



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249149
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/46

(22) Přihlášeno 20 09 84
(21) (PV 4952-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 09 83
(534426) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 17 07 86
(45) Vydáno 15 03 88

(72)
Autor vynálezu ALGIERI ALDO ANTONIO, FAYETTEVILLE, N.Y. (Sp.st.a.)

(73)
Majitel patentu BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

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

1

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

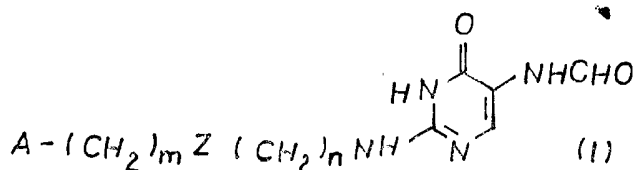
A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethylovou skupinou nebo piperidinomethylovou skupinou,

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

m, **n**, **A** a **Z** mají shora uvedený význam, nechá reagovat s fenyl-formiátem, načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

Vyráběné látky jsou účinnými antagonisty H₂-receptorů histaminu, inhibují sekreci žaludeční kyseliny a jsou užitečné při léčbě peptických vředů a jiných stavů vyvolaných nadměrnou sekrecí žaludeční kyseliny.

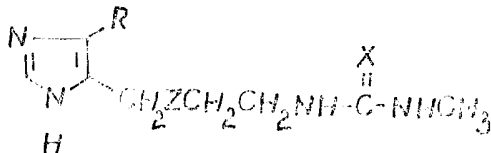
Vynález popisuje nové 2,5-disubstituované 4(3H)-pyrimidony obecného vzorce I



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

Prvním klinicky účinným antagonistou H₂-receptorů byl burinamid (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 H₂-antagonista, je co do účinnosti silnější než burinamid a je u člověka účinný při orálním podání. Klinická využitelnost této látky je však omezena vzhledem k projevům toxicity (agranulocytosa). Cimetidin (IIc) je jako H₂-antagonista stejně účinný jako metiamid, nevyvolává však agranulocytosu a v poslední době se vyskytuje na trhu jako antiulcerační léčivo.



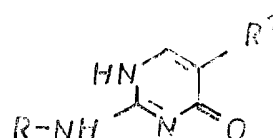
IIa; R=H, Z=CH₂, X=S burinamid

IIb; R=CH₃, Z=S, X=S metiamid

IIc; R=CH₃, Z=S, X=NCN cimetidin

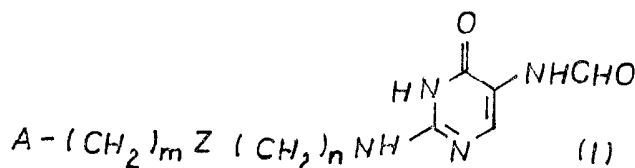
Přehled vývoje v oblasti H₂-antagonistů, včetně látek diskutovaných v předcházejícím odstavci, je možno nalézt v práci C. R. Ganellina a spol., Federation Proceedings, **35**, 1924 (1976), v práci Drugs of the Future, **1**, 13 (1976) a v literárních odkazech citovaných v těchto pracích.

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



Tak v evropské přihlášce vynálezu číslo 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 čís. 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 R¹ může znamenat atom vodíku, alkylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu. Žádná z těchto přihlášek však nepopisuje výše zmíněné sloučeniny substituované v poloze 5 nitroskupinou nebo substituovanou aminoskupinou, jako je tomu v případě sloučenin podle tohoto vynálezu a podle našich souvisejících československých patentových spisů číslo 249 147 a 249 150.

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



ve kterém

m je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

n je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

Z představuje atom kyslíku nebo síry a

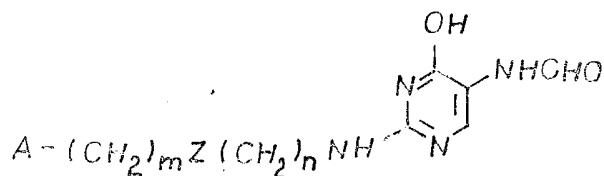
A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethylovou skupinou nebo piperidinomethylovou skupinou,

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

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich soli.

Vynález rovněž popisuje způsob výroby meziproduktů použitelných pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

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

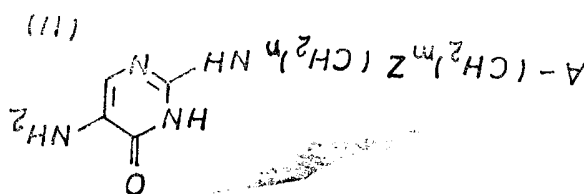


Výrazem „netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli“ se označují soli sloučenin obecného vzorce I s libovolnými netoxickými, farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Tyto kyseliny jsou dobře známé a náleží k nim kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina sulfamová, kyselina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

levulová apod. Zmíněné soli se připravují známými metodami.

Jako nejvýhodnější sloučenina obecného vzorce I se v současné době jeví 5-formamido-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)-propylamino]-4(3H)-pyrimidon a jeho netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

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



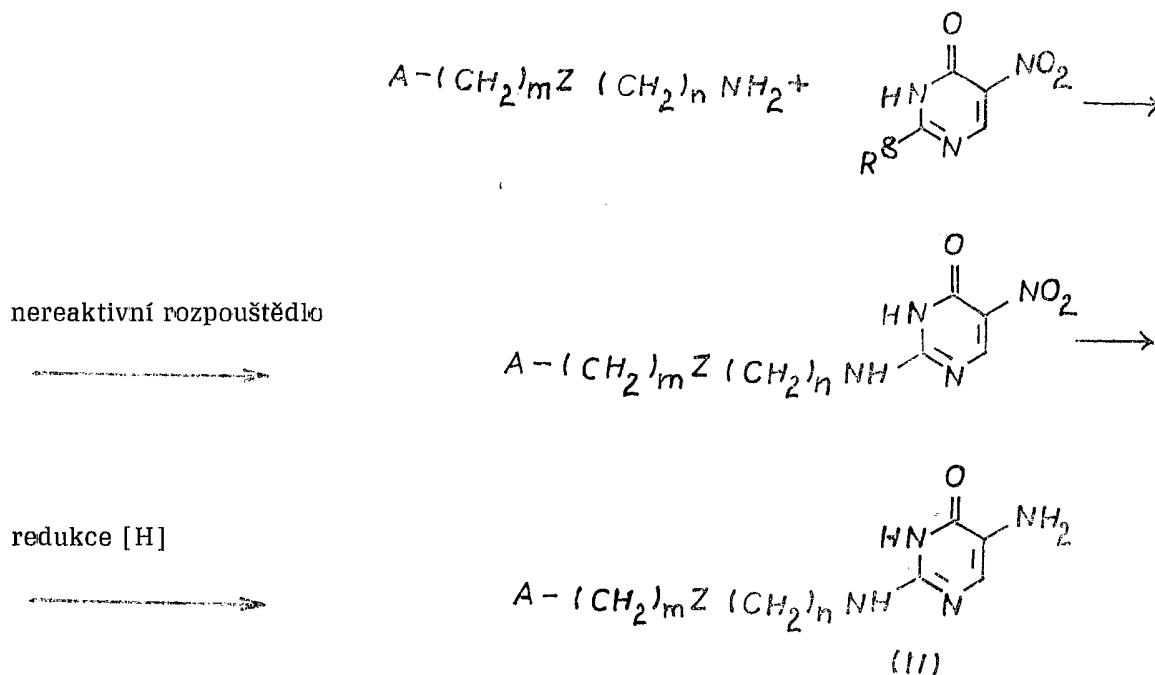
ve kterém

m, **n**, **A** a **Z** mají shora uvedený význam, nechá reagovat s fenyl-formiátem, načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

Reakce podle vynálezu se účelně provádí v inertním rozpouštědle, jako v acetonitrilu, přičemž se s výhodou pracuje při teplotě místnosti.

Výchozí látky obecného vzorce II lze připravit postupem podle našeho souvisejícího československého patentového spisu č. 249147, který probíhá podle následujícího reakčního schématu, v němž mají **m**, **n**, **A** a **Z** shora uvedený význam.

Schéma



Symbol R^8 znamená snadno odštěpitelnou skupinu, jako atom fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylthioskupinu, nitroaminoskupinu, fenoxyskupinu, substituovanou fenoxyskupinu, alkoxyskupinu apod. Vhodné odštěpitelné skupiny jsou v daném oboru známy.

Shora uvedené reakce se provádějí v inertním rozpouštědle, jako v methanolu či ethanolu. Zahajovací reakce se s výhodou uskutečňuje zahřevem reakčních složek 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 kap-

sle, sterilní roztok pro injekce nebo vodná či nevodná kapalná suspenze. Tyto farmaceutické prostředky se připravují běžnými technikami, tak jak to odpovídá žádané lékové formě.

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

Bylo zjištěno, že antagonisty 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**, 8001 (1977)].

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v

žádném směru neomezuje. Vlastní reakci podle vynálezu ilustruje příklad 1, následující příklady pak popisují přípravu výchozích látek.

Příklad 1

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

K suspenzi 1,51 g (3,23 mmol) 5-amino-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylamino]-4(3H)-pyrimidon-trihydrochloridu (připraven v příkladu 3) v 10 ml acetonitrilu a 2 ml methanolu se přidá 6 ml (43,3 mmol) triethylaminu. Výsledný roztok se 15 minut míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 10 ml acetonitrilu a k roztoku se přidá 2,17 g (16,0 mmol) fenyl-formiátu. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, odparek se nanese na sloupec 120 g silikagelu (230 až 400 mesh) a podrobí se velmi rychlé chromatografii za použití gradientové eluce směsí methanolu, dichlormethanu a hydroxidu amonného v poměru od 5 : 95 : 0,4 do 10 : 90 : 0,7. Příslušné frakce se spojí a odpaří se. Získá se 1,04 g produktu, který po překrystalování z absolutního ethanolu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 173 až 174 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{27}N_5O_3$

vypočteno

62,32 % C, 7,06 % H, 18,17 % N;

nalezeno

62,19 % C, 6,93 % H, 18,56 % N
[korigováno na obsah 3,0 % H_2O].

Příklad 2

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 popsáním 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 svěd-

čí o přítomnosti zhruba 0,25 mol tetrahydrofuranu.

Analýza: pro $C_{19}H_{28}N_5O_4$. 0,25 C_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 3

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

Suspenze 0,50 g (1,29 mmol) 5-nitro-2-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propylamino]-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 182 až 184 stupních Celsia.

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

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 3,1 N methanolicke kyseliny chlorovodíkové. Směs se odpaří za sníženého tlaku a produkt se vysuší, čímž se získá 5,8 g sloučeniny uvedeně v názvu, ve formě trihydrochloridu.

Analýza: pro $C_{19}H_{27}N_5O_2$. 3 HCl . 0,3 CH_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].

Analogickým postupem jako v příkladech 2 a 3 je možno připravit rovněž následující výchozí látky obecného vzorce II:

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

NMR (100 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

8,88 (multiplet, 6H),
8,18 (multiplet, 1H),
7,82 (singlet, 1H),
7,56 (singlet, 1H),
7,40 (singlet, 1H),
4,50 (singlet, 2H),
3,82 (singlet, 2H),
3,50 (multiplet, 2H),
2,73 (multiplet, 8H).

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

vypočteno

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

nalezeno

36,12 % C, 4,77 % H, 14,57 % N,
13,90 % S, 25,16 % Cl.

5-amino-2-[2-
-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-
methylthio]ethylamino]-4(3H)-
pyrimidon, jehož trihydrochlorid taje při
150 až 155 °C.

5-amino-2-[2-

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

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

vypočteno

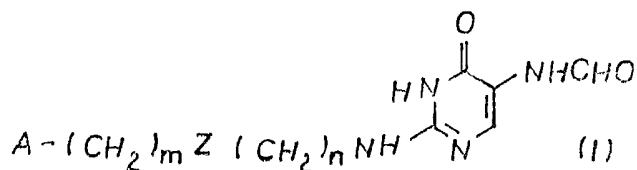
38,85 % C, 5,59 % H, 16,18 % N,
7,41 % S, 24,58 % Cl;

nalezeno

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

m je číslo o hodnotě 0 nebo 1,

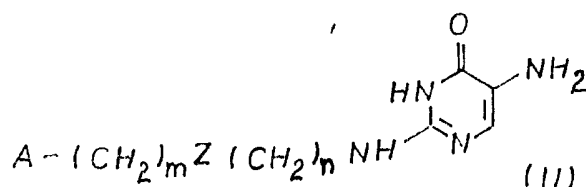
n je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

Z představuje atom kyslíku nebo síry a

A znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, kteréžto skupiny mohou být substituovány dimethylaminomethyl-

vou skupinou nebo piperidinomethylovou skupinou,

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



ve kterém

m , n , A a Z mají shora uvedený význam, nechá reagovat s fenyl-formiátem, načež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v acetonitrilu, při teplotě místnosti.