

3137/91

24.03.97

SYNTHELABO S.A.

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

55.089/PA

59392

Eljárás 2-amino-4-karboxamido-pirimidin-származékok, valamint
ilyen származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészít-
mények előállítására

A bejelentés napja: 1991. 10. 01.

Elsőbbsége: 1990. 10. 02. {90.12094}

Franciaország

K i v o n a t

A találmány [I] általános képletű 2-amino-4-karboxamido-
-pirimidin-származékok, valamint az ezeket a származékokat ható-
anyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonat-
kozik. A [I] általános képletben:

- m jelentése 0 vagy 1,
- p jelentése 0 vagy 1,
- q jelentése 1 vagy 2,
- n jelentése 2 vagy 3,
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és
- X jelentése egy vagy több atom, illetve csoport a követ-
kezők közül: hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metoxi-
csoport, metilcsoport, izopropilcsoport.

^{főnti vegyületek a}
A prosztata jóindulatu hipertrófiájának kezelésére, külön-
böző vizelési rendellenességek megszüntetésére használható. [I]
általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy - adott
esetben hidrokloridsóik formájában alkalmazott - [II] általános

I. ✓

JH

04.03.91

3437/21

A

55.089/PA

Képr: BNÜMK

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

59392

NSK 05 (070) 404/02
A 64K 31/505

**Eljárás 2-amino-4-karboxamido-pirimidin-származékok, valamint
ilyen származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészít-
mények előállítására**

SYNTHELABO S.A., PÁRIZS, FRANCIAORSZÁG

**Feltalálók: GEORGE Pascal, St ARNOULT en YVELINES,
MALOIZEL Christian, MEUDON,
MARABOUT Benoit, MASSY,
FRANCIAORSZÁG**

A bejelentés napja: 1991. 10. 01.

Elsőbbsége: 1990. 10. 02. (90.12094),

FRANCIAORSZÁG

**A találmány [I] általános képletű 2-amino-4-karboxamido-
-pirimidin-származékok, valamint az ezeket a származékokat ható-**

anyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárásokra vonatkozik.

A [I] általános képletben:

- m jelentése 0 vagy 1;
- p jelentése 0 vagy 1;
- q jelentése 1 vagy 2;
- n jelentése 2 vagy 3;
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és
- X jelentése egy vagy több atom, illetve csoport a következők közül: hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metoxycsoport, metilcsoport, isopropilcsoport.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek előfordulhatnak szabad bázisok vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók, racém elegyek vagy tiszta enantiomerek formájában.

Találmányunk szerint a [I] általános képletű vegyületeket a mellékletben található 1. reakcióvázzlattal bemutatott eljárással lehet előállítani:

Adott esetben hidrokloridsó formájában alkalmazott, [II] általános képletű aminokat - a [II] általános képletben X, m, p és q jelentése a [I] általános képletnél megadott - reagáltatunk [III] általános képletű, reakcióképes, halogéntartalmú vegyületekkel aprotikus oldószerekben - például dimetil-formamidban /DMF/, szerves bázis - például trietil-amin /TEA/ vagy szervetlen bázis - például kálium-karbonát / K_2CO_3 / - jelenlétében, 40-100°C hőmérsékleten. A [III] általános képletű vegyületeket a következő szakirodalmi helyeken ismertették: J. Med. Chem. 32. 8. 1921-1926 /1989/ és Chem. Pharm. Bull., 37. 1. 100-105 /1989/. A [III] ál-

általános képletben:

- Y jelentése halogénatom;
- n jelentése a [I] általános képlet értelmezésénél megadott;
- R_1 jelentése a [I] általános képlet értelmezésénél megadott; és
- R jelentése valamilyen aminvédőcsoport - például trifenil-metil-csoport vagy R_1 és R együttesen képes valamilyen védőcsoportot, például ftálimidocsoportot.

A [II] és [III] általános képletű vegyületek reagáltatásakor keletkezett [IV] általános képletű diaminok molekuláiból eltávolítjuk a terminális alkil-amin-molekularéss védőcsoportját: abban az esetben, ha R trifenil-metil-csoport, az eltávolítást alifás alkoholban hajtjuk végre - például metanolban - 0-60°C hőmérsékleten, sósavgással; abban az esetben, ha R és R_1 együttesen ftálimidocsoportot képes, a védőcsoport eltávolítását az előbb idézett szakirodalmi helyeken leírtakhoz hasonló módon végesszük, például hidrazinnal.

A védőcsoport eltávolítása után kapott [V] általános képletű aminokat [VI] képletű 2-klór-4-karboxamido-pirimidinnel reagáltatjuk aprotikus oldószerben - például dimetil-formamidban -, valamilyen bázis - például kálium-karbonát - jelenlétében, 20-40°C hőmérsékleten. A reakció során [I] általános képletű 2-amino-4-karboxamido-pirimidin-származékok keletkeznek.

A [II] általános képletű fenoxi-piperidin-származékokat a következő szakirodalmi helyeken ismertetett eljárásokkal lehet előállítani: 4 031 221. sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírás, J. Med. Chem., 17. 9. 1000-1008 /1974/ és 1 964 515. sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás.

A [II] általános képletű fenoxi-metil-piperidin-származékokat a következő szakirodalmi helyeken ismertetett eljárásokkal lehet előállítani: J. Med. Chem. 30. 1. 222-225 /1987/, 2 737 630. sz. és 2 549 999. sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírások, 1 203 149. sz. EK-beli szabadalmi leírás és 2 010 615. sz. francia szabadalmi leírás.

A [III] általános képletű omega-halogén-N-/trifenil-metil/-alkil-aminok, valamint a 2-klór-4-karboxamido-pirimidin a 8917304. sz. francia szabadalmi leírásban került ismertetésre.

Azokat a reakcióképes, halogéntartalmu vegyületeket, amelyeknek [III] általános képletében R_1 és R_2 együttesen rtálimi-docsoportot jelent, be lehet szerezni a kereskedelemben.

Azokat a reakcióképes, halogéntartalmu vegyületeket, amelyeknek [III] általános képletében R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, a 2. reakcióváslat szerint lehet előállítani: [VII] általános képletű omega-halogén-alkil-aminok és RCI általános képletű vegyületek reagáltatásával trifenil-metil-klorid jelenlétében, iners, halogéntartalmu oldószerben - például diklór-metánban, szerves bázis - például trietil-amin - jelenlétében, 20-80°C hőmérsékleten.

A [VI] képletű 2-klór-4-karboxamido-pirimidint elő lehet állítani a 3. reakcióváslat szerint: 2-klór-4-karbonitrilo-pirimidin sósavgázzal való kezelésével, hangyasavban. A 2-klór-4-karbonitrilo-pirimidint a szakirodalomban ismertetett módszerrel /J. Med. Chem. 1. 130-133 /1964// állítottuk elő.

A következő példákkal bemutatjuk, hogy néhány vegyületet hogyan lehet előállítani a találmányunk szerinti eljárással. Az előállított vegyületeket mikro-elementáranalízissel, valamint infravörös és NMR-spektrumok alapján azonosítottuk.

1. példa: 2-[(3-[4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

1.1. 2-[3-(4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-il)-propil]-1H-
-isoindol-1,3(2H)-dion előállítása

9,26 g /0,04 mol/ 4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-hidrokloridot, 10,72 g /0,04 mol/ 3-bróm-propil-N-ftálimidet és 13,89 g /0,1 mol/ kálium-karbonátot 3 óra hosszat reagáltattunk 100°C-on 90 ml dimetil-formamidban, majd a reakcióelegyet jeges vízbe öntöttük. A keletkezett elegyet háromszor extraháltuk etil-acétáttal, majd a szerves fázist háromszor vízzel egyszer pedig telített nátrium-klorid-oldattal mostuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítottuk, majd szűrtük és töményítettük. Így 100 %-os hozammal állítottuk elő a kívánt vegyületet.

-1-/propil-amino/-

1.2. 4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin előállítása

13,8 g /0,04 mol/ 2-[3-(4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-il)-propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diont 3,9 ml /0,08 mol/ hidrazinnal reagáltattunk 280 ml etil-alkoholban 3 óra hosszat a reakcióelegy forráspontján, majd a keletkezett elegyet egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Ezután az elegyhez hozzáadtunk 15 ml koncentrált sósavat és 20 ml vizet, az így keletkezett elegyet 3 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett, majd szűrés után bepároltuk. A maradékot felvettük vízzel, szűrtük és vízzel öblítettük. A szűrletet kétszer mostuk dietil-éterrel, majd nátrium-hidroxiddal meglugosítottuk és háromszor extraháltuk metilén-kloriddal. Az oldatot nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. Ilyen módon 86 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt vegyületet.

1.3. 2-[(3-[4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

3,8 g /0,015 mol/ 4-/4-fluor-fenoxi/1-/propil-amino/-piperidint, 2,36 g /0,015 mol/ 2-klór-4-karboxamide-pirimidint és 2,07 g /0,0225 mol/ kálium-karbonátot reagáltattunk 80 ml dimetil-formamidban. A reakcióelegyet 48 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd jeges vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázist háromszor mostuk vízzel, majd magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Ilyen módon 5 g /0,0133 mol/ bázist kaptunk, amelyet felvettünk etil-alkohol és metilén-klorid elegyével és hozzáadtunk 200 ml etil-alkoholban feloldott, 1,55 g /0,0133 mol/ mennyiségű fűrőrsavat. Az oldatot térfogatának harmadára töményítettük, majd hagytuk kikristályosodni. Így 61 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt vegyületet, amelynek az olvadáspontja 171-174°C.

2. példa: 2-[(3-[3-/fenoxi-metil/-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamide-pirimidin előállítása

2.1. 2-[3-(3-/fenoxi-metil/-piperidin-1-il)-propil]-1H-
-isoindol-1,3(2H)-dion előállítása

Egy 150 ml-es, háromnyaku lombikba bemértünk 6,8 g /0,03 mol/ 3-/fenoxi-metil/-piperidin-hidrokloridot, 8 g /0,03 mol/ 3-/bróm-propil/-N-rtálimidet és 10,4 g /0,075 mol/ kálium-karbonátot, 85 ml dimetil-formamidban feloldva. A kapott elegyet két óra hosszat kevertettük 100°C-on, majd jeges vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázist háromszor mostuk vízzel, majd egyszer telített, vizes nátrium-klorid-oldattal. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. Ilyen módon 100 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt terméket: 12 g olajat.

2.2. 3-/fenoxi-metil/-1-/propil-amino/-piperidin előállítása

226 ml etil-alkoholban feloldottunk 11,3 g /0,03 mol/ 2-[3-(3-/fenoxi-metil/-piperidin-1-il)-propil]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diont és a keletkezett oldathoz hozzátettünk 2,9 ml /0,06 mol/ hidrazint. A reakcióelegyet állandó keverés közben három óra hosszat forraltuk, visszafolyatás közben, majd hagytuk lehűlni. Ezt követően az elegyet szűrtük etanollal öblítettük a leszűrt anyagot, majd bepároltuk a szűrletet. A maradékot felvettük dietil-éterrel. A szűrlet bepárlásával 4,6 g mennyiségben sárga színű olajat kaptunk. A két oldhatatlan anyagot felvettük 100 ml vízzel és 25 ml koncentrált nátriosavoldattal. Az így kapott elegyet állandó keverés közben forraltuk 2,5 óra hosszat, visszafolyatás mellett, majd a kapott oldatot hagytuk lehűlni. Szűrés és kevés vízzel végzett öblítés, majd az egész fázis nátrium-hidroxiddal /nátronluggal/ végrehajtott meglugosítása után extraháltunk: háromszor dietil-éterrel és egyszer vízzel. Az oldatot megssáritottuk nátrium-szulfáton, majd - szűrést követően - bepároltuk. Ilyen módon 2,3 g mennyiségben olajszerű anyagot kaptunk.

2.3. 2-[(3-[3-/fenoxi-metil/-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

Egy 250 ml-es lombikba bemértünk 3,45 g /0,0147 mol/ 3-/fenoxi-metil/-1-/propil-amino/-piperidint, 2,32 g /0,0147 mol/ 2-klór-4-karboxamido-pirimidint és 3 g /0,022 mol/ kálium-karbonátot 35 ml dimetil-formamidban feloldva. A kapott elegyet a környezet hőmérsékletén kevertettük 48 óra hosszat, majd vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázist négyszer mostuk vízzel, majd az oldatot magnézium-szulfáton

száritottuk, szűrtük és bepároltuk. A kapott olajszerű anyagot dietil-éteres felvétel után szűrtük. Így 5,3 g mennyiségű bázist nyertünk /0,0143 mol/, amelyet felvettünk kis mennyiségű etanolal, majd hozzáadtunk 200 ml etil-alkoholban feloldott, 1,66 g mennyiségű fumársavat. Az így keletkezett elegyet csakhamar szára pároltuk, a maradékhoz hozzátettünk egy kevés dietil-étert és az anyagot kikristályosítottuk, leszűrtük és etanolból átkristályosítottuk. Így 144-146°C olvadáspontú terméket kaptunk, 66 %-os hozammal.

3. példa: 2-[(3-[3-(4-fluor-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il)-propil]-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

3.1. 3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/propil-amino/-piperidin előállítása

6,14 g /0,025 mol/ 3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-piperidin-hidrokloridot, 10,46 g /0,0275 mol/ 3-bróm-N-/trifenil-metil/-propil-amint és - 50 ml dimetil-formamidben feloldva - 8,64 g /0,0625 mol/ kálium-karbonátot reagáltattunk. A reakcióelegyet 90-95°C-on tartottuk 7,5 óra hosszat, majd hagytuk, hogy az elegy a környezet hőmérsékletére hűljön. Az elegyet ezután 150 ml vízbe öntöttük és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, az egyesített fázist mostuk vízzel, majd - szűrést követően - bepároltuk. A terméket kromatografálással kaptuk meg.

3.2. 3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-piperidin előállítása

300 ml metanolban 9,9 g /0,0195 mol/ 3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/propil-amino/-piperidint szuszpen-

dáltunk és 20 percen át sósavgást buborékolattunk keresztül a szuszpenzió, miközben a reakcióelegyet jég/só/víz eleggyel hűtöttük. A reakcióelegyet ezután 5 óra hosszat forraltuk visszafolyatás közben, majd a környezet hőmérsékletére hűtöttük, bepároltuk és szűrtük. Átkristályosítás és szárítás után 5,81 g terméket kaptunk, amelynek az olvadáspontja 130-134°C volt.

3.3. 2-[(3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

450 ml dimetil-formamidban szuszpendáltunk 5,09 g /0,015 mol/ 3-[(4-fluor-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-piperidin-hidrokloridot, 2,36 g 2-klór-4-karboxamido-pirimidint, 7,26 g /0,0525 mol/ kálium-karbonátot és 0,2 g nátrium-jodidot. A reakcióelegyet 21 óra hosszat kevertettük argonatmoszférában, majd 200 ml vízre öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Ilyen módon 3,35 g terméket kaptunk, amelyet etanol és etilén-oxid elegyében 1 g fumársavval reagáltattuk. A fumarátsót etanolból átkristályosítottuk, így 51,65 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt vegyületet, amelynek az olvadáspontja 150-153 °C.

4. példa: 2-[(3-4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il/-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

4.1. 4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/propil-amino/-piperidin előállítása

113 ml dimetil-formamidban reagáltattunk 11,35 g /0,04 mol/ 4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-piperidint, 10,72 g /0,04 mol/ 3-bróm-propil-N-ftálamidot és 13,8 g /0,1 mol/ kálium-karbonátot. Az elegyet három óra hosszat kevertettük 100°C-on.

Est követően a reakcióelegyet jeges vízbe öntöttük, az oldatot etil-acetáttal extraháltuk és vízzel mostuk, majd szárítottuk, szűrők és bepároltuk.

4.2. 4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-piperidin-hidroklorid előállítása

340 ml etanolban reagáltattunk 17,35 g /0,04 mol/ 4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/propil-amino/-piperidint 3,9 ml /0,08 mol/ hidrazinnal. A reakcióelegyet 3 óra hosszat forraltuk visszafolytatás mellett. Szűrés és kevés etanollal végzett öblítés után a szűrletet bepároltuk és a maradékot felvettük dietil-éterrel. Az oldhatatlan anyagot ismét kiszűrtek és a szűrletet bepároltuk. A fel nem oldódott anyagokat egyesítettük egy lombikban, amelybe ezután beadagoltunk 25 ml koncentrált sósavoldatot és 75 ml vizet. A keletkezett elegyet 2 óra hosszat forraltuk visszafolytatás közben, majd hagytuk lehűlni. Ezután szűrés és vizes öblítés következett, majd koncentrált ammónium-hidroxid-oldattal meglugosítottuk és dietil-éterrel ezt követően háromszor extraháltuk a szűrletet, amelyet ezután nátrium-szulfáton szárítottunk, szűrünk és bepároltuk. Így 95 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt vegyületet.

4.3. 2-[(3-/4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il/-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

86 ml dimetil-formamidban reagáltattunk 4,4 g /0,0144 mol/ 4-[(5-metil-2-/1-metil-etil/-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-piperidin-hidrokloridot, 2,27 g /0,0144 mol/ 2-klór-4-karboxamido-pirimidint és 2,98 g /0,0216 mol/ kálium-karbonátot, majd az elegyet 48 óra hosszat kevertettük, ezután vízbe öntöttük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist háromszor mostuk vízzel,

majd nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A terméket kikristályosítottuk, felvettük egy kevés dietil-éterrel és szűrtük. Ilyen módon 4,5 g /0,0105 mol/ bázist kaptunk, amelyet felvettünk 100 ml etil-alkohollal és az így kapott elegyhez hozzáadtunk 150 ml etil-alkoholban feloldott, 1,22 g /0,0105 mol/ mennyiségű fumársavat. Ilyen módon 36 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt terméket, amelynek az olvadáspontja 183-188°C.

5. példa: 2-[(3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

5.1. 4-[(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/propil-amino/-piperidin előállítása

50 ml dimetil-formamidban reagáltattunk 5,85 g /0,020 mol/ 4-[(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-piperidin-hidrokloridot, 8,37 g /0,022 mol/ 3-bróm-N-/trifenil-metil/-propil-amint és 6,91 g /0,050 mol/ kálium-karbonátot. A reakcióelegyet felmelegítettük 95-100°C-ra, majd lehűtöttük a környezet hőmérsékletére, 150 ml vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk az így kapott elegyet etil-acetáttal. A szerves fázisokat egyesítettük, mostuk az egyesített fázist vízzel, majd magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A kívánt terméket kromatográfiával állítottuk elő.

5.2. 4-[(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-
(-hidroklorid
-piperidin) előállítása

215 ml etil-alkoholban szuszpendáltunk 9,5 g /0,017 mol/ 4-[(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-N-(trifenil-metil)-1-(propil-amino)-piperidint, a szuszpenziót lehűtöttük 0°C-ra és sósavgázt buborékolattunk rajta keresztül. Ezt követően hagytuk, hogy a

reakcióelegy a környezet hőmérsékletére hűljön, majd szárazra pároltuk és a kapott terméket átkristályosítottuk 50 ml metil-alkohol és 150 ml etil-acetát elegyéből. Ilyen módon 84,9 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt vegyületet, amelynek az olvadáspontja 153-157°C.

5.3. 2-[(3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il]-propil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

Egy argonnal megtöltött, 100 ml-es lombikba beletettünk 4,63 g /0,012 mol/ 4-[(5-klór-2-metoxi-fenoxi)-metil]-1-/propil-amino/-piperidin-hidrokloridot, 1,85 g /0,012 mol/ 2-klór-4-karboxamido-pirimidint, 5,8 g /0,042 mol/ kálium-karbonátot és 0,2 g nátrium-jodidot, valamint 30 ml dimetil-formamidot. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén kevertettük 24 óra hosszat, majd 100 ml vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat mostuk vízzel, majd - szárítást követően - bepároltuk és a terméket kikristályosítottuk. 50 ml metanolban feloldottunk 3,95 g bázist és az oldathoz hozzáadtunk 1,06 g rumársavat, majd lepároltuk a metanolt. A kapott maradékot átkristályosítottuk metanolból. A kívánt vegyületet 56,4 %-os hozammal kaptuk meg; olvadáspontja 178-180°C volt.

6. példa: 2-[(3-[4-(4,5-difluor-2-metoxi-fenoxi)-metil]-piperidin-1-il]-etil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin előállítása

6.1. 4-[(4,5-difluor-2-metoxi-fenoxi)-metil]-N-/trifenil-metil/-1-/etil-amino/-piperidin előállítása

40 ml dimetil-formamidban reagáltattunk egymással 5,88 g /0,020 mol/ 4-[(4,5-difluor-2-metoxi-fenoxi)-metil]-piperidin-

-hidrokloridot, 7,7 g /0,021 mol/ 2-bróm-N-/trifenil-metil/-etil-
-amin és 6,91 g /0,050 mol/ kálium-karbonátot. A reakcióelegyet
90°C-on tartottuk 8 óra hosszat, majd lehűtöttük a környezet hő-
mérsékletére és 500 ml vízbe öntöttük. A kapott elegyet háromszor
extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat mostuk vízzel,
magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és a szűrletből csökken-
tett nyomáson eltávolítottuk az oldószert. Kromatografálás után
olajszerű anyag formájában kaptuk meg - 41,5 %-os hozammal - a
kívánt vegyületet.

6.2. 4-[(4,5-difluor-2-metoxi-fenoxi)-metil]-1-/etil-amino/-
-piperidin-hidroklorid előállítása

100 ml etanolban szuszpendáltunk 4,5 g-ot /0,0083 mol/ a
6.1. szerint előállított vegyületből. A reakcióelegyet lehűtöttük
0°C-ra és sósavgást vezettünk rajta keresztül. Ezután a reakció-
elegyet 4 óra hosszat forraltuk visszafolyatás közben, majd le-
hűtöttük a környezet hőmérsékletére, csökkentett nyomáson elpá-
rologtattuk az oldószert, majd a maradék nyerstermékhez hozzáad-
tunk 50 ml vizet, azután 100 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-olda-
tot és az elegyet extraháltuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárí-
tottuk, szűrtük és csökkentett nyomáson bepároltuk. Ilyen módon
2,1 g /0,070 mol/ mennyiségben kaptuk meg olajszerű anyagként
a kívánt vegyületet, 84 %-os hozammal.

6.3. 2-[(3-[4-(/4,5-difluor-2-metoxi-fenoxi/-metil)-pipe-
ridin-1-il]-etil)-amino]-4-karboxamido-pirimidin elő-
állítása

Egy 100 ml-es lombikba beletettünk 2,1 g /0,007 mol/ mennyis-
éget a 6.2. szerint előállított vegyületből, továbbá 1,21 g

/0,077 mol/ 2-klór-4-karboxamido-pirimidint, 1,45 g /0,0105 mol/ kálium-karbonátot és 0,1 g nátrium-jodidot, továbbá 15 ml dimetil-formamidot. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén kevertettük 24 óra hosszat, majd 100 ml vízbe öntöttük és az így kapott elegyet háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat mostuk vízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és az oldószert elpárologtattuk belőlük esőkkentett nyomáson. A nyers maradékot szilícium-dioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként metilén-klorid és metanol /98:2/-/92:8/ térfogat-arányu elegyeit használtuk. Ilyen módon 1,38 g /0,0033 mol/ bázist kaptunk, amelyhez - miután feloldottuk 10 ml etanolban - hozzáadtunk 0,38 g fumársavat, majd az elegyből esőkkentett nyomáson elpárologtattuk az oldószert. A kapott terméket átkristályosítottuk metanol és etanol elegyből. Így 1,35 g /0,0025 mol/ mennyiségben, 36 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt terméket, amely - bomlás közben - 211-215°C hőmérsékleten olvad.

7. példa: 4-karboxamido-[N-(2-[4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-ill]-etil)-N-/metil-amino/]-pirimidin előállítása

7.1. 4-/4-fluor-fenoxi/-N-/trifenil-metil/-N-metil-1-/etil-amino/-piperidin előállítás

Egy 500 ml-es, háromnyaku lombikba beletettünk 5,25 g /0,0227 mol/ 4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-hidrokloridot, 9,5 g /0,025 mol/ 2-bróm-N-/trifenil-metil/-N-/metil-etil/-amint és - 50 ml dimetil-formamidban - 7,85 g /0,0568 mol/ kálium-karbonátot. Ezután a reakcióelegyet 90-100°C-on tartottuk 7 óra hosszat, majd lehűtöttük a környezet hőmérsékletére, 200 ml vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat mostuk

vízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk belőlük. A maradékot szilícium-dioxidot tartalmazó oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányu elegyét használtuk. Ilyen módon 8 g /0,016 mol/ olajszerű terméket kaptunk, 71,4 %-os hozammal.

7.2. N-metil-4-/4-fluor-fenoxi/-1-etil-amino/-piperidin-dihidroklorid előállítása

160 ml metanolban szuszpendáltunk 7,7 g-ot /0,0156 mol/ a 7.1. szerinti vegyületből, majd a reakcióelegyet lehűtöttük 0°C-ra és sósavgázt bocsátottunk rajta keresztül. A reakcióelegyet ezután 7 óra hosszat forraltuk visszafolyatás közben, majd lehűtöttük a környezet hőmérsékletére. Az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson, majd etil-acetát hozzáadásával kikristályosítottuk a terméket. Ilyen módon 4,65 g /0,0143 mol/ mennyiségben kaptuk meg a 7.2. vegyületnek a dihidrokloridját, 92 %-os hozammal. Ennek a dihidrokloridsónak az olvadáspontja 212-214,5 °C volt.

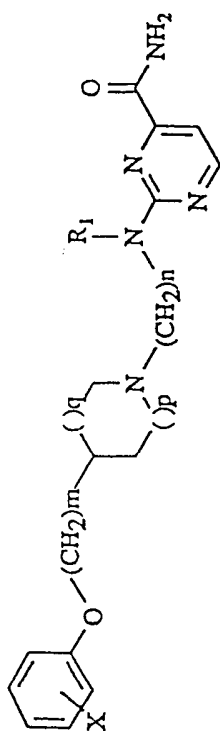
7.3. 4-karboxamido-[N-(2-[4-/4-fluor-fenoxi/-piperidin-1-il]-etil)-N-/metil-amino/]-pirimidin előállítása

Egy 500 ml-es lombikba argongáz atmoszférában beletettünk 4,65 g-ot /0,0143 mol/ a 7.2. szerinti dihidrokloridból, továbbá 2,33 g /0,0148 mol/ 2-klór-4-karboxamido-pirimidint, 6,9 g /0,050 mol/ kálium-karbonátot, 0,2 g nátrium-jodidot és 75 ml dimetil-formamidot. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén kevertettük 24 óra hosszat, majd 150 ml vízbe öntöttük és háromszor extraháltuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat mostuk vízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláltuk az oldószert. A terméket dietil-éter

hozzáadásával kikristályosítottuk. Ilyen módon 4,1 g /0,011 mol/ bázist kaptunk, amelyet feloldottunk 200 ml etanolba, majd az oldathoz hozzátettünk 1,28 g fumársavat és a keletkezett elegyet csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket átkristályosítottuk etanolból. Így 47 %-os hozammal kaptuk meg, 3,3 g /0,0068 mol/ mennyiségben a kívánt vegyületet, amelynek az olvadáspontja 196-198,5 °C.

Az eddigiekhez hasonló módon állítottuk elő a többi, I. táblázatban szereplő vegyületet is, amelyeknek [I] általános képletére vonatkozóan megadtuk az általános kémiai szimbólumok konkrét jelentéseit, néhány fizikai tulajdonság mellett.

I. táblázat



Vegyület	X	m	p	q	n	R ₁	$[\alpha]_D^{25}$ (°)	S ₀	O _p (°C)
1	H	0	0	2	3	H	rac	fum	135-138
2	2-OCH ₃	0	0	2	3	H	rac	fum	148-151
3	H	0	1	1	3	H	rac	fum	185-187
4	4-F	0	1	1	3	H	rac	fum	171-174
5	2-OCH ₃	0	1	1	3	H	rac	fum	157-160
6	2-iC ₃ H ₇ , 5-CH ₃	0	1	1	3	H	rac	fum	184-187
7	2-OCH ₃ , 5-Cl	0	1	1	3	H	rac	fum	199-201
8	2-OCH ₃ , 5-F	0	1	1	3	H	rac	fum	191,5-192,5
9	4-F	0	1	1	2	H	rac	fum	245-247,5
10	4-F	0	1	1	2	CH ₃	rac	fum	196-198,5

I. táblázat /1. folytatás/

Vegyület	X	m	p	q	n	R _L	[α] _D ²⁵ (°)	Só	O _p (°C)
11	H	1	1	1	3	H	rac	$\frac{1}{2}$ fum	190-193
12	2-OCH ₃	1	1	1	3	H	rac	hidr	198-201
13	2-iC ₃ H ₇ , 5-CH ₃	1	1	1	3	H	rac	fum	183-188
14	2-OCH ₃ , 5-Cl	1	1	1	3	H	rac	fum*	178-180
15	2-OCH ₃ , 5-F	1	1	1	3	H	rac	fum	167-169
16	2-OCH ₃ , 4, 5-F ₂	1	1	1	3	H	rac	$\frac{1}{2}$ fum	185-188
17	2-iC ₃ H ₇	1	1	1	3	H	rac	fum	194-196(b)
18	2-iC ₃ H ₇ , 4-F, 5-CH ₃	1	1	1	3	H	rac	fum	195-198
19	2-OCH ₃ , 5-Cl	1	1	1	2	H	rac	fum	228-232(b)
20	2-OCH ₃ , 4, 5-F ₂	1	1	1	2	H	rac	fum	211-215(b)
21	2-OCH ₃ , 4, 5-F ₂	1	1	1	2	CH ₃	rac	fum	188-192(b)
22	H	1	0	2	3	H	rac	fum	144-146
23	H	1	0	2	3	H	+4, 48 (c=1, MeOH)	fum	150, 5-152, 5
24	H	1	0	2	3	H	-6 (c=1, MeOH)	fum	151-153
25	4-F	1	0	2	3	H	rac	fum	150-153
26	2-OCH ₃	1	0	2	3	H	rac	fum	137-142

I. táblázat /2. folytatás/

Vegyület	X	m	p	q	n	R _L	[α] _D ²⁵ (°)	Só	O _p (°C)
27	2-iC ₃ H ₇ , 5-CH ₃	1	0	2	3	H	rac	fum	141-148
28	2-OCH ₃ , 5-Cl	1	0	2	3	H	rac	fum	139-141
29	2-OCH ₃ , 4, 5-(F) ₂	1	0	2	3	H	rac	½fum	183-186
30	2-iC ₃ H ₇ , 5-CH ₃	1	0	2	3	CH ₃	rac	hidr	138-143
31	4-F	1	0	2	2	H	rac	fum	210-213
32	4-F	1	0	2	2	CH ₃	rac	fum	171-173, 5

Megjegyzés: "fum" jelentése fumarát

"1/2 fum" jelentése hemifumarát

"hidr" jelentése hidroklorid

"fum^x" jelentése hidratált fumarát

"(b)" jelentése: bomlik

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket alávetettük egy sor farmakológiai vizsgálatnak, amelyek igazolták, hogy a [I] általános képletű vegyületek gyógyító hatásuk és így terápiái szempontból van jelentőségük.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületeket abból a szempontból vizsgáltuk, hogy milyen hatást fejtenek ki az α_1 típusu adrenergias receptorokkal szemben az alsó húgyszervek szintjén. Az in vitro aktivitásukat nyulak izolált húgyszövetekén vizsgáltuk.

Ivarérett nyúl húgyszövetéből gyűrűket preparáltunk ki Ueda és munkatársai módszerével /Eur. J. Pharmacol., 103. 249-254 [1984]/, a preparátumokat noradrenalinral érzékenyítettük, majd meghatároztuk a koncentráció és a fenilefrinre való reakció görbéjét a vizsgált vegyület jelenlétében és távollétében. Minden egyes vegyületre vonatkozóan meghatároztuk az α_1 -adrenergias antagonizmus nagyságát a PA_2 -érték kiszámításával.

A PA_2 -érték az antilogaritmus annak az antagonistá molkoncentrációnak, amelynek megfelelő antagonistá vegyület jelenlétében az agonista-koncentrációt meg kell kétszerezni ahhoz, hogy ugyanolyan hatást érzünk el mint az antagonistá vegyület távollétében. A vizsgált vegyületek PA_2 -értékei az 5,5-9 tartományban vannak.

A találmányunk szerint előállított vegyületek in vivo aktivitását abból a szempontból vizsgáltuk, hogy elaltatott macskák esetében hogyan befolyásolják a gyomor alatti ideg stimulálásával kiváltott uretrális hipertóniát. Nátrium-pentobarbitállal elaltattunk kifejlett kandurokat és Theobald módszerével /J. Auton. Pharmac., 3. 235-239 [1983]/ uretrális hipertóniát hoztunk létre a gyomor alatti ideg szimpatikus rostjainak stimulálásá-

val. Feljegyeztük, hogy a húgyvezeték milyen mértékben húzódik össze, ha a gyomor alatti ideg stimulálását a vizsgált vegyület adagolása nélkül, illetve a vizsgált vegyület 1-1000 $\mu\text{g/kg}$ kumulatív dózisokban való intravénás adagolása után végeztük. Az egyes vegyületek α_1 -adrenergiás antagonizmusának az erősségét úgy határoztuk meg, hogy kiszámítottuk a DI_{50} -értékeket, vagyis meghatároztuk azokat a dózisokat, amelyek 50%-osan gátolják az uretrális hipertóniát. A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek DI_{50} -értékei a 0,01-3 mg/kg tartományban vannak.

A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy bizonyos, a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeknek in vitro körülmények között antagonistá hatásuk van az α_1 -adrenergiás agonistákkal /például fenilefrinnel/ stimulált alsó húgyszervek /húgyvezeték/ simaizmainak α_1 -adrenergiás receptoraira. In vivo körülmények között ezek a vegyületek gátolják a szimpatikus idegek stimulálásával kiváltott uretrális hipertóniát.

Az előzőek alapján a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket alkalmazni lehet tehát a tüneti kezelésére azoknak a betegségeknek és bántalmaknak, amelyek az alsó húgyszervek szintjén az alfa-adrenergiás rendszer hiperaktivitásával járnak. Nevezetesen alkalmazhatók ezek a vegyületek a prosztata jóindulatu hipertrofiájának, a vizelési zavaroknak: a nehéz vizelésnek és a gyakori vizelési ingernek a megszüntetésére.

A kívánt cél eléréséhez a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket bármilyen készítmény formájában ki lehet szerelni, amely enterális és parenterális adagolásra megfelelő.

A gyógyszergyártásnál szokásos kötőanyagok és más segédanyagok felhasználásával készített, ugyancsak a találmányunk tárgyát képező eljárással előállított gyógyszerkészítmények lehetnek tabletták, drazsék, pilulák, kapszulák, iható vagy injektálható oldatok vagy szuszpenziók, kupok; olyan készereleésben, amely lehetővé teszi a hatóanyag adagolását 0,5-100 mg/nap dózisban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 2-Amino-4-karboxamido-pirimidin-származé-
zok, amelyeknek [I] általános képletében

- m jelentése 0 vagy 1;
- p jelentése 0 vagy 1;
- q jelentése 1 vagy 2;
- n jelentése 2 vagy 3;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- X jelentése egy vagy több hidrogénatom,
fluoratom, klóratom, metoxicsoport, metil-
csoport, izopropilcsoport;

racemátjaik, enantiomerjeik, valamint az [I] általános kép-
letű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható savad-
dációs sói.

2. Eljárás olyan 2-amino-4-karboxamido-pirimidin-
-származékok előállítására, amelyeknek [I] általános képleté-
ben

- m jelentése 0, vagy 1;
- p jelentése 0 vagy 1;
- q jelentése 1 vagy 2;
- n jelentése 2 vagy 3;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- X jelentése egy vagy több hidrogénatom, fluor-
atom, klóratom, metoxicsoport, metilcsoport,
izopropilcsoport;

racemátjaik, enantiomerjeik, valamint az [I] általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy adott esetben hidrokloridsóik formájában alkalmazott, [II] általános képletű aminokat - a [II] általános képletben X, m, p és q jelentése a tárgyi körben megadott - reakcióképes, [III] általános képletű halogénvegyületekkel reagáltatunk aprotikus oldószerben, szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében, 40-100°C hőmérsékleten - a [III] általános képletben Y jelentése halogénatom, n jelentése a tárgyi körben megadott, R₁ jelentése a tárgyi körben megadott és R jelentése valamilyen aminvédőcsoport, például trifenil-metil-csoport, vagy R₁ és R együttesen valamilyen védőcsoportot, például ftálimidocsoportot képez -, majd a keletkezett, [IV] általános képletű diaminok molekuláiból - a [IV] általános képletben az általános kémiai szimbólumok jelentése a már megadott - eltávolítjuk a terminális alkil-amin-molekularész védőcsoportját akár alifás alkoholban, 0-60°C-on, sósavgázzal végzett kezeléssel, akár például hidrazinos kezeléssel, ezután a keletkezett, [V] általános képletű aminokat [VI] képletű 2-klór-4-karboxamido-pirimidinnel reagáltatjuk aprotikus oldószerben bázis jelenlétében, 20-40°C-on - az [V] általános képletben az általános kémiai szimbólumok jelentése a már megadott.

3. Gyógyszer, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerinti vegyületet és egy megfelelő segédanyagot tartalmaz.

A. meghatalmazott:

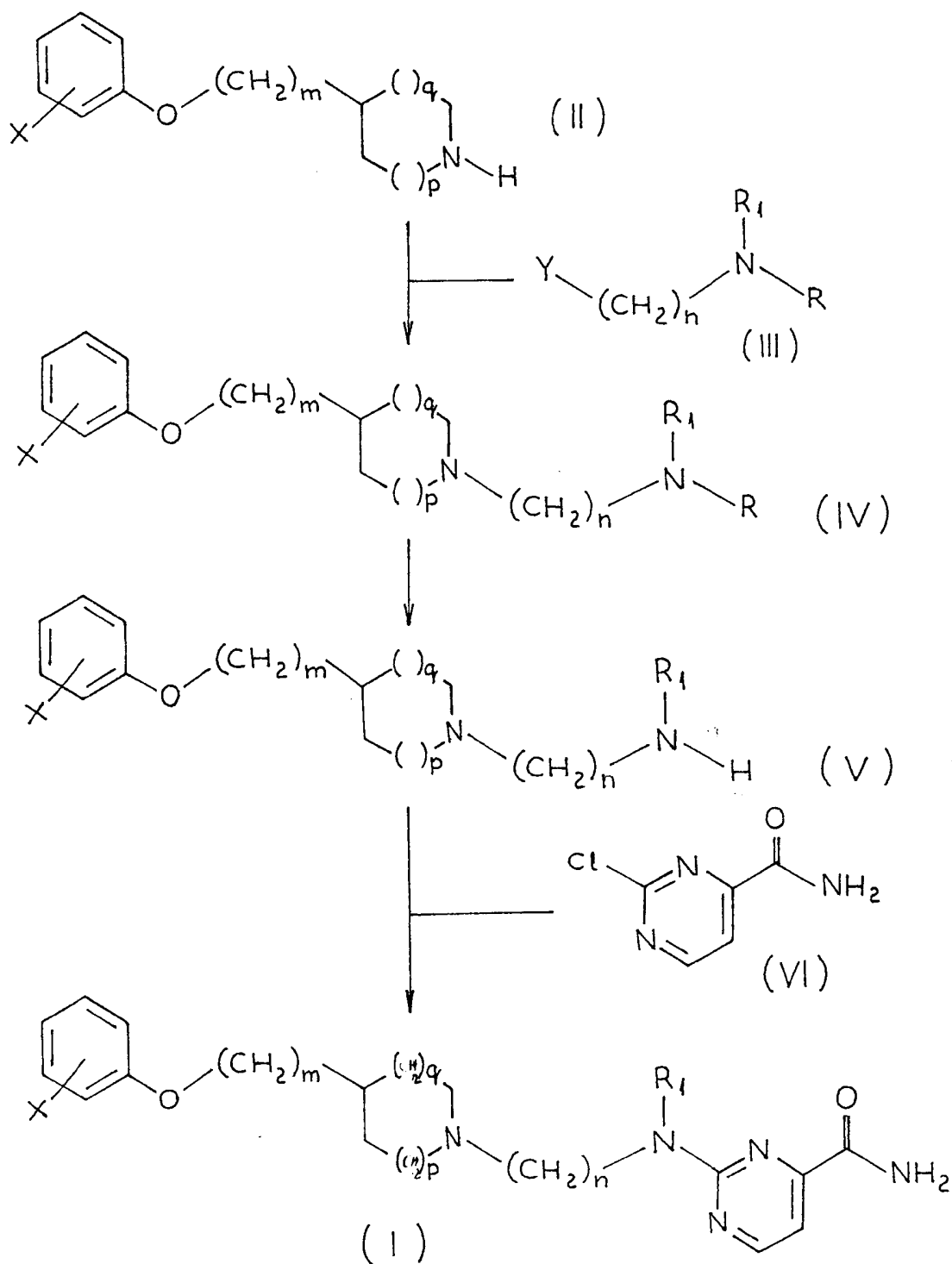
Ugyvédi és Szabadalmi Iroda
1061/Budapest,
Dalszínház u. 17.
Telefon 153-3753, 141-1870

Pálffy

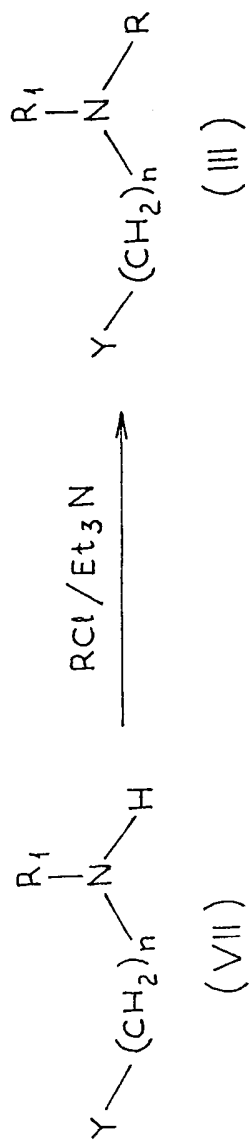
2. kör

8/

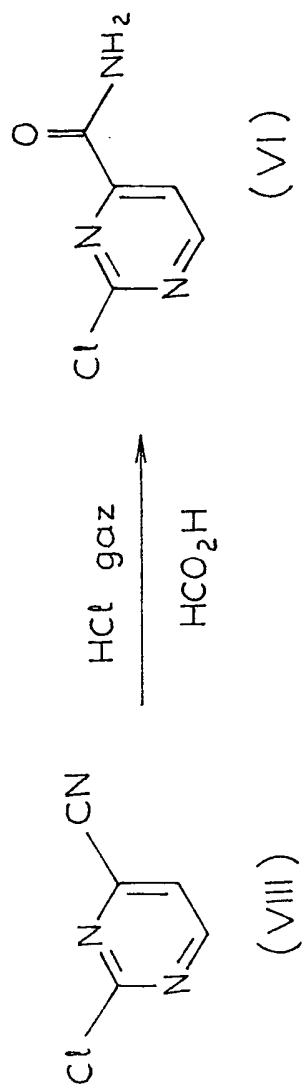
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



Jgyvési és Gyógyszerügyi Iroda
1061 Budapest,
Dalszínház u. 10.
Telefon 153-3733, 131-4200

Fabrizio 