

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55784

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 15.III.1965 (P 119 860)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.IX.1968

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d ~~99/24~~

51/42

CZYTELNIJA
UKD
Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Berlin-Wedding

Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny, a mianowicie pochodnych 2-sulfonamidopirymidyny.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 602270 wiadomo, że właściwości obniżania zawartości cukru we krwi mają między innymi 2-benzenosulfonamido-5-alkoksyetoksypirymidyny, ewentualnie podstawione w rodniku fenyłowym niższymi rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi i/lub atomami chlorowca.

Stwierdzono, że o wiele lepsze właściwości obniżania zawartości cukru we krwi mają przy podawaniu doustnym sulfonamidowe pochodne pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca, korzystnie atom chloru, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony dwuwartościowy rodnik węglowodorowy, zaś R' oznacza atom wodoru albo acyl fizjologicznie dopuszczalnego niższego lub średniego alifatycznego kwasu jedno- lub dwukarboksylowego, lub aromatycznego albo aralifatycznego kwasu karboksylowego.

Według wynalazku pochodne pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, a R₅ oznacza nasycony lub nienasycony, prosty lub rozgałęzio-

2

ny albo pierścieniowy rodnik węglowodorowy, poddaje się reakcji rozszczepienia eteru i następnie, wolną grupę hydroksylową ewentualnie estryfikuje się w znany sposób fizjologicznie dopuszczalnym niższym lub średnim alifatycznym kwasem jedno- lub dwukarboksylowym albo aromatycznym lub aralifatycznym kwasem karboksylowym i/lub otrzymane produkty przeprowadza w odpowiednie sole z fizjologicznie dopuszczalnymi nieorganicznymi i/lub organicznymi zasadami.

Reakcji rozszczepienia eteru można dokonać na drodze gotowania z kwasem mineralnym, ogrzewania z chlorowodorkiem pirydyny lub także w przypadkach pewnych eterów, na przykład eteru benzylowego, katalitycznej hydrogenolizy. We wszystkich tych metodach trzeba jednak doświadczać ustalić, który sposób jest najodpowiedniejszy dla danego eteru, ponieważ przy stosowaniu ogólnie znanych, zwykłych reakcji rozszczepienia eteru przemiana zachodzi nie tylko w pożądanym kierunku. Na przykład pod wpływem działania nadmiaru chlorowcowodoru, atakowany jest mostek eterowy połączony bezpośrednio z pierścieniem pirymidynowym, a także reakcji ulega cała cząsteczka.

Niespodziewanie dobrze przebiega żądane rozszczepienie eteru, jeżeli reakcję prowadzi się w środowisku nieutleniającego mocnego kwasu nieorganicznego korzystnie w kwasie fosforowym,

przy dodaniu obliczonej ilości jodku metalu alkalicznego, w temperaturze 80—150°C. Reakcję prowadzi się aż do zakończenia tworzenia się jodku metalu alkalicznego. W tym przypadku mostek eterowy połączony bezpośrednio z pierścieniem pirymidynowym nie jest prawie atakowany.

Jak już wspomniano, związki otrzymane sposobem według wynalazku obniżają zawartość cukru we krwi.

Skuteczność obniżania poziomu cukru we krwi oraz trwałość tego działania określano na królikach.

W opisie patentowym nr 55352 zestawiono wyniki badań przeprowadzonych na królikach przy zastosowaniu związków otrzymanych sposobem według wynalazku.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w leczeniu jako wolne związki, jako sole z fizjologicznie dopuszczalnymi nieorganicznymi i/lub organicznymi zasadami, takimi jak na przykład wodorotlenek sodowy, litowy, wapniowy, amonowy, aminami, jak metyloglukamina, morfolina, piperazyna, etanoloamina i inne, a także w postaci mieszanin wolnych sulfonamidów z odpowiednim kwaśnym lub obojętnym węglanem metalu alkalicznego.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można mieszać z dodatkami, nośnikami i substancjami poprawiającymi smak, stosowanymi w farmacji galenowej i stosować je w postaci proszku, tabletek, drażetek, kapsułek, pigułek, w zawiesinach lub w roztworach.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 30,9 g 2-benzenosulfonamido-5-metoksytoksypirymidyny rozpuszcza się w 110 g 90% kwasu fosforowego i dodaje 17 g jodku potasowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1½ godziny do temperatury 100—120°C, przy czym oddestylowuje jodek metylu. Po usunięciu jodku metylu roztwór reakcyjny wylewa się do około 500 g lodu i miesza w ciągu 2 godzin. Powstały osad odsącza się, przemywa wodą i po wysuszeniu w powietrzu przekształca z chloroformu. Otrzymuje się 15 g 2-benzenosulfonamido-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 147—149°C. Przy użyciu 32,5 g 2-benzenosulfonamido-5-etoksytoksypirymidyny, o temperaturze topnienia 131—133°C, odszczepiając jodek etylu otrzymuje się 2-benzenosulfonamido-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidynę z podobną wydajnością.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I z 32,5 g 2-(4-metylobenzenosulfonamido)-5-metoksytoksypirymidyny o temperaturze topnienia 165°C, po przekształceniu z chlorobenzenu otrzymuje się 16 g 2-(4-metylobenzenosulfonamido)-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 183—185°C.

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I i wychodząc z 35 g 2-(4-chloro-

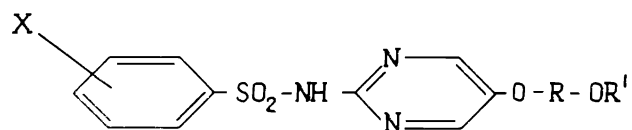
benzenosulfonamido)-5-metoksytoksypirymidyny o temperaturze topnienia 199—201°C, po przekształceniu z chlorobenzenu otrzymuje się 17 g 2-(4-chlorobenzenosulfonamido)-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 179—180°C.

Przykład IV. 29,5 g 2-benzenosulfonamido-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny rozpuszcza się w 250 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje 1 g kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie oddestylowuje się kwas octowy, pozostałość ługuje wodą i przekształca z etanolu. Otrzymuje się 29 g 2-benzenosulfonamido-5-(β -acetoksyetoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 130°.

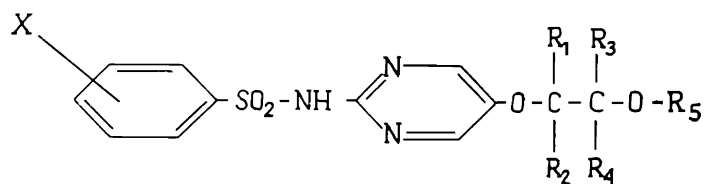
Przykład V. 16,9 g 2-amino-5-metoksytoksypirymidyny rozpuszcza się w 100 g 85% kwasu fosforowego i traktuje 17 g jodku potasowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C i następnie wylewa do około 500 g lodu. Otrzymany roztwór alkaliczuje się wodorotlenkiem potasowym, po czym ekstrahuje dokładnie estrem octowym. Połączone ekstrakty zagęszcza się i pozostałość przekształca z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 12 g 2-amino-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 124—126°C. W podobny sposób z 18,5 g 2-amino-5-etoksytoksypirymidyny otrzymuje się 11 g 2-amino-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny o temperaturze topnienia 124—126°C. W podobny sposób z 18,5 g 2-amino-5-etoksytoksypirymidyny otrzymuje się 11 g 2-amino-5-(β -hydroksytoksy)-pirymidyny.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksyloxy, R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony dwuwartościowy rodnik węglowodorowy, a R' oznacza atom wodoru albo acyl fizjologicznie dopuszczalnego niższego lub średniego alifatycznego kwasu jedno- lub dwukarboksylowego, albo aromatycznego lub aralifatycznego kwasu karboksylowego, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, a R₅ oznacza nasycony lub nienasycony, prosty lub rozgałęziony albo pierścieniowy rodnik węglowodorowy, poddaje się reakcji rozszczepienia eteru, po czym ewentualnie wolną grupę hydroksylową estryfikuje się w znany sposób fizjologicznie dopuszczalnym, niższym lub średnim alifatycznym kwasem jedno- lub dwukarboksylowym, lub aromatycznym albo aralifatycznym kwasem karboksylowym i/lub otrzymane produkty przeprowadza w sole z fizjologicznie dopuszczalnymi nieorganicznymi i/lub organicznymi zasadami.



Wzór 1



Wzór 2