



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214813

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 13 11 79
(21) (PV 7743-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 11 78
(44260/78) a od 21 08 79 (7929013)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72) Autor vynálezu BROWN THOMAS HENRY, WELWYN GARDEN CITY a IFE ROBERT JOHN, STEVENAGE (Velká Británie)

(73) Majitel patentu SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových H₂-antagonistů histaminu

1

Vynález se týká způsobu výroby farmakologicky účinných sloučenin, dále popisuje farmaceutické prostředky obsahující zmíněné sloučeniny a způsoby blokování H₂-receptorů histaminu aplikací shora uvedených látek. Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mohou existovat ve formě adičních solí s kyselinami, pro zjednodušení však bude v tomto textu hovořeno pouze o příslušných volných sloučeninách.

Četné fyziologicky účinné látky projevují svoje biologické účinky interakcí se specifickými reaktivními místy, známými jako receptory. Takovouto látkou je i histamin, který vykazuje mnohostranné biologické účinky. Ty biologické účinky histaminu, které jsou inhibovány léčivý, jež se obecně nazývají „antihistaminika“ (antagonisty H₁-receptorů histaminu) a z nichž je možno jako typické příklady jmenovat mepyramin, difenhydramin a chlorfeniramin, jsou zprostředkovány H₁-receptory histaminu. Jiné biologické účinky histaminu však nejsou inhibovány „antihistaminiky“ a účinky tohoto typu, které jsou inhibovány burimamidem, jsou zprostředkovány receptory, jež byly nazvány H₂-receptory histaminu a které lze definovat jako ty receptory histaminu, jež nejsou blokovány mepyramidem, ale jsou blokovány burimami-

2

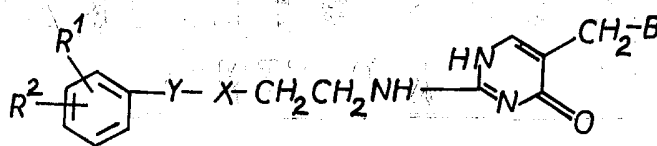
dem. Sloučeniny blokující H₂-receptory histaminu se označují jako H₂-antagonisty histaminu.

Blokáda H₂-receptorů histaminu je cenná pro inhibování účinků histaminu, které nejsou inhibovány „antihistaminiky“. H₂-antagonisty histaminu jsou proto užitečné například jako inhibitory sekrece žaludeční kyseliny, jako protizánětlivá činidla a jako činidla působící na kardiovaskulární systém, například jako inhibitory účinků histaminu na krevní tlak.

Za určitých fyziologických podmínek jsou biologické účinky histaminu zprostředkovány jak H₁-, tak H₂-receptory histaminu, a je tedy užitečná blokáda obou těchto typů receptorů. Výše zmíněné podmínky zahrnují záněty zprostředkované histaminem, například záněty kůže, a projevy hypersensitivity způsobené účinkem histaminu na H₁- a H₂-receptory, například alergie.

Sloučeniny podle vynálezu působí jak jako H₁-antagonisty histaminu, tak jako H₂-antagonisty histaminu, a jsou proto užitečné při léčbě stavů, při nichž se používají H₂-antagonisty histaminu.

Vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce I,



(I)

ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R^2 je navázán v poloze 3, 4 nebo 5 a představuje atom vodíku nebo dimethylaminomethylovou skupinu,

Y znamená methylenovou skupinu nebo atom kyslíku a

X představuje methylenovou skupinu nebo atom síry, s tím, že jeden nebo oba symboly X a Y znamenají methylenovou skupinu, a

B znamená 5-(1,3-benzodioxolylovou) skupinu nebo pyridylový nebo N-oxopyridylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, methoxyskupinou nebo jednou nebo dvěma methylovými skupinami.

Tyto sloučeniny se od sloučenin již popsaných, působících jako H_2 -antagonisty histaminu, liší tím, že zmíněné látky neobsahují heteroarylovou skupinu nebo isothioureido-

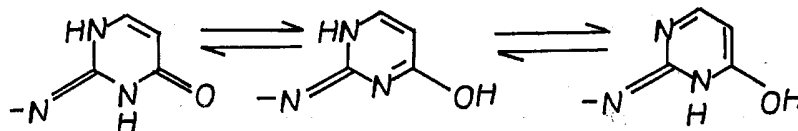
skupinu, jež představují aspekt nezbytný pro daný typ účinnosti.

Zbytek ve významu symbolu R^1 je s výhodou navázán v poloze 2.

Zvláště výhodně znamená R^1 methoxyskupinu v případě, že R^2 představuje atom vodíku, a v případě, že R^2 má jiný význam než atom vodíku, znamená R^1 zvláště výhodně atom vodíku.

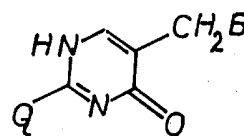
V případě, že R^2 znamená atom vodíku, představují s výhodou oba symboly X a Y methylenovou skupinu.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou zobrazovány a popisovány jako 4-pyrimidonové deriváty, kteréžto deriváty mohou existovat v rovnováze s odpovídajícími tautomerními 6-ony. Zmíněné sloučeniny rovněž v menší míře existují ve formě tautomerních hydroxyderivátů a pyrimidonový kruh může rovněž existovat v následujících tautomerních formách:



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém B znamená 3-pyridylovou skupinu, jsou výhodné, protože jsou jako H_2 -antagonisty histaminu obecně účinnější než ostatní sloučeniny obecného vzorce I. Tato vyšší účinnost se projevuje jak při intravenózním, tak při orálním podání. Sloučeniny obecného vzorce I, v němž B znamená 3-pyridylovou skupinu substituovanou v poloze 6 methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, jsou zvláště výhodné, protože tyto látky jsou jako H_2 -antagonisty histaminu obecně nejméně tak účinné jako odpovídající sloučeniny, v nichž B představuje nesubstituovanou pyridylovou skupinu, a nadto jsou tyto prvně zmíněné sloučeniny méně akutně toxické při intravenózní aplikaci ve vysokých dávkách myším.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se v souladu s vynálezem připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce III,

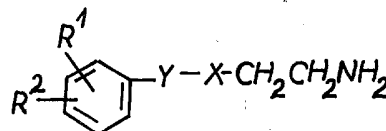


(III)

ve kterém

Q znamená nitroaminoskupinu nebo methylthioskupinu a

B má shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

R^1 , R^2 , X a Y mají shora uvedený význam, při teplotě 50 až 180 °C, načež se popřípadě získaný produkt, v němž B znamená pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2, 4 nebo 6 methoxyskupinou, podrobí kyselé hydrolyze za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž B znamená pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2, 4 nebo 6 hydroxyskupinou.

Shora zmíněná reakce se může provádět v nepřítomnosti rozpouštědla při zvýšené teplotě, například při 150 °C, nebo v přítomnosti rozpouštědla, jako pyridinu, za vzniku pod zpětným chladičem. Jestliže Q znamená nitroaminoskupinu, provádí se reakce s výhodou ve vroucím ethanolu, isopropanolu nebo pyridinu.

Hydroxylový substituent ve zbytku B může být v průběhu reakce podle vynálezu chráněn. Jako příklady chránících skupin hydroxylových funkcí lze uvést methoxymethylovou, methylthiomethylovou, tetrahydropyranovou skupinu, arylmethylové skupiny (například skupinu benzylovou), nižší alkylové skupiny a acylové skupiny (například skupinu formylovou a acetylovou). Po provedené reakci se pak popřípadě přítomná chránící skupina běžným způsobem odštěpí za regenerace volné hydroxyskupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém B znamená N-oxypyridylovou skupinu a R^2 představuje atom vodíku, lze rovněž připravit oxidací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, v němž B znamená pyridylovou skupinu, například působením peroxykyseliny, jako 3-chlorperbenzoové kyseliny.

Aminy shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom síry, je možno připravit reakcí odpovídajícího benzylalkoholu s cysteaminem v kyselém prostředí, například v kyselině bromovodíkové, nebo za použití soli s halogenovodíkovou kyselinou v kyselině octové, nebo dále reakcí příslušného benzylhalogenidu (který je možno připravit z benzylalkoholu a thionylhalogenidu) s cysteaminem za bazických podmínek. Posledně zmíněná metoda se s výhodou užívá v případě, že zbytky R^1 nebo R^2 jsou citlivé na silné kyseliny. Výše zmíněné benzylalkoholy je možno připravit redukcí příslušných esterů benzoových kyselin nebo příslušných benzaldehydů lithiualuminiumhydridem nebo sodíkem v ethanolu nebo převedením příslušně substituovaných brombenzenů na aryllithné nebo arylmagnesiumbromidové deriváty a jejich reakcí s formaldehydem v rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu.

Aminy shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém Y a X znamenají methylenové skupiny, je možno připravit reakcí aryllithné sloučeniny (kterou je možno připravit z arylbromidu)

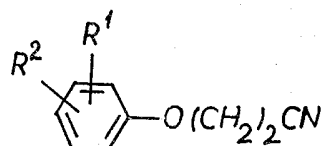
a) postupně s 1,4-dibrombutanem, ftalimidem draselným a hydrazinem nebo

b) postupně s 4-brombutylftalimidem a hydrazinem nebo

c) postupně s 1,3-dibrompropanem, kyaniidem draselným a lithiualuminiumhydridem.

Aminy shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X a Y znamenají methylenové skupiny a R^1 představuje methoxyskupinu v poloze 2, je možno připravit reakcí 2-nitrohalogenbenzenu s diethylesterem 2-(2-kyanethyl)malonové kyseliny v přítomnosti natriumhydridu v tetrahydrofuranu, hydrolyzou produktu za vzniku 4-(2-aminofenyl)butyronitrilu a následující katalytickou redukcí za vzniku 4-(2-aminofenyl)butylaminu a jeho konverzí na žádaný amin diazotací v methanolu.

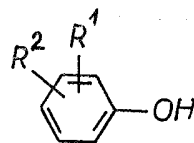
Aminy shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém Y znamená atom kyslíku, je možno připravit dvěma metodami, a to (i) redukcí nitrilu obecného vzorce IV,



(IV)

například lithiualuminiumhydridem nebo vodíkem v přítomnosti rhodia na kysličníku hlinitém jako katalyzátoru (nitrily obecného vzorce VII je možno připravit reakcí odpovídajícího fenolu níže uvedeného obecného vzorce VIII s akrylonitrilem), nebo

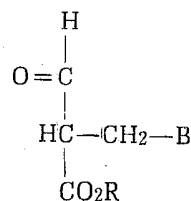
(ii) reakcí fenolu obecného vzorce V



(V)

s N-(3-brompropyl)ftalimidem s následujícím odštěpením ftalimidoskupiny působením hydrazinu nebo methylaminu.

Meziprodukty shora uvedeného obecného vzorce III, v němž Q znamená nitroaminoskupinu, je možno získat reakcí nitroguanidinu se sloučeninou obecného vzorce VI,



(VI)

ve kterém

R znamená nižší alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, v přítomnosti báze.

Tato reakce se s výhodou provádí v nižším alkanolu za použití nižšího alkoxidu sodného jako báze, s výhodou za varu reakční směsi.

Do rozsahu vynálezu spadají běžné chemické ekvivalenty sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, například ty sloučeniny, které nesou na benzenovém kruhu další substituenty prakticky neovlivňující základní použitelnost sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I blokují H₂-receptory histaminu, tj. inhibují biologické účinky histaminu, které nejsou inhibovány „antihistaminiky“, jako mepyraminem, ale jsou inhibovány burimamidem. Tak například sloučeniny podle vynálezu inhibují histaminem stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny z promývaných žaludků krys anestetizovaných uretanem, a to v intravenózně podaných dávkách nižších než 32 μ mol. Tento postup popsal Asch a Schild v Brit. J. Pharmac. Chemother., 27, 427 (1966). Konkrétní sloučeniny obecného vzorce I popsané v příkladech 7, 8, 9 a 14 inhibují histaminem stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny z 50 procent již po intravenózním podání v dávce nižší než 1 μ mol/kg. Účinnost těchto látek jako H₂-antagonistů histaminu dokládá rovněž jejich schopnost inhibovat jiné účinky histaminu, které, podle výše citované práce Asche a Schilda, nejsou zprostředkovány H₁-receptory histaminu. Tak například konkrétní sloučeniny popsané v příkladech 1 až 14 inhibují účinky histaminu na izolovanou předsíň morčete a na izolovanou dělohu krysy v dávkách nižších než $0,5 \times 10^{-5}$ mol. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R² znamená dimethylaminomethylovou skupinu, jsou jako H₂-antagonisty výrazně účinnější než odpovídající sloučeniny, v nichž R² znamená atom vodíku.

Sloučeniny podle vynálezu inhibují basální sekreci žaludeční kyseliny a rovněž sekreci žaludeční kyseliny stimulovanou pentagastriinem nebo potravou.

Mimoto lze obvyklým testem, jako měřením krevního tlaku anestetizovaných krys, prokázat účinnost sloučenin podle vynálezu co do inhibování vasodilatačního účinku histaminu. Hladinu účinnosti popisovaných sloučenin dokládají výše účinné dávky způsobující 50 procentní inhibici sekrece žaludeční kyseliny u anestetizovaných krys a dávky způsobující 50% inhibici histaminem vyvolané tachykardie u izolované srdeční předsíně morčete.

Sloučeniny obecného vzorce I rovněž blokují H₁-receptory histaminu, tj. inhibují biologické účinky histaminu, které jsou inhibovány mepyraminem, difenhydraminem a chlorfeniraminem. Tak například konkrétní sloučeniny popsané v příkladech inhibují ú-

činek histaminu na izolovanou předsíň morčete v dávkách cca 10^{-4} mol a ty sloučeniny z příkladů, v nichž R² znamená atom vodíku, v dávkách 10^{-6} mol.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují farmaceutický nosič a farmakologicky účinnou sloučeninu obecného vzorce I, která může být ve formě volné báze nebo ve formě adiční soli s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou. Mezi takovéto soli náleží soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou a maleinovou, a ty soli je možno účelně připravovat ze sloučenin obecného vzorce I standardními postupy, například působením kyseliny v nižším alkanolu nebo za použití iontoměniče, přičemž je možno žádanou sůl získat přímo z odpovídající sloučeniny ve formě volné báze nebo z jiné adiční soli.

Používaný farmaceutický nosič může být kapalný nebo pevný. Jako příklady pevných nosičů je možno uvést laktózu, kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo modifikované škroby, sekundární fosforečnan vápenatý, kaolin, sacharózu, celulózu, mastek, želatinu, agar, pektin, arabskou gumu, stearát hořečnatý a kyselinu stearovou. Jako příklady kapalných nosičů se uvádějí sirup, podzemnicový olej, olivový olej, alkohol, propylenglykol, polyethylenglykoly a voda.

Při použití pevného nosiče je možno připravovat prostředky ve formě tablet, kapslí obsahujících prášek nebo peletky, trochej nebo kosočtverných pastilek. Množství pevného nosiče v jednotkové dávkovací formě se obecně pohybuje zhruba od 25 mg do 300 mg. Při použití kapalného nosiče je možno připravovat prostředky ve formě sirupů, emulzí, sterilních injekčních kapalin nebo vodných nebo nevodných roztoků nebo kapalných suspenzí. Prostředky mohou rovněž obsahovat další přísady, jako ochranné látky, například antioxidanty nebo antibakteriální činidla a/nebo chuťové přísady nebo barviva. Kapalně lékové formy mohou být připravovány ve formě měkkých želatinových kapslí nebo mikrokapslí. Sterilní roztoky mohou být vyráběny ve formě ampulí, vícedávkových ampulí nebo stříkaček k aplikaci jednotkové dávky. Prostředky podle vynálezu mohou být rovněž ve formě polotuhých preparátů, jako krémů, past, mastí nebo gelů, nebo v kapalně nebo aerosolové formě pro místní aplikaci.

Farmaceutické prostředky se připravují konvenčními technikami zahrnujícími takové postupy, jako mísení, granulování a lisování, nebo rozpouštění, jak je to pro přípravu té které lékové formy vhodné.

Účinná látka je v popisovaných prostředcích obsažena v množství účinně blokujícím H₂-receptory histaminu. Aplikaci je možno provádět orálně, intravenózními injekcemi nebo infusí, rektálně nebo místně.

S výhodou obsahuje každá jednotková dávka účinnou složku v dávce zhruba od 60 mg do 250 mg.

Účinná látka se s výhodou aplikuje jednou až šestkrát denně. Denní dávka se s výhodou pohybuje zhruba od 150 do 1500 mg.

Prostředky podle vynálezu se s výhodou upravují na formy vhodné k žádanému způsobu podání, například jako tablety, kapsle, injekční roztoky nebo jako krémy nebo masti k místními podání, nebo jako čípky nebo nálepky k podání rektálnímu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

1) K roztoku ethoxidu sodného (přípraveného z 0,87 g sodíku) v 50 ml ethanolu se pod dusíkem za chlazení v ledu a za míchání přidá 2,12 cysteaminhydrochloridu, pak se přikape 2,93 g 2-methoxybenzylchloridu, směs se 0,5 hodiny míchá za chlazení v ledu, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a odpaří se k suchu. K zbytku se přidá voda, směs se při pH 3 extrahuje chloroformem (extrakt se odloží), pak se zalkalizuje na pH 13 a znovu se extrahuje chloroformem. Tento druhý extrakt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolického amoniaku (50:1) jako elučního činidla. Získá se 1,35 g olejovitého 2-(2-methoxybenzylthio)ethylaminu, který působením chlorovodíku v ethanolu poskytne hydrochlorid, tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a etheru při 128 až 130°.

2) 1,18 g 2-(2-methoxybenzylthio)ethylaminu se spolu s 1,0 g 2-methylthio-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu 50 minut taví při teplotě 170°, tavenina se nechá zchladnout, přidá se k ní voda, směs se při pH 13 extrahuje chloroformem (extrakt se odloží), pak se pH upraví na hodnotu 7 a znovu se provede extrakce chloroformem. Tento druhý extrakt se odpaří na olejovitý zbytek, který po reakci s chlorovodíkem v ethanolu a po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru poskytne 2-[2-(2-methoxybenzylthio)ethylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidondihydrochlorid o teplotě tání 180 až 183°.

Příklad 2

Směs 4,0 g 4-fenylbutylaminu, 5,8 g 2-methylthio-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu a 40 ml suchého pyridinu se 60 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. K zbytku se přidá voda a směs se kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 7. Vyloučený produkt se překrystaluje z vodného ethanolu, čímž se získá 2-(4-fenylbutylamino)-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidondihydrát, tající okolo 70°.

Příklad 3

Směs 1,12 g 4-fenylbutylaminu, 1,38 g 5-[5-(1,3-benzodioxolymethyl)]-2-methylthio-4-pyrimidonu a 15 ml suchého pyridinu se 50 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Dvojnásobným překrystalováním zbytku z ethanolu se získá 2-(4-fenylbutylamino)-5-[5-(1,3-benzodioxolymethyl)]-4-pyrimidon, tající při 158 až 159°. Výtěžek činí 1,26 g.

Příklad 4

Směs 1,0 g 5-(3-pyridylmethyl)-2-methylthio-4-pyrimidonu, 1,06 g 2-(benzylthio)ethylaminu a 30 ml suchého pyridinu se 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Zbytek se rozmíchá s vodou, směs se extrahuje chloroformem (extrakt se odloží), vodná fáze se upraví na pH 7 a znovu se extrahuje chloroformem. Tento druhý extrakt se odpaří k suchu a odparek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 2-[2-(benzylthio)ethylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 145 až 148°.

Příklad 5

1) Směs 51,57 g 6-methylpyrimidin-3-karboxaldehydu, 44,30 g malonové kyseliny, 6 ml piperidinu a 300 ml pyridinu se 3 hodiny míchá při teplotě 100°, pak se nechá zchladnout, odpaří se k suchu, k zbytku se přidá voda a pevný produkt se odfiltruje. Po překrystalování ze směsi ethanolu a kyseliny octové se získá 41,25 g 3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylové kyseliny o teplotě tání 213,5 až 215°.

2) Směs 50,70 g 3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylové kyseliny, 350 ml suchého ethanolu a 25 ml koncentrované kyseliny sírové se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se z ní odpaří zhruba 250 ml ethanolu. Odparek se vylíje do směsi ledu a vodného amoniaku a výsledná směs se extrahuje etherem. Etherické extrakty se promyjí vodou a odpaří se na olejovitý zbytek, který stáním zkrystaluje. Získá se ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylát o teplotě tání 36 až 37°.

3) Ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)akrylát (60,36 g) se v ethanolu hydrogenuje při teplotě 35° za tlaku 344 kPa za použití 1,0 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá olejovitý ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionát.

4) K směsi 6,88 g sodíkového drátu a 200 ml etheru se za chlazení ledem a solí a za míchání přidá během 2,5 hodiny 57,79 g ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)propionátu a 23,71 gramu mravenčanu ethylnatého. Výsledná směs se 20 hodin míchá, ether se odpaří, k

odparku se přidá 22,76 g thiomočoviny a 175 ml ethanolu, reakční směs se 7 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. K zbytku se přidá 200 ml vody a směs se okyslí kyselinou octovou na pH 6. Pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi methanolu a kyseliny octové, čímž se získá 17,24 g 5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-2-thiouracilu o teplotě tání 240 až 241°.

5) K roztoku 22,66 g 5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-2-thiouracilu a 8,0 g hydroxidu sodného ve 250 ml vody a 250 ml ethanolu se za míchání přidá 13,79 g methyljodidu, směs se 1 hodinu zahřívá na 70°, pak se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidává kyselina octová až do pH 5 a směs se odpaří na objem 50 ml. Pevný materiál se odfiltruje a po překrystalování ze směsi ethanolu a kyseliny octové poskytne 10,16 g 5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-2-methylthio-4-pyrimidonu o teplotě tání 197 až 197,5°.

6) Směs 2,7 g 4-fenylbutylaminu, 3,0 g 5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-2-methylthio-4-pyrimidonu a 20 ml suchého pyridinu se 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. K zbytku se přidá voda, pH směsi se upraví na hodnotu 7, pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se z vodného ethanolu. Získá se 2-(4-fenylbutylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon-hydrát o teplotě tání 151 až 152°.

Příklad 6

K roztoku 2,44 g 2-(4-fenylbutylamino)-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu v 13 a extrahuje se chloroformem. Tyto poslední teploty na 20° přikape roztok 1,5 g 3-chlorperbenzoové kyseliny v 15 ml chloroformu. Reakční směs se další 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se opakovaně extrahuje 0,1N vodným roztokem hydroxidu sodného. Chloroformová fáze se promyje vodou, odpaří se k suchu a zbytek se překrystaluje ze směsi acetonitrilu a methanolu. Získá se 1,25 g 2-(4-fenylbutylamino)-5-(N-oxo-6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu o teplotě tání 117 až 125°.

Příklad 7

1) 51,4 g (1,14 mol) dimethylaminu se nechá v benzenu při teplotě 5° reagovat s 95 g (0,38 mol) 3-brombenzylbromidu, výsledná směs se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodné extrakty se zalkalizují vodným roztokem hydroxidu draselného a vyloučený olejovitý produkt se podrobí destilaci. Získá se 65 g (80 %) 3-brom-N,N-dimethylbenzylaminu o teplotě varu 118°/2666 Pa.

2) 21,4 g 3-brom-N,N-dimethylbenzylaminu se v 75 ml suchého tetrahydrofuranu nechá reagovat s 2,4 g hořčkových hoblin. Reakční

směs se ochladí na 0° a za míchání se do ní uvede plynný formaldehyd, připravený zahříváním 15 g paraformaldehydu v proudě argonu. Po přidání 25 ml tetrahydrofuranu se směs 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se okyslí na pH 1 a extrahuje se 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodné extrakty se zalkalizují vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahují se etherem. Odpařením etherických extraktů se získá 14,78 g (78 %) 3-(dimethylaminomethyl)benzylalkoholu.

3) Ekvimolární množství 3-(dimethylaminomethyl)benzylalkoholu a cysteaminhydrochloridu se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 12N vodné kyselině chlorovodíkové. Odpařením směsi se získá 2-[3-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylamindihydrochlorid.

4) 4,2 g 2-[3-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylamindihydrochloridu se rozpustí ve vodě, roztok se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Volná báze se získá odpařením chloroformového extraktu. K odparku se přidá 3,16 g 2-nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu, směs se ve 20 ml ethanolu 35 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. K zbytku se přidá 30 ml vody, směs se vodným roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 13 a extrahuje se chloroformem. Tyto posledně zmíněné chloroformové extrakty se odpaří a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Získá se 2-[2-(3-(dimethylaminomethyl)benzylthio)ethylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 143 až 145°.

Tento produkt lze obdobně připravit z 2-methylthio-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu.

2-Nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon je možno získat následujícím způsobem:

1,15 g sodíku se rozpustí v 50 ml methanolu a k ochlazenému roztoku se přidá 4,7 g nitroguanidinu. Směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, po částech se k ní přidá 9,3 g ethyl-2-formyl-3-(3-pyridyl)propionátu, reakční směs se 45 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. K zbytku se přidá voda a směs se extrahuje chloroformem. Zbývající vodná fáze se kyselinou octovou okyslí na pH 5, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a po promytí se vysuší. Získá se 2-nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 214,5 až 216°. Výtěžek činí 38 %.

Příklad 8

1) Reakcí dimethylaminu s 4-brombenzylbromidem ve studeném benzenu se získá 4-brom-N,N-dimethylbenzylamin, který se postupně podrobí reakci s hořčíkem, formaldehydem a cysteaminem (analogickým postu-

pem jako v příkladu 7) za vzniku 2-[4-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylaminu ve formě oleje.

2) Analogickým postupem jako v příkladu 7 odst. 4) se nechá 1,7 g 2-[4-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylaminu reagovat s 1,7 g 2-nitroamino-5-[3-pyridylmethyl]-4-pyrimidonu, čímž se získá 2-[2-(4-/dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylamino]-5-[3-pyridylmethyl]-4-pyrimidon o teplotě tání 127 až 130°. Vzorek tohoto produktu taje po dalším překrystalování z acetonitrilu při 124 až 126°.

Příklad 9

1) K roztoku methoxidu sodného v methanolu (přípravenému z 0,689 g sodíku a 50 ml methanolu) se přidá roztok 7,5 g ethyl-2-formyl-3-[5-(1,3-benzodioxolyl)]propionátu ve 20 ml methanolu a k směsi se za míchání přidá 3,12 g nitroguanidinu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, zbytek se rozpustí ve 200 ml vody a roztok se extrahuje chloroformem. Zbylá vodná fáze se kyselinou octovou okyselí na pH 5 a vyloučený bílý pevný produkt se odfiltruje. Získá se 4,08 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu o teplotě tání 200 až 202°. Vzorek produktu taje po překrystalování z vodné kyseliny octové při 201,5 až 202,5°.

2) Směs 1,59 g 2-[3-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylaminu, 1,87 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu a 8 ml pyridinu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří k suchu, zbytek se 2 hodiny zahřívá na 160 až 170°, ochladí se a suspenduje se v chloroformu. Suspenze se nejprve extrahuje 0,1N kyselinou chlorovodíkovou k odstranění nereagovaného aminu a pak 1,0N kyselinou chlorovodíkovou k extrakci žádaného produktu. Tento posledně zmíněný kyselý extrakt se odpaří k suchu a odparek se překrystaluje z ethanolu obsahujícího chlorovodík. Získá se 2-[2-[3-/dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidondihydrochlorid o teplotě tání 176 až 178°.

Tento produkt je možno obdobně připravit z 2-methylthio-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu.

Příklad 10

1) Reakcí 3-brom-4-methoxybenzylchloridu s dimethylaminem ve studeném benzenu se získá 3-brom-4-methoxy-N,N-dimethylamin o teplotě varu 124 až 126°/160 Pa.

2) Postupnou reakcí 3-brom-4-methoxy-N,N-dimethylbenzylaminu s hořčíkem a formaldehydem (analogickým postupem jako v příkladu 7) se získá 5-dimethylaminomethyl-

-2-methoxybenzylalkohol o teplotě tání 67 až 69°, který se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem s cysteaminhydrochloridem v kyselině octové. Po alkalizaci a extrakci chloroformem se získá olejovitý 2-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxybenzylthio)ethylamin. Tento olejovitý produkt se 28 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 1,1 molekvivalentu 2-nitroamino-5-[3-pyridylmethyl]-4-pyrimidonu v ethanolu, za vzniku 2-[2-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxybenzylthio)ethylamino]-5-[3-pyridylmethyl]-4-pyrimidonu, který se podrobí reakci s chlorovodíkem v ethanolu a čistí se jako trihydrochlorid, který po překrystalování ze směsi methanolu a ethanolu taje při 232 až 235°.

Příklad 11

Směs 1,6 g 2-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxybenzylthio)ethylaminu a 1,66 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu se rozpustí v pyridinu, výsledná směs se odpaří k suchu, odparek se 2 hodiny zahřívá na 160 až 170°, pak se ochladí a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (20:1) jako elučního činidla. Získá se 2-[2-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxybenzylthio)ethylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidon, který se podrobí reakci s chlorovodíkem v ethanolu a čistí se jako dihydrochlorid, který po překrystalování ze směsi ethanolu a 2-propanolu taje při 122 až 125°.

Příklad 12

Směs 2,08 g 2-nitroamino-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu, 1,85 g (1,05 ekvivalentu) 3-[3-(dimethylaminomethyl)fenoxyl]propylaminu a 5 ml suchého pyridinu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. K zbytku se přidá voda a směs se extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se odpaří a odparek se překrystaluje z acetonitrilu, čímž se získá 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl)fenoxyl]propylamino]-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 103 až 104°.

Tuto sloučeninu lze rovněž připravit obdobným způsobem z 2-methylthio-5-(3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu.

Příklad 13

Směs 2,9 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu, 3,0 g (1,5 ekvivalentu) 3-[3-(dimethylaminomethyl)fenoxyl]propylaminu a 5 ml pyridinu se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve 2N vodné kyselině chlorovodíkové a roztok se extrahuje etherem. Vodná fáze se 40% (hmotnost/hmotnost) vodným roztokem hyd-

roxidu sodného zalkalizuje na pH 14 a extrahuje se chloroformem. Odpařením chloroformového extraktu se získá 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/fenoxy)propylamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidon o teplotě tání 75 až 76°, který se podrobí reakci s chlorovodíkem v ethanolu a izoluje se jako hygroskopický dihydrochlorid o teplotě tání 158 až 160°.

Analogickým postupem se z 2-nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu připraví 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/fenoxy)propylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 136 až 137°.

Příklad 14

Směs 1,0 g 2-nitroamino-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidonu, 1,30 g (1,5 ekvivalentu) 2-[3-(dimethylaminomethyl)benzylthio]ethylaminu a 3 ml ethanolu se 29 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě, pH roztoku se upraví na hodnotu 13 a roztok se extrahuje etherem. Etherický extrakt se odloží. Vodná fáze se kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 10,5 a extrahuje se etherem a chloroformem. Spojené organické extrakty se odpaří k suchu a odparek se krystaluje z acetonitrilu. Získá se 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/benzylthio)ethylamino]-5-(6-methyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon o teplotě tání 122 až 125°.

Složení:

	složka	(hmotnost/hmotnost) v procentech
A	produkt z některého z příkladů 1 až 16	55
	dihydrát sekundárního fosforečnanu vápenatého	20
	povolené barvivo	0,5
	polyvinylpyrrolidon	4,0
	mikrokrystalická celulóza	8,0
B	kukuřičný škrob	8,0
	sodná sůl glykolátu škrobu	0,5
	stearát hořečnatý	0,5

Příprava:

Složky ze skupiny A (popřípadě po náhradě dihydrátu sekundárního fosforečnanu vápenatého laktózou nebo mikrokrystalickou celulózą) se smísí, přidá se koncentrovaný roztok polyvinylpyrrolidonu, směs se granu-

Příklad 15

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13, s tím, že se namísto 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu použije 2-nitroamino-5-(5,6-dimethyl)-4-pyrimidon. Získá se 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/fenoxy)propylamino]-5-(5,6-dimethyl-3-pyridylmethyl)-4-pyrimidon, který se izoluje ve formě volné báze o teplotě tání 119 až 120°.

Příklad 16

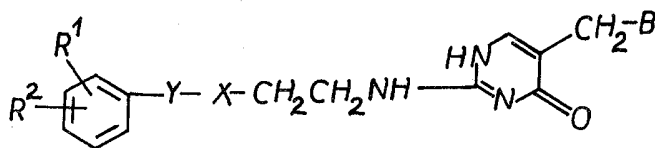
Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13, s tím, že se namísto 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolyl)methyl]-4-pyrimidonu použije 2-nitroamino-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon. Získá se 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/fenoxy)propylamino]-5-(2-methoxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon, který zahřevem k varu pod zpětným chladičem s 2N chlorovodíkem v ethanolu poskytne 2-[3-(3-/dimethylaminomethyl/fenoxy)propylamino]-5-(2-hydroxy-4-pyridylmethyl)-4-pyrimidon, jenž se izoluje jako dihydrochlorid o teplotě tání 177 až 180°.

Příklad 17

Tento příklad popisuje složení a přípravu farmaceutického prostředku vhodného k orálnímu podání.

luje, granulát se vysuší a protluče sítem sítem. K vysušenému granulátu se přidají složky ze skupiny B a ze směsi se vylisují tablety obsahující účinnou látku v množství odpovídajícím 100 mg, 150 mg, resp. 200 mg příslušné volné báze.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových H₂-antagonistů histaminu obecného vzorce I,

(I)

ve kterém

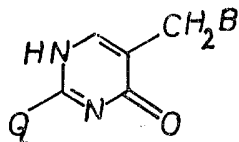
R¹ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R² je navázán v poloze 3, 4 nebo 5 a představuje atom vodíku nebo dimethylaminomethylovou skupinu,

Y znamená methylenovou skupinu nebo atom kyslíku a

X představuje methylenovou skupinu nebo atom síry s tím, že jeden nebo oba symboly X a Y znamenají methylenovou skupinu, a

B znamená 5-(1,3-benzodioxolylovou) skupinu nebo pyridylový nebo N-oxopyridylový zbytek, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, methoxyskupinou nebo jednou nebo dvěma methylovými skupinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III,

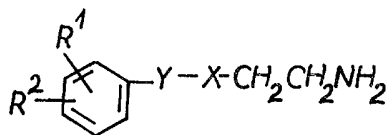


(III)

ve kterém

Q znamená nitroaminoskupinu nebo methylthioskupinu a

B má shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

R¹, R², X a Y mají shora uvedený význam, při teplotě 50 až 180 °C, načež se popřípadě získaný produkt, v němž B znamená pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2, 4 nebo 6 methoxyskupinou, podrobí kyselé hydrolyze za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž B znamená pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2, 4 nebo 6 hydroxyskupinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce III, v němž B znamená 3-pyridylovou skupinu, 6-methyl-3-pyridylovou skupinu, 5,6-dimethyl-3-pyridylovou skupinu, 6-methoxy-3-pyridylovou skupinu, 2-methoxy-4-pyridylovou skupinu, 6-hydroxy-3-pyridylovou skupinu nebo 2-hydroxy-4-pyridylovou skupinu a Q má význam jako v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce III, v nichž B představuje 3-pyridylovou skupinu substituovanou v poloze 6 methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo hydroxyskupinou, a Q má význam jako v bodě 1.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce III, v němž Q představuje nitroaminoskupinu a B má význam jako v některém z bodů 1 až 3.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce II, v němž Y znamená methylenovou skupinu a X, R¹ a R² mají význam jako v bodě 1.