



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**249147**  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 239/46

(22) Přihlášeno 20 09 84

(21) (PV 7103-84)

(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

2

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,

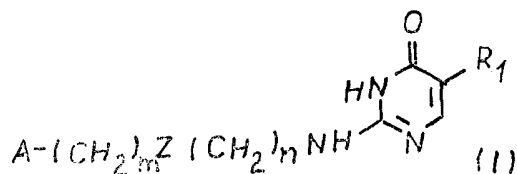
**Z** představuje atom kyslíku nebo síry,

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

**R<sup>1</sup>** představuje nitroskupinu nebo aminoskupinu, a jejich netoxických, farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, ve výsledném produktu se popřípadě redukuje nitroskupina na aminoskupinu nebo/a se získaná sloučenina popřípadě převede na sůl.

Vyráběné sloučeniny jsou účinnými antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů histaminu, inhibují sekreci žaludeční kyseliny a jsou užitečné při léčbě peptických vředů a jiných stavů vyvolaných nadměrnou sekrecí žaludeční kyseliny.

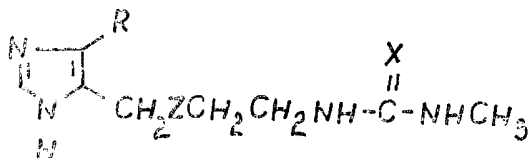
Vynález popisuje nové 2,5-disubstituované 4(3H)-pyrimidony obecného vzorce I



ve kterém A, m, Z, n a R<sup>1</sup> mají níže uvedené význam, a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli. Tyto sloučeniny jsou účinnými antagonisty H<sub>2</sub>-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 H<sub>2</sub>-receptorů byl burimamid (IIa). Tato látka inhibuje žaludeční sekreci živočichů, včetně člověka, velmi špatně se však vstřebává při orálním podání.

Metiamid (IIb), který byl dále hodnocen co do účinnosti jako H<sub>2</sub>-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 H<sub>2</sub>-antagonista stejně účinný jako metiamid, nevyvolává však agranulocytosu a v poslední době se vyskytuje na trhu jako antiulcerální léčivo.



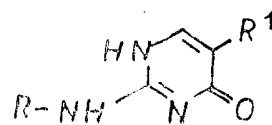
IIa; R=H, Z=CH<sub>2</sub>, X=S burimamid

IIb; R=CH<sub>3</sub>, Z=S, X=S metiamid

IIc; R=CH<sub>3</sub>, Z=S, X=NCN cimetidin

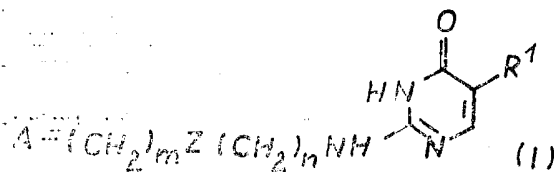
Přehled vývoje v oblasti H<sub>2</sub>-antagonistů, včetně látek diskutovaných v předcházejícím odstavci, je možno nalézt v práci C. R. Ganellina a spol., Federation Proceedings, 35, 1924 (1976), v práci Drugs of the Future, 1, 13 (1976) a v literárních odkazech citovaných v těchto pracích.

V daném oboru je znám velký počet antagonistů H<sub>2</sub>-receptorů histaminu na bázi 2,5-disubstituovaných pyrimidonů, odpovídajících obecnému vzorci



Tak v evropské přihlášce vynálezu čísl. 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 čísl. 49 173, zveřejněné 7. dubna 1982 a ve světové přihlášce vynálezu číslo 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 R<sup>1</sup> 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 číslo 249 149, 249 150.

Vynález se tedy týká antagonistů H<sub>2</sub>-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,

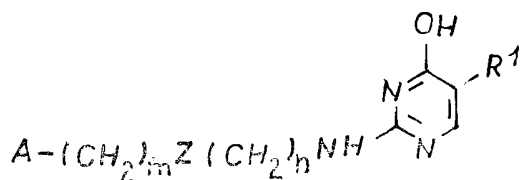
Z představuje atom kyslíku nebo síry,

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

R<sup>1</sup> představuje nitroskupinu nebo aminoskupinu, 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 meziproductů 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-pyrimidony je pochopitelné, že jak tyto látky, tak i meziproducty 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 náležejí 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 kafrsulfonová, kyselina levulová apod. Zmíněné soli se připravují známými metodami.

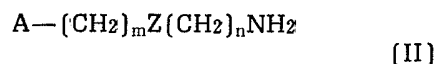
Jako nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce I se v současné době jeví následující látky:

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

- 5) 2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino]-5-nitro-4(3H)-pyrimidon,
- 6) 5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon,
- 7) 5-amino-2-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon a
- 8) 5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon,

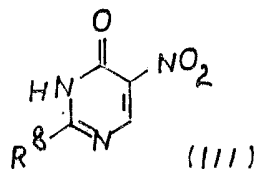
a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

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

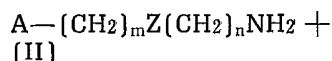


ve kterém

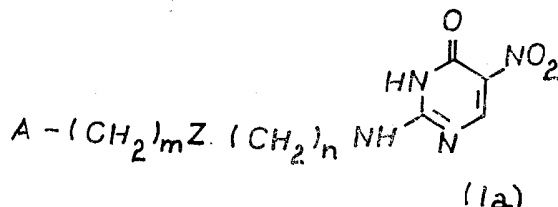
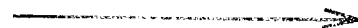
R² znamená odštěpitelnou skupinu, s výhodou atom fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylthioskupinu, nitroaminoskupinu, fenoxyskupinu, substituovanou fenoxyskupinu nebo alkoxykupinu, v přítomnosti inertního rozpouštědla, s výhodou methanolu nebo ethanolu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž R¹ znamená nitroskupinu, načež se popřípadě, k získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž R¹ znamená aminoskupinu, shora získaná sloučenina obecného vzorce I s nitroskupinou ve významu symbolu R¹ redukuje, a výsledný produkt se popřípadě převede na svojí adiční sůl s kyselinou.

Reakci podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:

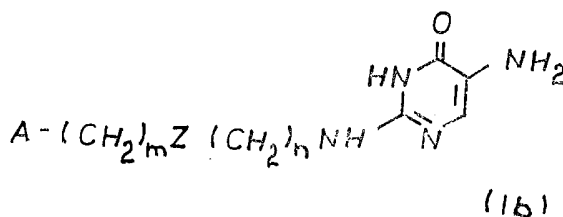
## Schéma



nereaktivní rozpouštědlo



redukce  
[H]



Vhodné odštěpitelné skupiny ve významu symbolu  $R^8$  jsou v daném oboru známy.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce I se s výhodou uskutečňuje zahřevem reakční směsi k varu pod zpětným chladičem. Redukci je možno provádět působením plynného vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako Raney-niklu, nebo redukujícího katalyzátoru, jako dithioničitanu sodného.

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 netoxické, 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 větší ošetřujícího lékaře. Tyto dávky a četnost jejich aplikace se pochopitelně mohou měnit přizpůsobením 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, nejvýhoději pak zhruba od 4 miligramů do 100 mg účinné látky. Účinná složka se s výhodou aplikuje ve stejných dávkách jednou až čtyřikrát denně.

Bylo zjištěno, že antagonisty  $H_2$ -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  $H_2$ -receptorů histaminu, bylo zjištěno, že tato látka je účinným terapeutickým činidlem při léčbě peptických vředů [Gray a spol., Lancet, 1, 8 001 (1977)]. Jedna z výhodných sloučenin podle vynálezu byla v různých testech srovnávána s cimetidinem, přičemž bylo zjištěno, že jako antagonist  $H_2$ -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 píštělí

K testu se užívají samci krysy (Long Evans), jejichž hmotnost v době zavádění kanyly činí 240 až 260 g. Tvar kanyly z nerežavějící 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 píštěle 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 šetrně 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 odložení počátečního vzorku sekretu, odebraného 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 na kilogram 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 autoburety 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 ED<sub>50</sub>. Každá dávka se testuje nejméně na 3 krysách a pro sestrojení 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 <sub>50</sub> [μmol/kg]<br>(subkutánní podání) | poměrná účinnost<br>(cimetidin = 1,0) |
|-------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| cimetidin               | 3,48<br>(2,3—5,5) <sup>x)</sup>                   | 1,0                                   |
| sloučenina z příkladu 2 | 0,15<br>(0,08—0,2) <sup>x)</sup>                  | 26<br>(13—50) <sup>x)</sup>           |

Poznámka:

<sup>x)</sup> 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 nijak 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 se 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 jim 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/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 infuzi 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 ml vzorku na pH 7,0 0,02N hydroxidem sodným za pomoci autoburety 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 psa s Heidenhainovým váčkem

| testovaná látka         | dávka <sup>x)</sup><br>(µmol/kg) | maximální inhibice<br>(%) | poměrná účinnost<br>(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:

<sup>x)</sup> 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-nitro-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)-propylamino]-4(3H)-pyrimidon

Roztok 8,20 g (33,0 mmol) 3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylaminu a 6,20 g (32,5

mmol) 2-methylthio-5-nitro-4-hydroxypyrimidinu (připraven postupem popsáným v americkém patentovém spisu č. 4 241 056) ve 35 ml ethanolu se 18 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, odparek 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. Příslušné frakce se spojí a odpaří se. Produkt poskytne po překrystalování z tetrahydrofuranu sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 161 až 164 °C.

NMR spektrum produktu, měřené v per-deuterodimethylsulfoxidu při 90 MHz svědčí o přítomnosti zhruba 0,25 mol tetrahydrofuranu.

Analýza: pro  $C_{19}H_{23}N_5O_4 \cdot 0,25C_4H_8O$

vypočteno

59,19 % C, 6,71 % H, 17,27 % N;

nalezeno

59,22 % C, 6,70 % H, 17,54 % N  
(korigováno na obsah 0,19 %  $H_2O$ ).

#### Příklad 2

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

Suspenze 0,50 g (1,29 mmol) 5-nitro-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propyl-amino]-4(3H)-pyrimidonu a katalytického množství Raney-niklu (cca 0,7 ml) v 50 ml methanolu se v Parrově aparatuře 2,75 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Reakční směs se zfiltruje a odpaří se. Odparek se nanese na sloupec 90 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, polotuhý produkt se okyselí methanolicou kyselinou chlorovodíkovou a z roztoku se etherem vysráží sloučenina uvedená v názvu, ve formě dihydrochloridu tajícího při 132 až 184 stupních Celsia.

Analýza: pro  $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 2HCl$

vypočteno

50,87 % C, 6,63 % H, 15,61 % N,  
19,76 % Cl;

nalezeno

49,89 % C, 6,56 % H, 15,48 % N,  
19,52 % Cl  
(korigováno na obsah 1,3 %  $H_2O$ ).

V odděleně prováděném pokusu se na produkt získaný po velmi rychlé chromatografii působí 20 ml 3,1N methanolicé

kyseliny chlorovodíkové. Směs se odpaří za sníženého tlaku a produkt se vysuší, čímž se získá 5,8 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě trihydrochloridu.

Analýza: pro  $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 0,3CH_4O$

vypočteno

48,65 % C, 6,60 % H, 14,70 % N,  
22,33 % Cl;

nalezeno

47,54 % C, 6,50 % H, 14,54 % N,  
21,93 % Cl  
(korigováno na obsah 1,22 %  $H_2O$ ).

#### Příklad 3

5-nitro-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon

Směs 2,88 g (12,5 mmol) 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylaminu a 2,33 g (12,44 mmol) 2-methylthio-5-nitro-4-hydroxypyrimidinu v 10 ml ethanolu se 13 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se nanese na sloupec 150 g silikagelu a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití gradientové eluce směsí methanolu a methylenchloridu. Z příslušných frakcí se získá 2,92 g produktu, který po překrystalování z tetrahydrofuranu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 150 až 153 °C.

Analýza: pro  $C_{14}H_{19}N_5O_3S_2$

vypočteno

45,51 % C, 5,18 % H, 18,96 % N,  
17,36 % S;

nalezeno

45,87 % C, 5,20 % H, 19,13 % N,  
17,45 % S.

#### Příklad 4

5-nitro-2-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon

Směs 4,85 g (17,93 mmol) 2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylaminu a 3,30 g (17,62 mmol) 2-methylthio-5-nitro-4-hydroxypyrimidinu v 15 ml ethanolu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci 190 g silikagelu za použití gradientové eluce směsí methanolu a methylenchloridu. Z příslušných frakcí se získá 5,86 g produktu, kte-

rý po překrystalování z tetrahydrofuranu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, která při zahřívání roztaje při 144 až 145 stupních Celsia, pak znovu ztuhne a opět taje při 193 až 194 °C.

NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu při 100 MHz, svědčí o přítomnosti cca 0,25 mol tetrahydrofuranu.

Analýza: pro  $C_{17}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot 0,25C_5H_8O$

vypočteno

50,56 % C, 5,89 % H, 16,38 % N,  
15,00 % S;

nalezeno

50,80 % C, 6,07 % H, 15,91 % N,  
14,68 % S.

#### Příklad 5

2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino]-5-nitro-4(3H)-pyrimidon

Směs 4,72 g (22,0 mmol) 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylaminu a 4,0 g (21,37 mmol) 2-methylthio-5-nitro-4-hydroxypyrimidinu ve 20 ml ethanolu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z 2-methoxyethanolu. Získá se 5,96 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 201 až 204 °C.

Analýza: pro  $C_{14}H_{19}N_5O_4S$

vypočteno

47,58 % C, 5,42 % H, 19,82 % N,  
9,07 % S;

nalezeno

47,22 % C, 5,36 % H, 19,76 % N,  
9,06 % S.

#### Příklad 6

5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon

Směs 1,3 g (3,51 mmol) 5-nitro-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidonu a katalytického množství Raney-niklu (zhruba 1,4 mililitru) ve 108 ml methanolu se v Parrovičské aparatuře 2,5 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Reakční směs se zfiltruje, přidá se k ní 7,0 ml 1,55 N methanolické kyseliny chlorovodíkové (10,9 mekv.) a výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se nanese na sloupec 85 g silikagelu a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití gradientové eluce směsí metha-

nolu, dichlormethanu a vody v poměru od 20 : 80 : 1 do 30 : 70 : 1. Příslušné frakce se spojí, přidá se k nim 7,0 ml 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové, směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se 6 hodin suší ve vysokém vakuu při teplotě 56 °C. Získá se 0,41 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě trihydrochloridu, u něhož nelze stanovit teplotu tání.

NMR (100 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty  $\delta$ ):

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

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, 25,16 % Cl.

#### Příklad 7

5-amino-2-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon

Směs 5,32 g (12,96 mmol) 5-nitro-2-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidonu a katalytického množství Raney-niklu (cca 3,5 mililitru) ve 300 ml methanolu se v Parrovičské aparatuře 3,0 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Reakční směs se zfiltruje, přidá se k ní 24,0 ml 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové (37,2 mekv.) a výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se nanese na sloupec 180 g silikagelu a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití gradientové eluce směsí methanolu a methylenchloridu. Příslušné frakce se spojí, odpaří se a odparek se znovu chromatografuje za použití gradientové eluce směsí acetonitrilu, methanolu a dichlormethanu v poměru od 7 : 14 : 86 do 8 : 18 : 80. Příslušné frakce se spojí, přidá se k nim 20 ml 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové, směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 56 °C. Získá se 2,35 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě trihydrochloridu tajícího při 150 až 155 °C.

Analýza: pro  $C_{17}H_{25}N_5OS_2 \cdot 3,25HCl \cdot 0,1CH_4O$

vypočteno

40,97 % C, 5,76 % H, 13,97 % N,  
12,79 % S, 22,98 % Cl;

nalezeno

40,77 % C, 5,92 % H, 14,29 % N,  
12,52 % S, 22,80 % Cl  
(korigováno na obsah 1,94 % H<sub>2</sub>O).

#### Příklad 8

5-amino-2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino]-4(3H)-pyrimidon

K roztoku 4,26 g (12,05 mmol) 2-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino]-5-nitro-4(3H)-pyrimidinu v 50 ml 2-methoxyethanolu obsahujícího 7,75 ml 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové (12,01 mekv.) se přidá katalytické množství Raney-niklu (zhruba 2,8 mililitru) a směs se 1,25 hodiny hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,35 MPa. Reakční směs se zfiltruje, přidá se k ní 20

mililitrů 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se nanese na sloupec 190 g silikagelu a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití směsi methanolu, acetonitrilu a hydroxidu amonného (20 : 80 : 1) jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí, odpaří se k suchu, zbytek se rozpustí ve 25 ml (38,8 mekv.) 1,55N methanolické kyseliny chlorovodíkové a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Vysušením zbytku ve vysokém vakuu při teplotě 56 °C se získá 3,53 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě trihydrochloridu o teplotě tání 127 až 132 °C.

Analýza: pro C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S · 3HCl

vypočteno

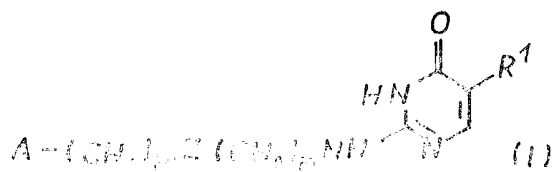
38,85 % C, 5,59 % H, 16,18 % N,  
7,41 % S, 24,58 % Cl;

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

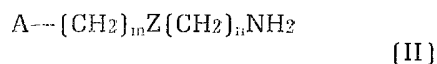
*m* je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

*n* je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

Z představuje atom kyslíku nebo síry,

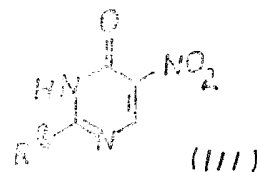
A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethylovou skupinou nebo piperidinomethylovou skupinou a

R¹ představuje nitroskupinu nebo aminoskupinu, 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

R² znamená odštěpitelnou skupinu, s výhodou atom fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylthioskupinu, nitroaminoskupinu, fenoxyskupinu, substituovanou fenoxyskupinu nebo alkokyskupinu, v přítomnosti inertního rozpouštědla, s výhodou methanolu nebo ethanolu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž R¹ znamená nitroskupinu, načež se popřípadě, k získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž R¹ znamená aminoskupinu, shora získaná sloučenina obecného vzorce I s nitroskupinou ve významu symbolu R¹ redukuje, načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

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

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce sloučeniny obecného vzorce I, v němž *m*, *n*, Z a A mají význam jako v bodu 1 a R¹ znamená nitroskupinu,

provádí plyným vodíkem v přítomnosti Raney-niklu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí

látky, za vzniku 5-amino-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxypropylamino)-4(3H)-pyrimidonu a jeho netoxických, farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.