanolu, zadaje roztworem 2,9 g kwasu fumarowego w 30 ml izopropanolu i następnie oddestylowuje wyczerpująco rozpuszczalnik. Otrzymany syrop rozcieńcza się acetonem, przy czym krystalizuje wodorofumaren 5-(2-metoksyetylo)-2-(3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidyny. Temperatura topnienia po krystalizacji z układu metanol-aceton wynosi 103—104°C.

Przykład V. 4,9 g 5-metylotiometylo-2-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminy rozpuszcza się w 25 ml kwasu solnego. Ogrzewa się do wrzenia przez 10 minut, oziębia, ekstrahuje wydzielony benzaldehyd eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 13 ml 2n ługu sodowego. Wydzieloną olejową zasadę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w małej ilości izopropanolu i zadaje roztworem 0,7 g kwasu fumarowego w 19 ml izopropanolu, przy czym krystalizuje wodorofumaran 5-metylotiometylo-2-(3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidyny. Temperatura topnienia 142—143°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Przykład VI. 20,5 g 5-etylo-4(6)-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminy rozpuszcza się w 75 ml ln kwasu solnego, po czym ogrzewa się 10 minut do wrzenia, oziębia, ekstrahuje wydzielony benzaldehyd eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 38 ml ługu sodowego. Wydzieloną w postaci oleju zasadę ekstrahuje się octanem etylowym, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej krystalizuje się cykloheksanem dając 5-etylo-4(6)-(3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidynę w postaci bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 56—58°C. Jej w izopropanolu wytworzony wodorofumaran topnieje w temperaturze 136—137°C.

Przykład VII. 5,4 g 2-metylomerkapt-4-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminy rozpuszcza się w 20 ml ln kwasu solnego, po czym ogrzewa przez 10 minut do wrzenia, oziębia, ekstrahuje wydzielony benzaldehyd eterem i zadaje oddzielną fazę wodną 10 ml 2n ługu sodowego. Wydzieloną w postaci oleju zasadę ekstrahuje się octanem etylowym, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej daje z czterochlorometanu krystaliczną 2-metylomerkapt-4(6)-[3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy]-pirymidynę o temperaturze topnienia 82—83°C.

Przykład VIII. 1,6 g 5-alliloksy-2-(3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminy rozpuszcza się w 6 ml ln kwasu solnego. Całość ogrzewa się w ciągu 10 minut w temperaturze wrzenia, chłodzi, wydzielony benzaldehyd ekstrahuje się eterem a oddzielną warstwę wodną zadaje się 3 ml 2n ługu sodowego. Zasadę, wydzielającą się w postaci oleju, ekstrahuje się octanem etylowym, ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą zasadę surową rozpuszcza się w niewielkiej ilości acetonu i zadaje roztworem 0,5 g kwasu szczawowego w 2 ml acetonu, po czym krystalizuje wodoroszczawian 5-alliloksy-2-(3'-izopropoxyloamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirymidyny, który po przekrystalizowaniu z układu metanol — aceton wykazuje temperaturę topnienia 152—153°C.

Jako substrat stosowaną 5-alliloksy-2-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminę można otrzymać w sposób omówiony niżej.

Do zawiesiny 0,13 g wodoru sodowego w 5 ml dwumetoksyetanu dodaje się 1,2 g 2-fenylo-3-izopropoxylo-5-hydroksy-metyloksazolidyny i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 1,2 g 5-alliloksy-2-metylo-sulfonylo-pirydiminy, rozpuszczonej w 20 ml dwumetoksyetanu. Całość miesza się nadal w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym w ciągu 10 godzin ogrzewa się w temperaturze wrzenia. Następnie odsąca się wydzielone sole nieorganiczne, przesącz odparowuje się pod próżnią a jako pozostałość otrzymaną oleistą 5-alliloksy-2-[3'-izopropoxylo-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pirydiminę poddaje się bezpośrednio dalszej reakcji.

Jako wyjściowy związek zastosowaną 5-alliloksy-

-2-metylosulfonopirymidynę otrzymuje się np. w sposób podany niżej.

4,5 g 5-hydroksy-2-metylotiopirymidyny, 9,0 g węglanu potasowego i 3,9 g bromku alilowego w 50 ml acetonu mieszając ogrzewa się razem w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godziny. Sole nieorganiczne odsąca się, a przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymany olej przekrystalizowuje się z eteru naftowego, otrzymując 5-allyloksy-2-metylotiopirymidynę o temperaturze topnienia 41–42°.

3,5 g 5-allyloksy-2-metylotiopirymidyny rozpuszcza się w 30 ml kwasu octowego lodowatego i zadaje 20 ml 20% nadtlenu wodoru. Po upływie 46 godzin w temperaturze 20° roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 20°. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru otrzymuje się 5-allyloksy-2-metylosulfonopirymidynę o temperaturze topnienia 66°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pirymidynyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, grupą trójfluorometylową lub chlorowcem, niższy rodnik cyjanoalkilowy lub karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym zestryfikowany cykloalkanolem o 3–7 członach pierścienia, niższym alkanolem lub ewentualnie podstawionym przez chlorowiec, niższą grupę alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, niższym fenyloalkanolem o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, lub niższy rodnik karbamiloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez jedną lub dwie niższe grupy alkilowe o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę alkilenową o 3–7 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, przez niższą grupę oksaalkilenową lub tiaalkilenową o 4 lub 5 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę azaalkilenową o 2–6 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkoksyalkilowy, niższy rodnik alkoksyalkenyloowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, niższą grupę alkanoiloaminową, niższy rodnik fenyloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, lub niższy rodnik alko-

ksykarbonyloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik alkanoiloaminoalkilowy, niższy rodnik alkanoiloaminoalkilenowy, lub ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup rodnik fenyloalkanoiloaminoalkilowy lub fenyloalkanoiloaminoalkilenowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, rodnik niskoalkoksylkarbonyloaminoniskoalkilowy lub niskoalkoksylkarbonyloaminoniskoalkilenowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, a R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, alkenyloową, alkoksylową, alkoksyalilową, alkoksyaloksylową, alkenyloksylową, alkilotio, alkilotioalkoksylową, alkiloaminową, lub dwualkiloaminową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, grupę hydroksylową, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksymetylową, niższą grupą alkoksylową lub niższą grupą alkenyloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup rodnik fenyloalkanoiloaminowy, lub niższy rodnik fenyloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenyloową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, lub niższą grupą alkoksylkarbonyloaminową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, oraz ich soli, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie a X oznacza dwuwartościowy rodnik aldehydu lub ketonu, lub sól tego związku, hydrolizuje się, otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na izomery, lub otrzymany racemat ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól, zwłaszcza w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że hydrolizę prowadzi się za pomocą środowiska w odczynie kwaśnym.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, znamienny tym, że 2-[3'-izopropyl-2'-fenyloksazolidynylo-(5)]-metoksypirymidynę hydrolizuje się za pomocą kwasu siarkowego, otrzymując 2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksypropoksy)-pirymidynę.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, znamienny tym, że 2-metylotio-4-[3'-izopropyl-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5)]-metoksypirymidynę hydrolizuje się za pomocą kwasu solnego, otrzymując 2-metylotio-2(6)-(3'-izopropylamino-2'-hydroksypropoksy)-pirymidynę.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2, znamienny

tym, że 5-allyloksy-2-[3'-izopropyl-2'-fenylo-oksazolidynylo-(5')]-metoksy-pyrimidynę hydrolizuje się za pomocą kwasu solnego, otrzymując 5-allyloksy-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksypropoksy)-pyrimidynę.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pyrimidynyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, grupą trójfluorometylową lub chlorowcem, niższy rodnik cyjanoalkilowy lub karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym zestryfikowany cykloalkanolem o 3—7 członach pierścienia, niższym alkanolem lub ewentualnie podstawionym przez chlorowiec, niższą grupę alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla niższym fenyloalkanolem o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, lub niższy rodnik karbamoiłalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez jedną lub dwie niższe grupy alkilowe o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę alkilenową o 3—7 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, przez niższą grupę oksaalkilenową lub tiaalkilenową o 4 lub 5 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę azaalkilenową o 2—6 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, R_3 oznacza grupę hydroksylową, niższą grupę aminoalkilową, niższą grupę alkiloaminową, niższą grupę dwualkiloaminową lub niższą grupę alkilosulfonylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, a R_4 oznacza atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową, alkenylową, alkoksylową, alkoksylalkilową, aminoalkilową, alkoksylalkoksylową, alkenyloksylową, alkilotio, alkilotioalkoksylową, alkilotioalkilową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkilosulfonylową lub alkoksykarbonylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, grupę hydroksylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą alkoksymetylową, niższą grupą alkoksylową lub niższą grupą alkenyloksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym rodnik fenyłowy, lub grupę fenylotio ewentualnie podstawioną chlorowcem, rodnikiem trójfluorometylowym, niższym rodnikiem alkilowym lub niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, niższą grupę alkanoiloaminową, niższy rodnik fenyloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych

grup, lub niższą grupą alkoksykarbonyloaminową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, oraz ich soli, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenia a X oznacza dwuwartościowy rodnik aldehydu lub ketonu, lub sól tego związku, hydrolizuje się, otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na izomery, lub otrzymany racemat ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól, zwłaszcza w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że hydrolizę prowadzi się za pomocą środowiska o odczynie kwaśnym.

8. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pyrimidynyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, grupą trójfluorometylową lub chlorowcem, niższy rodnik cyjanoalkilowy lub karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik karboksyalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym zestryfikowany cykloalkanolem o 3—7 członach pierścienia, niższym alkanolem lub ewentualnie podstawionym przez chlorowiec, niższą grupę alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, lub niższy rodnik karbamoiłalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony przy atomie azotu przez jedną lub dwie niższe grupy alkilowe o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę alkilenową o 3—7 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, przez niższą grupę oksaalkilenową lub tiaalkilenową o 4 lub 5 atomach węgla w każdej, lub przez niższą grupę azaalkilenową o 2—6 atomach węgla w łańcuchu alkilenowym, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkoksylalkilowy, niższy rodnik alkoksylalkenylowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych, niższą grupę alkanoiloaminową, niższy rodnik fenyloalkanoiloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkenyloksylową lub niższą grupą alkoksymetylową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup, lub niższy rodnik alkoksykarbonyloaminowy o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, niższy rodnik alkanoiloaminoalkilowy, niższy rodnik alkanoiloaminoalkilenowy, lub ewentualnie podstawiony chlorowcem, grupą trójfluorometylową, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkenylową, niższą grupą

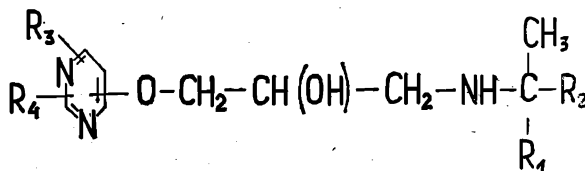
13

alkoksyłową, niższą grupą alkenyloksyłową lub niższą grupą alkoksymetyłową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdej z tych niższych grup rodnik fenyloniskoalkanoiloaminoniskoalkilowy lub fenyloniskoalkanoiloniskoalkilenowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, rodnik niskoalkoksykarbonyloaminoniskoalkilowy lub niskoalkoksykarbonyloaminoniskoalkilenowy o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, a R_4 oznacza niższą grupę aminoalkilową, alkilotioalkilową, alkilosulfenylową lub alkoksylkarbonyłową o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów alkilowych lub grupę fenyltio ewentualnie podstawioną chlorowcem, rodnikiem trójfluorometylowym, niższym rodnikiem alkilowym lub niższą grupą alkoksyłową

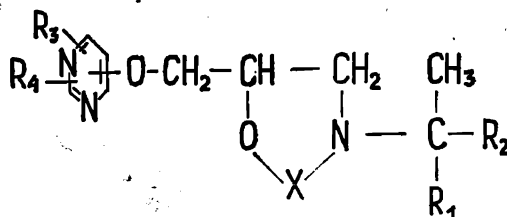
14

o co najwyżej 7 atomach węgla w każdym z niższych łańcuchów, oraz ich soli, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie a X oznacza dwuwartościowy rodnik aldehydu lub ketonu, lub sól tego związku, hydrolizuje się, otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na izomery, lub otrzymany racemat ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego sól, zwłaszcza w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą środowiska o odczynie kwaśnym.



Wzór 1



Wzór 2