

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

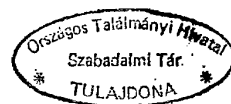
(11) (13)
193227 B

(22) A bejelentés napja: 84.09.20. (21) 3539/84
(33) US:
(32) 83.09.21.
(31) 534 426

(51) Int.Cl.
C 07 D 401/12
C 07 D 239/48
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
C 07 D 409/14
C 07 D 405/14
A 61 K 31/505

(41) (42) A bejelentés napja: 1985.06.28.

(45) Megjelent: 1988.11.15.



(72) Feltaláló:
ALGIERI Aldo A., Fayetteville, New York, US

(73) Szabadalmaz:
Bristol-Myers Company, New York, US

(54) ELJÁRÁS 2,5-DISZUBSZTITUÁLT-4(3H)-PIRIMIDON- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a gyomorsav-szekvenciót gátló hatású (I) általános képletű vegyület, ahol

m 0 és 2 közötti egész szám,

n 2 és 5 közötti egész szám,

Z jelentése kén- vagy oxigénatom

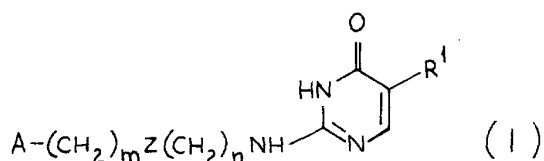
R₁ jelentése NO₂-vagy-NH1R₃-csoport,

R₃ jelentése formil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy hidrogénatom,

A jelentése fenilcsoport, furilcsoport, tienil-csoport, -(CH₂)_qNR₆R₇-csoporttal helyettesítve,

q értéke 1 és 4 közötti egész szám,

R₆ és R₇ 1-4 szénatomos alkil- vagy a csatlakozó nitrogénatommal piperidinocsoport.



1

Bizonyos (I) általános képletű 2,5-diszubsztituált-4(3H)-pirimidonok, ahol A, m, Z, n és R₁ jelentését az alábbiakban adjuk meg, valamint ezek nem mérgező, gyógyászatilag elfogadható sói hatékony hisztamin H₂-receptor

antagonisták, melyek gátolják a gyomorsav kiválasztását és jól használhatók a gyomorfekély, valamint más, patológiás hiperszekréciós állapotok kezelésére.

A (IIa) képletű burimamid volt az első, klinikailag hatásos hisztamin H₂-receptor antagonist. Gátolja a gyomor kiválasztását állapotokban és emberekben, de szájon át igen rossz szívódik fel. A (IIb) képletű metiamid, az ezt követőleg kifejlesztett hisztamin H₂-antagonista, sokkal hatékonyabb a burimamidnál, és szájon át aktív emberben. Klinikai felhasználása azonban korlátozott, toxicitása miatt (agranulocitózis). A (IIc) képletű cimetidin ugyanolyan hatékony hisztamin H₂-antagonista mint a metiamid, anélkül hogy agranulocitózist okozna, és újabban fekély-ellenes gyógyszerként került piacra.

A hisztamin H₂-antagonistákról, ideértve az előzőekben tárgyaltakat is, szóló összefoglalók megtalálhatók az alábbi közleményben: [C.R.Ganellin és mtsai, **Federation Proceedings**, 35, 1924 (1976); **Drugs of the Future**, 1, 13 (1976)], valamint az ott idézett hivatkozásokban.

Nagyszámú (III) általános képletű 2,5-diszubsztituált pirimidon hisztamin H₂-receptor antagonistá ismert a szakemberek számára. Így az 1979 október 17-én közzétett 4 793 számú európai szabadalmi leírás, az 1979. augusztus 22-én közzétett 3.677 számú európai szabadalmi leírás; az 1980. szeptember 3-án közzétett, 15.138 számú európai szabadalmi leírás; az 1981. március 11-én közzétett 24.873 számú európai szabadalmi leírás; az 1982. április 7-én közzétett 49.173 számú európai szabadalmi leírás, valamint az 1980. május 15-én közzétett, 8.000.966 számú PCT szabadalmi leírás is közöl ilyen vegyületeket, ahol R jelentése a jelen találmányban közölt és igényelt vegyületek 2-amino-csoportjának helyettesítőjéhez hasonló lehet, R₁ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy helyettesített alkilcsoport. Azonban ezen szabadalmi leírások egyikében sem közölnek olyan, a jelen szabadalmi leírásban közölt és igényelt vegyületet, amely az 5-ös helyzetben nitrocsoporttal vagy aminocsoporttal van helyettesítve.

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek, ahol

m 0, 1 vagy 2,
n 2, 3, 4 vagy 5,
Z jelentése kén- vagy oxigénatom,
R₁ jelentése NO₂- vagy NHR₃ csoport,
R₃ jelentése hidrogénatom, formil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,
A jelentése -(CH₂)_qNR⁶R⁷ csoporttal helyettesített fenil-, furil- vagy tienilcsoport,
q értéke 1, 2, 3 vagy 4,
2

2

R₆ és R₇ egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₆ és R₇ azzal a nitrogénatommal, amelyhez csatlakoznak, piperidinocsoportot képez

vagy ezek gyógyászatilag elfogadható savadéciós sóinak előállítására, melyek hisztamin H₂-antagonisták, hatásosan gátolják a gyomorsav-kiválasztást állatokban és emberekben, és jól használhatók gyomorfekély és más, a gyomorsavasság által okozott vagy súlyosbított állapotok kezelésére.

Az (I) általános képlet körébe tartozik az e vegyületek összes lehetséges tautomer formája, valamint ezek keveréke. Jóllehet, az (I) általános képletű vegyületet 4-pirimidon formában mutatjuk be, a szakterületen járatos szakember számára nyilvánvaló, hogy ez a vegyület, valamint az előállításában felhasznált köz-titermékek az (Ic) általános képletű, tautomer 4-hidroxi-pirimidin alakban is előfordulhatnak.

A „gyógyászatilag elfogadható sók” kifejezés az (I) általános képletű vegyületeknek bármely, nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható savval képezett sóját jelenti. Ezek a savak jól ismertek, ide tartozik a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, szulfámsav, foszforsav, salétromsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, oxálsav, benzoésav, metánszulfonsav, borkősav, citromsav, kámforszulfonsav, levulinsav, és hasonlóak. A sókat a szakterületen ismert módon állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületekben R₁ jelentése előnyösen -NO₂, -NH₂, -NHCO₂C₂H₅ vagy -NHCHO csoport. Az A szubsztituens előnyösen piperidino-metil-fenil-, (dimetilamino-metil)-tienil-, piperidino-metil-tienil- vagy (dimetil-amino-metil)-furil-csoport, m értéke előnyösen nulla vagy 1, n értéke kettő vagy három.

A legelőnyösebb tulajdonságú (I) általános képletű vegyületek tehát a következők:

1) 5-etoxi-karbomil-amino-2-[3-(3-piperidino-metil-fenoxi)-propilamino]-4-(3H)-pirimidon;

2) 5-amino-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4-(3H)-pirimidon;

3) 5-nitro-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4-(3H)-pirimidon;

4) 5-nitro-2-[2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4-(3H)-pirimidon;

5) 5-nitro-2-[2-[(5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4-(3H)-pirimidon;

6) 2-[2-[(5-dimetilaminoetil-2-furil)-metiltio]-etilamino]-5-nitro-4-(3H)-pirimidon;

7) 5-amino-2-[2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4-(3H)-pirimidon;

8) 5-amino-2-[2-[(5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4-(3H)-pirimidon;

9) 5-amino-2-[2-[(5-dimetilaminometil-2-furil)-metiltio]-etilamino]-4-(3H)-pirimidon; és

10) 5-formamido-2-[3-(3-piperidinometil-feniloxi)-propilamino]-4-(3H)-pirimidon;

valamint ezeknek **gyógyászati**lag elfogadható savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületeket különböző reakció-utakon lehet előállítani. Az A reakcióegyenletben R_8 csoport jelentése könnyen lehasadó csoport, például fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, alkiltio-csoport, nitroamino-csoport, fenoxi-csoport, helyettesített fenoxi-csoport, alkoxi-csoport vagy hasonló. A megfelelő lehasadó csoportok jól ismertek a szakterületen. A reakciókat semleges oldószerben, például metanolban vagy etanolban hajtjuk végre. A kezdeti reakcióknál előnyös ha a reagáló anyagokat a reflux hőmérsékleten tartjuk. A redukciót hidrogén-gázzal hajthatjuk végre megfelelő katalizátor, például Raney-nikkel jelenlétében vagy redukáló katalizátor, például nátrium-ditionittal.

A B reakcióegyenletben R_9 jelentése tioalkoxi-csoport vagy (V) képletű csoport, R_{10} jelentése hidrogénatom, R_{11} jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport. A reakciókat semleges oldószerben, például metanolban vagy etanolban hajtjuk végre. A (VI) általános képletű vegyületek előállításánál előnyös, ha az első reakciónál a reagáló anyagokat reflux-hőmérsékleten tartjuk; majd a (VII) általános képletű vegyület előállításánál a reakciót szobahőmérséklet és az oldószer reflux-hőmérséklete közötti hőfoktartományban végezzük.

Gyógyászati felhasználás céljára az I általános képletű gyógyászatiilag hatásos vegyületeket normális körülmények között olyan gyógyászati készítmény formájában adagoljuk, mely lényeges, vagy egyik lényeges hatóanyagként legalább egy ilyen vegyületet tartalmaz bázis, vagy nem toxikus, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós só formájában, gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A gyógyászati készítményeket adhatjuk szájon át, parenterálisan vagy végbélkúp formájában. Nagyon sokféle kiszerezési formát használhatunk. Ha például szilárd hordozóanyagot használunk, a készítményt tablettázhatjuk, tehetjük kemény zselatin kapszulába por vagy szemcsék formájában, vagy készíthetünk pasztillát, illetve tablettát belőle. Ha folyékony hordozót használunk, a készítmény lehet szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula, steril injekciós oldat, illetve vizes vagy nem-vizes folyadék-szuszpenzió formájú. A gyógyászati készítményeket a kívánt preparátumnak megfelelő, ismert technikával állítjuk elő.

A jelen találmány szerinti vegyületek dózis-mérete nemcsak olyan faktoroktól függ, mint a kezelt beteg testsúlya, hanem attól is, hogy milyen fokú gyomorsav gátlásra van szükség, valamint az adott pillanatban használt vegyület hatékonyságától is. Annak eldöntése, hogy milyen dózist kell használni (és hányszor kell adagolni naponta), a kezelőorvos belátására van bízva, és változhat, a dózist a kezelt beteg specifikus körülményeihez igazítva. A jelen találmány szerinti előnyös tulajdonságú vegyületekből minden szájon át adagolható dózis-egység 2-300 mg aktív adalék-

anyagot tartalmaz, legelőnyösebben 4-100 mg-ot. A hatóanyagot előnyösen egyforma adagokban, egy-négy alkalommal adjuk naponta.

A hisztamin H_2 -receptor antagonistákról kimutatták, hogy hatásosan gátolják a gyomor-kiválasztást állatokban és emberekben is, [lásd Brimblecombe et al., *J. Int. Med. Res.*, 3, 86 (1975)]. A cimetidin nevű hisztamin H_2 -receptor antagonisták klinikai vizsgálata kimutatta, hogy a gyomorfekély kezelésében hatásos terápiás szer [Gray et al., *Lancet*, 1, 8001 (1977)]. A jelen találmány szerinti egyik előnyös tulajdonságú vegyületet különböző vizsgálatokban összehasonlították a cimetidinnel és azt találták, hogy hisztamin H_2 -receptor antagonistaként hatásosabb a cimetidinnél, amint az az 1. és 2. táblázatban látható.

Gyomorkiválasztás-gátló hatás, meghatározása gyomor-fisztulás patkányban

A kanül beültetésekor 240-260 gramm test-súlyú him Long Evans patkányokat használunk. A rozsdamentes acél kanül tervezését és az előgyomor első falába való beültetését lényegében Pare és munkatársai által leírt módon [*Laboratory Animal Science*, 27, 244 (1977)] végezzük. A fistula komponensek tervezését valamint az operációt pontosan a fenti hivatkozásban közölt módon végezzük. Az operáció után az állatokat egyenként külön tartjuk szilárd fenékű ketrecekben, íűrészporon, és a teljes felépülési periódusban tetszés szerint ehetnek, ihatnak. Az állatokat az operáció után legalább 15 napig nem használjuk vizsgálati célokra.

20 órával a vizsgálat megkezdése előtt éhezettetjük az állatokat, de tetszés szerint ihatnak. Közvetlenül az összegyűjtés előtt a kanült megnyújtjuk és a gyomrot óvatosan átmossuk 30-40 ml meleg sóoldattal vagy desztillált vízzel, hogy az esetleges maradékokat eltávolítsuk. A lezáró csavar helyett ezután a katétert csavarjuk a kanülbe és a patkányt egy 40 cm hosszú, 15 cm széles és 13 cm magas átlátszó műanyag ketrecbe helyezük. A ketrec alján körülbelül 1,5 cm széles és 25 cm hosszú, a középpontba futó nyílás van, ezen lóg ki a katéter. Ily módon a gyűjtési periódusban a patkány nincs korlátozva, szabadon mozoghat. A vizsgálat többi részét a Ridley és munkatársai [*Research Comm. Chem. Path. Pharm.*, 17, 365 (1977)] leírása alapján végezzük.

A gyomor átmosása utáni első órában gyűjtött gyomornedvet elöntjük, mivel szennyezett lehet. Szájon át történő adagolás értékeléséhez a katétert eltávolítjuk a kanülből és a lezáró csavarral helyettesítjük. 2 ml/kg vizet adunk szájon át, gyomor-intubálással, és az állatot 45 percre visszahelyezzük a ketrecbe. Ezen idő elteltével a lezárócsavart eltávolítjuk, a katéterrel helyettesítjük, melyhez a gyomornedv összegyűjtése céljából kis műanyag csövet csatlakoztatunk. Kétórás mintát gyűjtünk (ez jelenti a kontroll-gyomornedvet), a katétert eltávolítjuk és visszahelyezzük a lezáró csavart.

A vizsgált vegyületet ezután szájon át, gyomor-intubálással, 2 ml/kg térfogatban adjuk be. Negyvenöt perc elteltével a lezáró csavart ismét eltávolítjuk, visszatesszük a katétert, melyhez a kis műanyag csövet erősítettük, és újabb kétórás mintát gyűjtünk. A második mintában lévő gyomornedvet a kontroll mintában lévő gyomornedvhez hasonlítjuk, hogy a vizsgált vegyület hatását megállapítsuk.

Ha a vizsgált vegyületeket parenterálisan értékeljük az állatot ip. vagy sc. injekciózzuk 2 ml/kg térfogatban a vegyület hordozójával, közvetlenül azután, hogy a kezdő, 60 perces mintát eldobtuk. Kétórás mintát veszünk (kontroll gyomornedv) majd az állatokat ip. vagy sc. injekciózzuk a vizsgált vegyülettel 2 ml/kg térfogatban. Újabb kétórás mintát veszünk, majd a vegyület hatásainak meghatározása céljából ezt a mintát a kontroll mintához hasonlítjuk.

1. Táblázat

Gyomor-kiválasztást gátló hatás gyomor-fisztulás patkánynál

Vegyület	ED ₅₀ sc μmól/kg	Hatás-arány (cimetidin = 1,0)
cimetidin	3.48 (2.3-5.5)*	1.0
2. példa vegyülete	0.15 (0.08-0.2)*	26 (13-50)*

* 95%-os konfidencia-tartomány

Gyomor-kiválasztást gátló aktivitás meghatározása Heidenhain Pouch kutyáknál

A műtét előtt megállapítjuk a hematológiai és vér-kémiai adatokat, majd megbecsüljük a kiválasztott nőstény kutyák általános egészségi állapotát. A kutyákat Tissue Vax 5-tel (DHLP-Pitman-Moore) oltjuk be, és általános állattartó részlegekben négyheti megfigyelésnek vetjük alá, hogy a lappangó betegségek megnyilvánuljanak. A műtét előtt 24 óráig éhezettjük a kutyákat, miközben tetszés szerinti mennyiségű vizet ihatnak.

Az érzéstelenítést Pentotál-nátriummal végezzük (Abbott), 25-30 mg/kg intravénás dózisban. Az érzéstelenítést ezután metoxifluoránnal (Pitman-Moore) tartjuk fent. A kardnyúlványtól a köldökig terjedő középvonal linea alba bemetszés jó hozzáférhetőséget és könnyű zárását biztosít. A gyomrot kihúzzuk az operációs területre, a nagyobb görbületet több ponton kifeszítjük és a bemetszés kiválasztott vonala mentén kampókat helyezünk el. A zsebet a gyomor-testből készítjük, így igazi fali sejt-nedvet kapunk. A gyomor térfogatának körülbelül 30%-át kivágjuk. A kanült könnyű, biológiailag semleges anyagból, például nylonból vagy Delrin-ből készítjük, a méretezést és a csatlakozást DeVito és Harkins [J. Appl. Physiol., 14, 138 (1959)] leírása

A mintákat lecentrifugáljuk és egy térfogat-osztásos centrifuga-csőbe helyezzük a térfogat meghatározása céljából. A titrálható savasságot úgy mérjük, hogy egy egy milliliteres mintát 0,02 N nátrium-hidroxiddal pH 7,0-ig titrálunk, egy Autoburet készüléket és elektromos pH-mérőt (Radiometer) használva. A titrálható sav-kiválasztást mikro-ekvivalensekben számoljuk, a milliliterben mért térfogatot a milliekvivalens per literben mért savkoncentrációval szorozva.

Az eredményeket a kontroll-leolvasásokhoz viszonyított százalékos gátlásban fejezzük ki. Dózis-hatás görbéket készítünk, az ED₅₀ értékeket regressziós analízissel határozzuk meg. Minden dózis-szinten legalább három patkányt használunk és legalább három dózis-szintet használunk a dózis-hatás görbe elkészítéséhez.

alapján végezzük. Operáció után az állatokat antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal kezeljük. 2-3 hónapot adunk nekik, hogy rendezőjenek. A kísérleteket a következőképpen végezzük: Minden egyes kísérlet előtt a kutyákat éjszakán át (körülbelül 18 óra) éhezettjük, közben annyi vizet ihatnak amennyit akarnak. A kutyákat szorítóhámba tesszük, és egy rózsáér-vénába kanült helyezünk a gyógyszer beadása céljából. Alapként hisztamint (100 μg/kg/óra) és klór-feniramin-maleátot (25 mg/kg/óra) adagolunk folyamatosan (6 ml/óra térfogatban) Harvard infúziós szivattyúval.

Kilencven-perces infúziót adunk a kutyáknak, hogy a sav-termelés állandó szintjét elérjék. Ebben az időpontban a vegyületet vagy normál só-oldatot (kontroll) adunk a **secretagogue-val** egyidőben 0,5 ml/kg térfogatban egy 30 másodperces periódus alatt. Órális vizsgálatok esetén a vegyületet gyomorszondán át adjuk be 5 ml/kg térfogatban. A **secretagogue** infúzióját folytatjuk és 4,5 órán át 15 percnként mintát veszünk a gyomornedvből. Minden egyes minta térfogatát a legközelebbi 0,5 ml-re kerekítve mérjük és a titrálható savasságot egy milliliter mintát 0,2 N nátrium-hidroxiddal 7,0-ig titrálva határozzuk meg, Autoburet-et és elektromos pH mérőt (Radiometer) alkalmazva. A titrálható sav mennyi-

ségét mikroekvivalensekben számítjuk ki, a milliliterekben mért térfogatot a milliekvivalens per literben megadott sav-koncentrációval szorozva.

Az eredményeket a kontrollhoz viszonyított százalékos gátlásban fejezzük ki, az eredmények öt kutya átlagát jelentik az adott dózis-szinten.

2. Táblázat

Gyomor-kiválasztást gátló hatás Heidenhain

Pouch kutyánál

Vegyület	Dózis* [mmól/ kg]	Maximum gátlás (%)	Hatás-arány cimetidin = 1.01
(Intravénás)			
Cimetidin	6.0	94	1.0
A 2. példa vegyülete	0.094	90	50
(Orális)			
Cimetidin	12.0	95	1.0
A 2. példa vegyülete	0.5	86	20

* A 2. példa vegyületét egyszeri dózisban használjuk 5 kutyánál.

A 2. táblázatban bemutatott eredmények mellett a 2. példában szereplő hatóanyag mind az intravénásan mind az orálisan kezelt kutyákban a cimetidinhez viszonyítva elnyújtott hatást mutat.

1. Példa

5-etoxikarbonilamino-2-[3-(3-piperidinometil-fenoxi)-propilamino]-4-(3H)-pirimidon

A. N-[3-piperidinometil-fenoxi)-propil]-guanidin-nitrát

7,45 g (30.0 mmól) 3-(3-piperidinometil-fenoxi)-propilamin dihidrokloridot és 6,04 g (30.0 mmól) 3,5-dimetilpirazol-1-karboxamidin-nitrátot tartalmazó 100 ml abszolút etanolos oldatot egy órán át refluxáltatunk, majd 16 órán át szobahőmérsékleten tartunk. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson besűrítjük, a maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk, így 9,82 g címben szereplő vegyületet kapunk.
Op.: 74-76°C.

B. 5-etoxikarbonilamino-2-[3-(3-piperidinometil-fenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon

Az A lépésben előállított 10,5 g (29,71 mmól) 3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilguanidin-nitrát és 6,69 g (29,8 mmól) etil-etoxikarbonilamino-formilacetát-nátrium-só keverékét 57 ml metanolban 1,25 g (29,8 mmól) 57%-os nátrium-hidrid diszperzióval kezeljük. A kapott keveréket 16 órán át 60°C-os olajfürdőn tartjuk. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot aceto-

nitrilben vesszük fel. A zavaros oldatot megsűrítjük, n-pentánnal mossuk, majd bepárolva kapjuk a nyers terméket. A félig szilárd terméket 250 g szilikagélre visszük (0,07—0,037 mm), majd villám-kromatográfiával kromatografáljuk, 1% ammónium-hidroxidot tartalmazó metanol-diklórmetán gradiens-elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a szilárd maradékot acetonnitrilből átkristályosítva kapjuk a címben szereplő vegyületet.

Op.: 171—173°C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{31}N_5O_4$ összegképlet alapján

számított: C 61,52 H 7,28 N 16,31

talált: C 61,13 H 7,27 N 16,24

2. Példa

5-Amino-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propil-amino]-4(3H)-pirimidon

1,70 g (3,96 mmól) 5-etoxikarbonilamino-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon 11,3 ml (28,3 mekv.) 10%-os vizes nátrium-hidroxidos szuszpenzióját 20 percig olajfürdőn 120°C-on tartjuk. A reakció-elegyet ecetsavval semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 250 g szilikagélre visszük (0,07-0,037 mm) és villám-kromatográfiával kromatografáljuk, diklórmetán:metanol:ammónium-hidroxid 80:20:1 arányú elegyét használva eluáló-szerként. A terméket tartalmazó megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, etanolos sósavval kezeljük, majd éterrel hígítva 0,28 g címben szereplő vegyületet kapunk hidroklorid-só formájában. A d_4^{20} dimetil-szulfoxidban felvett 100 MHz-es

mágneses magrezonancia spektrumban a következő rezonanciákat látjuk: δ : 7.14 (m, 4H); 6.94 (s, 1H); 4.0 (m, 4H); 3.32 (t, 2H); 2.84 (m, 4H); 1.94 (m, 2H); 1.66 (m, 6H).

3. Példa

5-Nitro-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon

8,20 g (33,0 mmól) 3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamin és 6,20 g (32,5 mmól, a 4 241 056 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban közölt eljárás szerint előállított) 2-metiltio-5-nitro-4-hidroxipirimidin keverékének 35 ml etanolos oldatát refluxáltatás közben 18 órán át kevertetjük. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 250 g szilikagélre (0,07-0,037 mm) visszük, villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol-diklórmetán gradiens-elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a terméket tetrahidrofuranból átkristályosítva kapjuk a címben szereplő vegyületet.

Op.: 161-164°C.

A d_6 dimetil-szulfoxidban felvett 90 MHz-es mágneses magrezonancia spektrum körülbelül 0,25 mól tetrahidrofuran jelenlétében mutatja.

Elemanalízis a $C_{19}H_{28}N_5O_4 \cdot 0.25C_4H_8O$ összegképlet alapján

számított: C 59,19 H 6,71 N 17,27

talált: C 59,22 H 6,70 N 17,54.

4. Példa

5-Amino-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon

0,50 g (1,29 mmól) 5-nitro-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon és katalitikus mennyiségű Raney-nikkel (körülbelül 0,7 cm³) 50 ml metanolos szuszpenzióját Parr készülékben $34,5 \times 10^3$ Pa nyomáson 2,75 órán át hidrogénezzük. A reakció-elegyet megsűrjük majd bepároljuk, a maradékot 90 g szilikagélre (0,07-0,037 mm) visszük, majd villám-kromatográfiával kromatografáljuk, 1% ammónium-hidroxidot tartalmazó metanol-diklórmetán gradiens elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk a fél-szilárd terméket metanolsósavval megsavanyítjuk, majd éterrel kicsapva kapjuk a címben szereplő vegyületet dihidroklorid sók formájában.

Op.: 182-184°C.

Elemanalízis $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 2HCl$ összegképlet alapján

számított: C 50,87 H 6,63 N 15,61

Cl 19,76

talált: C 49,89 H 6,56 N 15,48

Cl 19,52

Külön kísérletben, a villám-kromatográfia után kapott anyagot 20 ml 3,1 N metanolos sósavval kezeljük, majd csökkentett nyomáson bepárolva 5,8 g címben szereplő vegyületet kapunk trihidroklorid só formájában.

Elemanalízis $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 0.3CH_4O$ összegképlet alapján

számított: C 48,65 H 6,60 N 14,70

Cl 22,33

5 talált: C 47,54 H 6,50 N 14,54

Cl 21,93

5. Példa

5-Nitro-2-[2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon

2,88 g (12,5 mmól) 2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamin és 2,33 g (12,44 mmól) 2-metiltio-5-nitro-4-hidroxi-pirimidin 10 ml etanolos oldatát 13 órán át refluxáltatjuk. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 150 g szilikagélre visszük és villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol-diklórmetán gradiens-elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókból 2,92 g terméket kapunk, majd a tetrahidrofuranból átkristályosítva kapjuk a címben szereplő vegyületet. Op.: 150-153°C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{19}N_5O_3S_2$ összegképlet alapján

számított: C 45,51 H 5,18 N 18,96

S 17,36

talált: C 45,87 H 5,20 N 19,13

S 17,45

6. Példa

5-Nitro-2-[2-[(5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon

4,85 g (17,93 mmól) 2-[(5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamin és 3,30 g (17,62 mmól) 2-metiltio-5-nitro-4-hidroxipirimidin 15 ml etanolos oldatát 18 órán át refluxáltatjuk. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot 190 g szilikagélen villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol-diklórmetán gradiens-elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókból 5,86 g terméket kapunk, ezt tetrahidrofuranból átkristályosítva kapjuk a címben szereplő vegyületet. Op.: 144-145°C, újra megszilárdul, majd 193-194°C-on újra megolvad.

A d_6 dimetil-szulfoxidban felvett 100 MHz-es mágneses magrezonancia spektrum 0,25 mól tetrahidrofuran jelenlétét mutatja.

Elemanalízis $C_{17}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot 0.25C_4H_8O$ összegképlet alapján

számított: C 50,56 H 5,89 N 16,38

S 15,00

talált: C 50,80 H 6,07 N 15,91

S 14,68.

7. Példa

2-[2-[(5-dimetilaminometil-2-furil)-metiltio]-etilamino]-5-nitro-4(3H)-pirimidon

4,72 g (22,0 mmól) 2-[(5-dimetilaminometil-2-furil)-metiltio]-etilamin és 4,0 g (21,37 mmól) 2-metiltio-5-nitro-4-hidroxipirimidin 20 ml etanolos elegyét 18 órán át refluxáltatjuk. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 2-metoxi-etanolból átkristályosítva 5,96 g címben szereplő vegyületet kapunk.

11

Op.: 201-204°C

Elemenálízis a $C_{14}H_{19}N_5O_4S$ összegképlet alapján

számított: C 47,58 H 5,42 N 19,82

S 9,07

talált: C 47,22 H 5,36 N 19,76

S 9,06.

8. Példa

5-Amino-2-[2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4-3(H)-pirimidon

1,3 g (3,51 mmól) 5-nitro-2-[2-[(5-dimetilaminometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon és katalitikus mennyiségű Raney-nikkel No. 28 (körülbelül 1,4 cm³) 108 ml-es szuszpenzióját Parr. berendezésben 344,7 x 10³ Pa nyomáson 2,5 órán át hidrogénezzük. A reakció-elegyet megsűrjük 7,0 ml (10,9 mekv.) 1,55 N metanolos sósavval kezeljük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 85 g szilikagélre visszük, majd villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol-diklórmetán-víz 20:80:1 aránytól 30:70:1-ig változó összetételű elegyét használva gradiens-elúcióhoz. A megfelelő frakciókat egyesítjük, 7,0 ml 1,55 N metanolos sósavval kezeljük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és nagy vákuumban 56°C-on 6 órán át szárítva 0,41 g címben szereplő vegyületet kapunk trihidroklorid só formájában, melynek határozatlan az olvadáspontja. A d₆ dimetil-szulfoxidban felvett 100 MHz-es mágneses magrezonancia spektrumban a következő csúcsok találhatóak: δ 8.88 (m, 6H); 8.18 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.50 (m, 2H); 2.73 (m, 8H).

Elemenálízis $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot 3.5 \cdot HCl$ összegképlet alapján

számított: C 36,00 H 5,29 N 14,99

S 13,73 Cl 26,57

talált: C 36,12 H 4,77 N 14,57

S 13,90 Cl 25,16

9. Példa

5-Amino-2-[2-[5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon

5,32 g (12,96 mmól) 5-nitro-2-[2-[(5-piperidinometil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon és katalitikus mennyiségű Raney-nikkel No. 28 (körülbelül 3,5 cm³) 300 ml metanolos keverékét Parr. készülékben 344,7 · 10³ Pa nyomáson hidrogénezzük 3,0 órán át. A reakció-elegyet megsűrjük, 24,0 ml (37,2 mekv.) 1,55 N metanolos sósavval kezeljük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 180 g szilikagélre visszük, villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol-diklórmetán gradiens-elúciót alkalmazva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk és újra kromatografáljuk acetonnitril:metanol:diklórmetán 7:14:86 aránytól 8:18:80 arányig változó összetételű elegyét használva gradiens-elúcióhoz. A megfelelő frakciókat egyesítjük, 20 ml 1,55 N metanolos sósav-

12

val kezeljük, csökkentett nyomáson bepároljuk, majd nagy vákuumban 56°C-on szárítva 2,35 g címben szereplő vegyületet kapunk trihidroklorid só formájában.

Op.: 150-155°C.

Elemenálízis $C_{17}H_{25}N_5OS_2 \cdot 3.25HCl \cdot 0.1CH_4O$ összegképlet alapján

számított: C 40,97 H 5,76 N 13,97

S 12,79 Cl 22,98

talált: C 40,77 H 5,92 N 14,29

S 12,52 Cl 22,80

10. Példa

5-Amino-2-[2-[(5-dimetilaminometil-2-furil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon

4,26 g (12,05 mmól) 2-[2-[(5-dimetilaminometil-2-furil)-metiltio]-etilamino]-5-nitro-4(3H)-pirimidon 50 ml metoxi-etanolos oldathoz, mely 7,75 ml (12,01 mekv.) 1,55 N metanolos sósavat tartalmaz, katalitikus mennyiségű Raney-nikkel No. 28-at adunk (körülbelül 2,8 cm³), és a keveréket Parr készülékben 344,7 · 10³ Pa nyomáson 1,25 órán át hidrogénezzük. A reakció-elegyet megsűrjük, 20 ml 1,55 N metanolos sósavval kezeljük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 190 g szilikagélre visszük, villám-kromatográfiával kromatografáljuk, eluálószerként metanol:acetonitril:(ammónium-hidroxid) 20:80:1 arányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot 25 ml (38,8 mekv.) 1,55 N metanolos sósavban oldjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, majd nagy-vákuumban 56°C-on szárítva 3,53 g címben szereplő vegyületet kapunk trihidroklorid só formájában.

Op.: 127-132°C.

Elemenálízis a $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot 3HCl$ összegképlet alapján

számított: C 38,85 H 5,59 N 16,18

S 7,41 Cl 24,58

talált: C 38,97 H 5,59 N 16,14

S 7,72 Cl 23,70.

11. Példa

5-Formamido-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon

A 4. példa szerint előállított 1,51 g (3,23 mmól) 5-amino-2-[3-(3-piperidinometilfenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon-trihidroklorid 10 ml acetonitril és 2 ml metanol elegyében készített szuszpenziójához 6 ml (43,0 mmól) trietilamint adunk. A kapott oldatot 15 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 10 ml acetonitrilben oldjuk, majd 2,17 g (16,0 mmól) fenil-formiáttal kezeljük. A reakció-elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 120 g szilikagélre 0,07-0,037 mm) visszük, villám-kromatográfiával kromatografáljuk, metanol:diklórmetán:ammónia 5:95:0,4 aránytól 10:90:0,7 arányig változó elegyét használva gradiens-elúcióra. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és bepárolva 1,04 g terméket kapunk. Abszolút etanolból

átkristályosítva kapjuk a címben szereplő vegyületet.

Op.: 173-174°C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{27}N_5O_3$ összegképlet alapján

számított: C 62,32 H 7,06 N 18,17

talált: C 62,19 H 6,93 N 18,56.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, ahol

m 0, 1 vagy 2,

n 2, 3, 4 vagy 5,

Z jelentése kén- vagy oxigénatom,

R₁ jelentése NO₂- vagy NHR₃-csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom, formil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,

A jelentése -(CH₂)_qNR⁶R⁷ csoporttal helyettesített fenil-, furil- vagy tienilcsoport,

q értéke 1, 2, 3 vagy 4,

R₆ és R₇ egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₆ és R₇ azzal a nitrogénatommal, amelyhez csatlakoznak, piperidinocsoportot képez,

és ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) R₁ jelentésében NO₂-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására — előnyösen reflux-hőmérsékleten — egy (VIII) általános képletű vegyületet, melyben A, m, Z és n jelentése meg-
egyezik a fentiekkel, reagáltatunk egy (IV) általános képletű vegyülettel, melyben

R₈ jelentése egy lehasadó csoport, előnyösen fluor-, klór-, bróm-, jód-, alkiltio-, nitro-amino-, fenoxi-, helyettesített fenoxi- vagy alkoxics csoport, a reakcióra semleges oldó-
szerben, előnyösen metanolban vagy etanolban majd kívánt esetben az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R₁ jelentése -NH₂ csoport, a fentiek szerint kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben R₁ jelentése nitro-
csoport, redukciónak vetjük alá előnyösen hidrogén-gázzal Raney-nikkel jelenlétében, majd kívánt esetben az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R₁ jelentése NHR₃ csoport, ahol R₃ jelentése formilcsoport, a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben R₁ jelentése -NH₂ csoport, fenil-formiáttal reagáltatunk, vagy
b) R₁ jelentésében NHR₃-csoportot- és R₃ jelentésében 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására semleges oldószerben, előnyösen metanolban vagy etanolban, előnyösen reflux-hőmérsékleten egy (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben A, m, Z és n jelentése az 1. igény-
pontban megadott, egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, melyben R₉ jelentése alkiltiocsoport vagy (V) képletű csoport, majd a keletkezett (VI) általános képletű vegyületet, melyben A, m, Z és n jelentése a fent megadott, semleges oldószerben, előnyösen a

szobahőmérséklet és az oldószer reflux-hőmérséklete közötti hőmérséklet-tartományban reagáltatjuk egy (X) általános képletű vegyülettel, melyben

5 R₁₀ jelentése hidrogénatom,

R₁₁ jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, előnyösen etoxics csoport,

és kívánt esetben a keletkezett (VII) általános képletű vegyületet, melyben A, m, Z, n, R₁₀ és R₁₁ jelentése a fentiekben megadott, hidrolizáljuk, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben R₁ jelentése -NH₂ csoport,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet savaddíciós sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyben R₁ jelentése -NO₂-, -NH₂-, -NHCO₂C₂H₅ vagy NHCHO csoport, az A szubsztituens jelentése piperidino-metil-fenil-, (dimetil-amino-metil)-tienil-, piperidino-metil-tienil- vagy (dimetil-amino-metil)-furil-csoport, Z jelentése kén- vagy oxigénatom, m értéke 0 vagy 1, n értéke 2 vagy 3, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-amino-2-[3-(3-piperidino-metil-fenoxi)-propil-amino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-nitro-2-[3-(3-piperidino-metil-fenoxi)-propilamino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-nitro-2-[2-[(5-dimetil-amino-metil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-nitro-2-[2-[(5-piperidino-metil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 2-[2-[(5-dimetil-amino-metil-2-furil)-metiltio]-etil-amino]-5-nitro-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-amino-2-[2-[(5-dimetil-amino-metil-3-tienil)-metiltio]-etil-amino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

15

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-amino-2-[2-[(5-piperidino-metil-3-tienil)-metiltio]-etilamino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-amino-2-[2-[(5-dimetil-amino-metil-2-furil)-metil-tio]-etil-amino]-4(3H)-pirimidon és

16

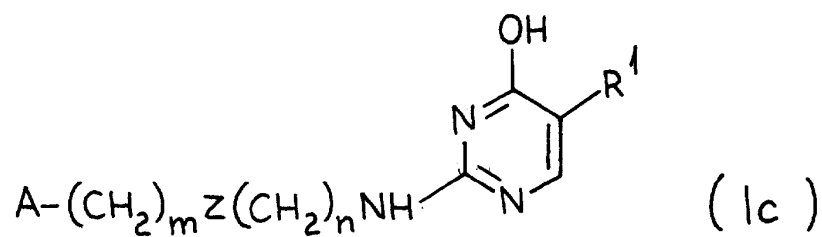
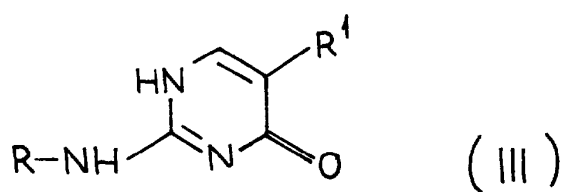
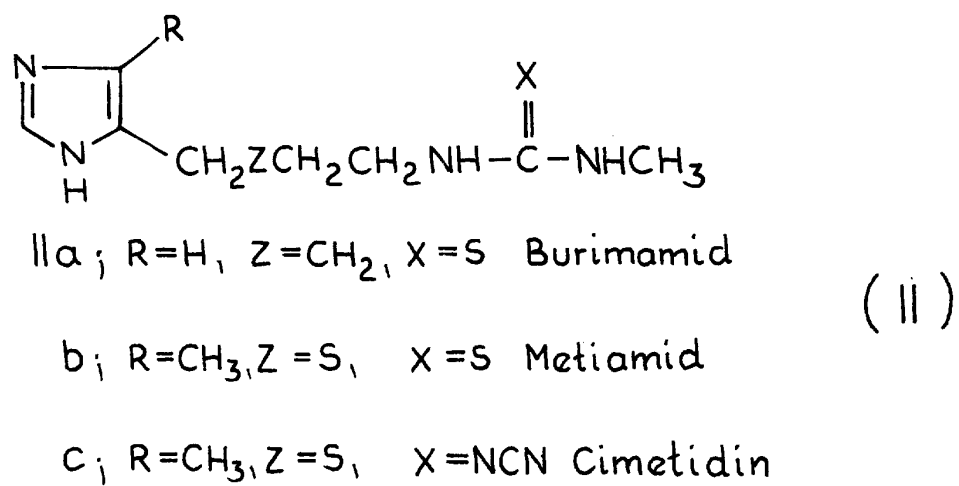
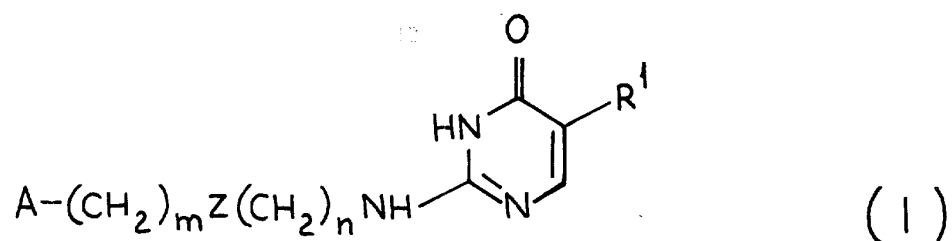
gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

5 11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 5-formamido-2-[3-(3-piperidino-metil-fenoxi)-propil-amino]-4(3H)-pirimidon és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

10

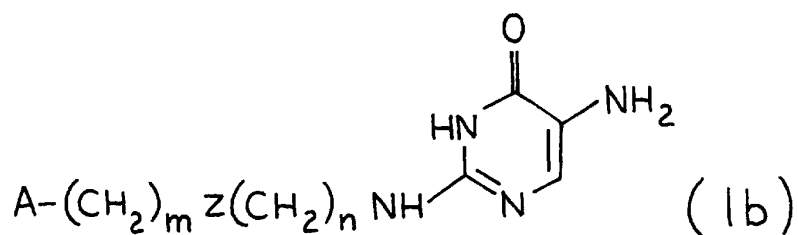
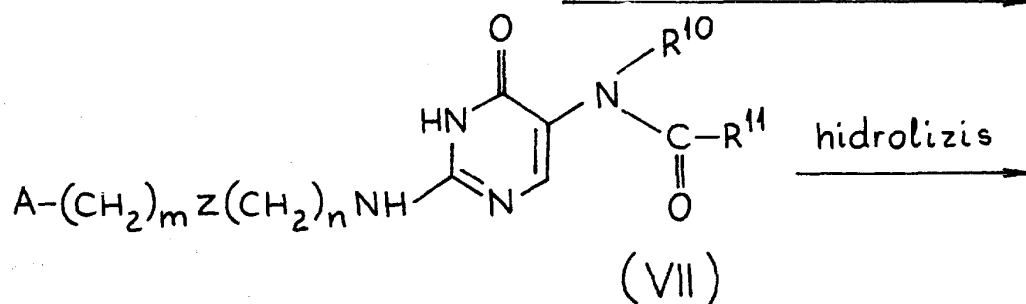
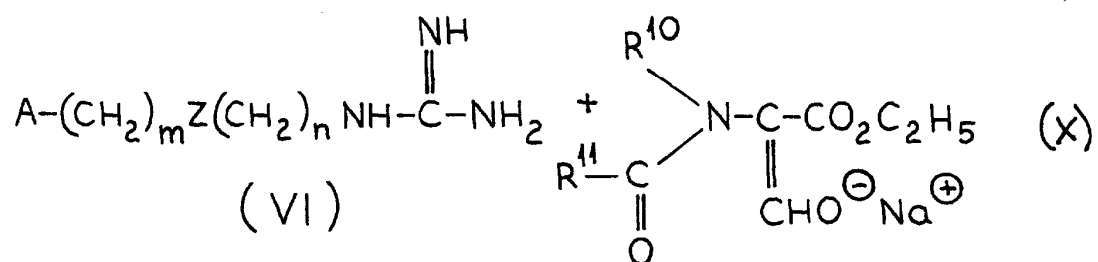
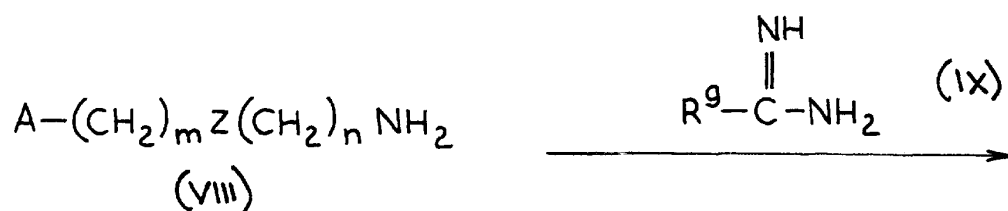
3 lap rajz, 9 képlet

Int.Cl. C 07 D 401/12; C 07 D 239/48;
C 07 D 405/12; C 07 D 409/12; C 07 D 409/14;
C 07 D 405/14; A 61 K 31/505

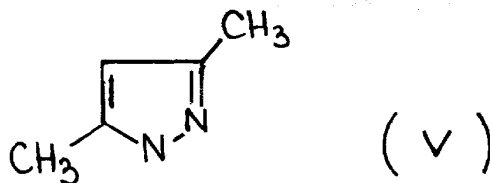


Int.Cl. C 07 D 401/12; C 07 D 239/48;
C 07 D 405/12; C 07 D 409/12; C 07 D 409/14;
C 07 D 405/14; A 61 K 31/505

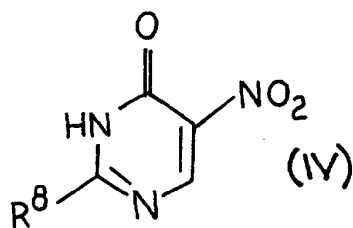
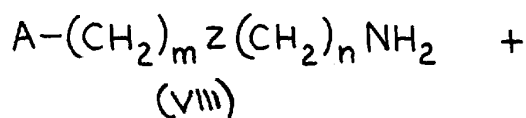
(B) reakcióegyenlet



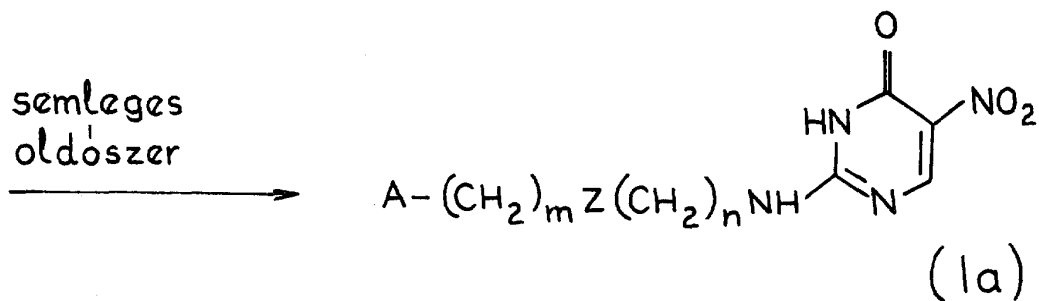
Int.Cl. C 07 D 401/12; C 07 D 239/48;
C 07 D 405/12; C 07 D 409/12; C 07 D 409/14;
C 07 D 405/14; A 61 K 31/505



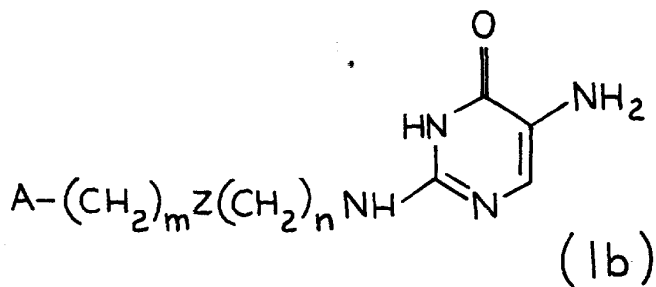
(A) reakcióegyenlet



semleges
oldószer



$[H]$
 $\longrightarrow$
Redukció



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4246. Nyomdaipari Vállalat, Uzsgorod