



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203003

(II) (B2)

(22) Přihlášeno 27 09 76
(21) (PV 6222-76)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 02 10 75 (40341/75)
Velká Británie

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/46//
A 61 K 31/505

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 05 83

(72) Autor vynálezu

BROWN THOMAS HENRY, DURANT GRAHAM JOHN, WELWYN GARDEN CITY,
EMMETT JOHN COLIN, CODICOTE a GANELLIN CHARON ROBIN,
WELWYN GARDEN CITY (VELKÁ BRITÁNIE)

(73) Majitel patentu

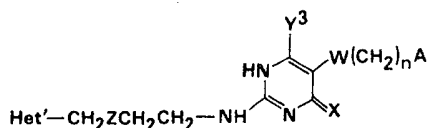
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY
(VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Způsob přípravy isocytosinů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby farmakologicky aktivních látek, dále také farmakologických přípravků, které je obsahují. Sloučeniny, připravované postupem podle tohoto vynálezu, lze použít jako H₂-antagonistů histaminu i jako H₁-antagonistů histaminu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou pochopitelně existovat ve formě adičních solí kyselin, ale pro zjedodušeni se v textu mluví pouze o látkách jako takových. H₂-Antagonisty histaminu je možno definovat jako sloučeniny, které blokují H₂-receptory histaminu. H₂-Receptory histaminu nejsou blokovány mepyraminem s typickými "antihistaminiky", jako jsou antagonisté H₁-receptorů histaminu, ale jsou blokovány bucinamidem, viz Black a spol., Nature 236, 385 /1972/. H₂-Antagonisty histaminu je možno pokládat za vhodné inhibitory vylučování žaludečních kyselin, za protizánětlivá činidla a také za látky, působící na kardiovaskulární systém.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy isocytosinů obecného vzorce I



/I/,

kde Het' je 4-imidazolylový kruh popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methylem, 2-pyridylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, s výhodou atomem chloru nebo bromu nebo 2-thiazolylový kruh,

Z je atom síry nebo methylen,

X je atom kyslíku nebo síry,

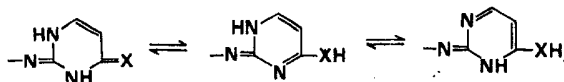
W je methylen nebo atom kyslíku nebo síry a

n je celé číslo od 1 do 4, jestliže W je atom kyslíku nebo síry nebo celé číslo od 0 do 4, jestliže W je methylen,

- A je 1-naftyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl nebo 1,3-benzodioxolyl, fenyl substituo-
vaný jedním nebo více alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyly s 1 až 4 atomy uhlíku,
hydroxyly, halogeny, trifluormethyly nebo benzyloxyskupinami a jestliže $W-CH_2/n$
není methylenová skupina A, může být také fenyl a
- Y^3 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodnou skupinu sloučenin tvoří látky, kde n znamená 0, a W znamená methylenovou skupi-
nu. Další výhodnou skupinu sloučenin tvoří látky, kde n znamená 1, přičemž W znamená atom
kyslíku.

Sloučeniny obecného vzorce I lze vyjádřit a popsat jako 4-ony a 4-thiony, a tyto derivá-
ty jsou v rovnováze s odpovídajícími 6-ony a 6-thiony jako tautomery. V menší míře mohou tyto
látky existovat jako merkaptotautomery nebo hydroxytautomery, a pyrimidinový kruh může rovněž
existovat v dále uvedených tautomerních formách:



Het⁻ může rovněž existovat v několika tautomerních formách a má se za to, že všechny
tyto tautomerní formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou připravovat tak, že se amin obecného vzorce II



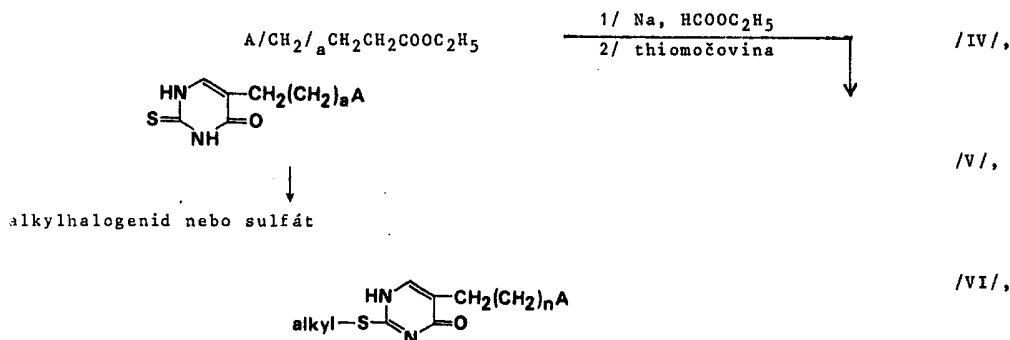
kde Het⁻ a Z mají výše uvedené významy, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde X, Y^3 , W, n a A mají význam uvedený výše a Q je alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku,
benzylthioskupina nebo atom halogenu bez přítomnosti rozpouštědla při teplotě od 100 do
150 °C nebo v rozpouštědle, jako je pyridin při teplotě varu.

Meziprodukty obecného vzorce III, kde W znamená methylenovou skupinu, Y^3 znamená vodík
a Q znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku /viz obecný vzorec VI/ se mohou připravovat
podle reakčního schématu 1.

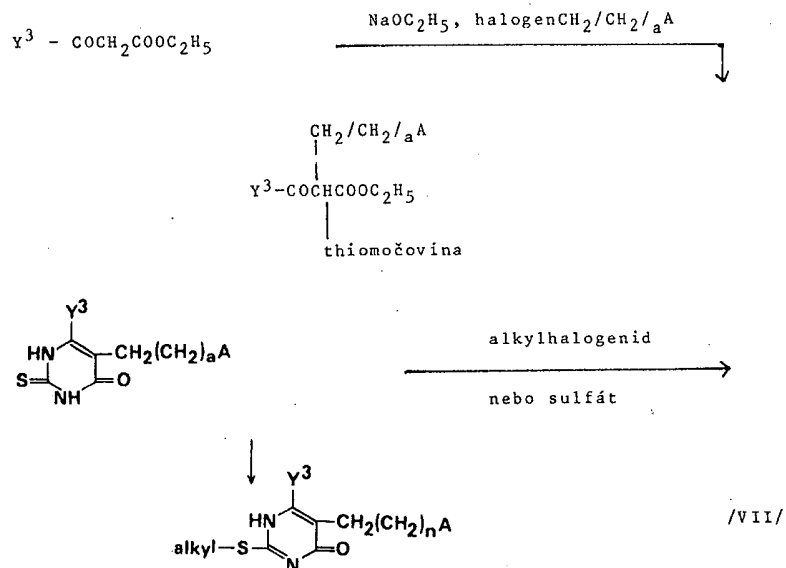
Reakční schéma 1: /A má významy, jak jsou uvedeny u obecného vzorce I a a znamená 0 až
4, alkyl znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku/:



Estery obecného vzorce IV, kde a znamená 0, se mohou připravovat kondenzací substituovaného derivátu benzaldehydu s kyselinou malonovou s následujícím hydrogenováním a esterifikováním produktu.

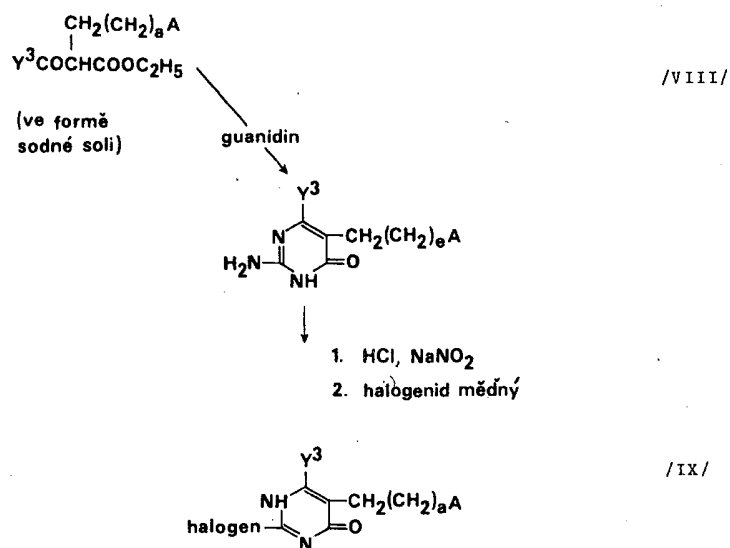
Meziprodukty obecného vzorce III, kde W znamená methylenovou skupinu, Y³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Q znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku /viz obecný vzorec VII/ se mohou připravit podle schématu 2.

Reakční schéma 2: /kde A má významy, jak byly uvedeny u obecného vzorce I, a znamená 0 až 4, halogen znamená chlor nebo brom a alkyl znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku/:



Meziprodukty obecného vzorce III, kde Q znamená halogen, se mohou připravovat podle reakčního schématu 3.

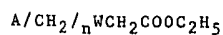
Reakční schéma 3 /kde A a Y³ mají významy, uvedené u obecného vzorce I, a znamená 0 až 4 a halogen znamená chlor nebo brom/:



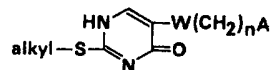
Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde Y^3 znamená vodík, se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce IV, sodíku a ethylesteru kyseliny mravenčí, a sloučeniny obecného vzorce VIII, kde Y^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se mohou připravovat za použití postupu, uvedeného v reakčním schématu 2.

Meziprodukty obecného vzorce III, kde W znamená kyslík nebo síru, se mohou připravovat použitím dále uvedených způsobů:

a/ n znamená 0



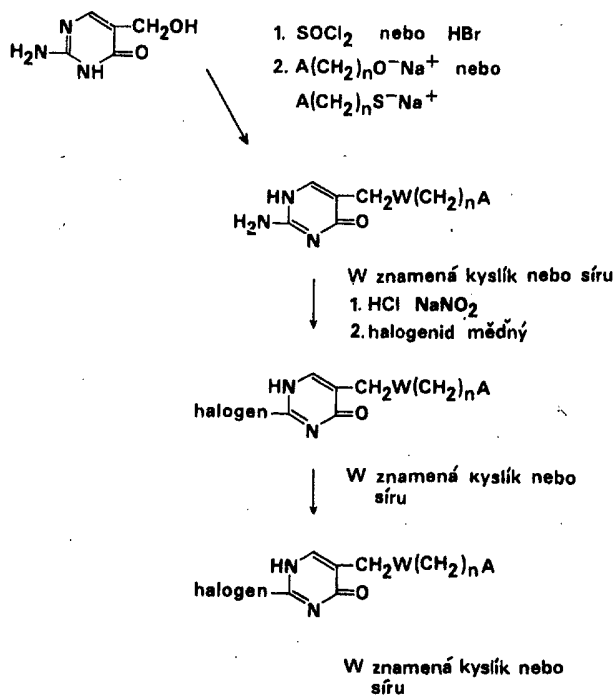
- 1/ $HCOOC_2H_5$, Na
- 2/ thiomocovina
- 3/ alkylhalogenid
nebo alkylsulfát



W znamená kyslík nebo síru

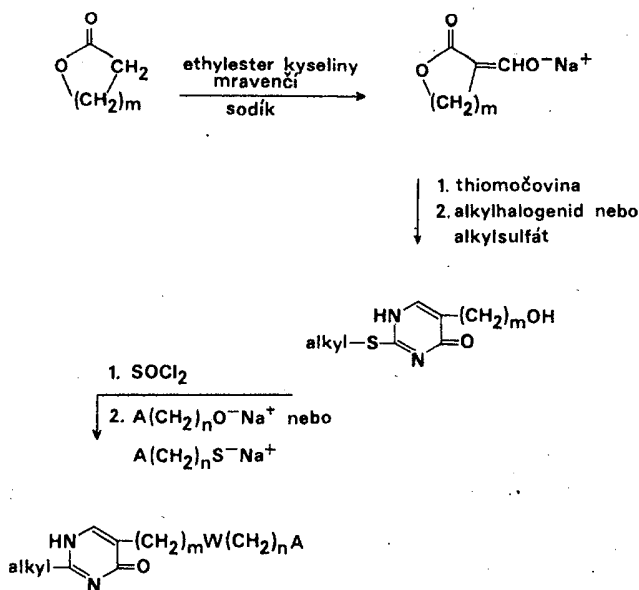
b/ n znamená 1

Tyto sloučeniny se mohou připravit použitím postupu:



nebo jinak za použití ethylesteru kyseliny 4-benzoyloxymáselné, nebo za použití obdobným způsobem chráněného derivátu ethylesteru kyseliny 4-hydroxymáselné analogicky postupem, jak byl vyznačen ve schématu 1 s tím, že se potom postupně odstraní krycí skupina, dále se působí thionylchloridem a potom sloučeninou $A/CH_2/nOH$ nebo $A/CH_2/nSH$ ve formě derivátu sodíku.

c/ m znamená 2 až 4



W znamená kyslík nebo síru

m znamená 2 až 4

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená síru, se mohou připravovat tak, že se působí na sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená kyslík, sirníkem fosforečným v rozpouštědle, jako je pyridin.

Aminy obecného vzorce II je možno připravovat za použití postupů, popsanych v britských patentových spisech 1305547 a 1338169.

H₂-Antagonistická účinnost sloučenin obecného vzorce I proti histaminu se dá dokázat inhibováním histaminem stimulované sekrece žaludečních kyselin z perforovaných žaludků krys po anesthesi urethanem v dávkách od 0,5 do 16 mikromolů na 1 kg intravenosně. V případě četných sloučenin podle tohoto vynálezu lze zjistit nejméně 50% inhibování při tomto testu v dávce od 1 až do 10 mikromolů na 1 kg.

Četné ze sloučenin obecného vzorce I inhibují kontrakci ilea morčete, stimulovanou histaminem /H₁-antagonistická účinnost proti histaminu/ a dávce od 10⁻⁵ mol.

Farmaceutické přípravky s použitím ve smyslu H₂-antagonistů histaminu, dále také H₁ a H₂-antagonistů histaminu se mohou připravovat smícháním sloučeniny vzorce I v bazické formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou, farmakologicky vhodnou, s farmakologicky vhodným ředidlem nebo nosičem.

Vynález je blíže popsán, nikoli však omezen, formou dalších příkladů, kde veškeré teplotní údaje jsou ve stupních Celsia.

Příklad 1

2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-chlorbenzyl/-4-pyrimidon

i/ Roztok 50,5 g 5-/4-chlorbenzyl/-2-thiouracilu, 28,4 g methyljodidu a 8,2 g hydroxidu sodného v 200 ml vody a 400 ml ethanolu se míchá 30 minut za teploty 60 °C, potom se reakční směs ochladí. Krystalický produkt se odfiltruje a promytím vodou se izoluje 48,6 g

5-/4-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 193 až 194 °C po krystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu.

/ii/ Jemně promíchaná směs 17,7 g 5-/4-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu a 11,4 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminu se zahřívá 5 hodin na 145 až 150 °C. Po ochlazení se uvolní tržturováním s vodou volná báze, která se oddělí dekantováním, a krystalizací z methanolu se získá sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, t. t. 204,5 až 206 °C.

P ř í k l a d 2

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/fenylethyl/-4-pyrimidonu

Za použití postupu, popsaného v příkladu 1, se převede 1,8 g 5-/2-fenylethyl/-2-thiouracilu na 5-fenylethyl-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 160 až 161 °C /po krystalizaci z ethanolu/. Reakcí 1,55 g získaného pyrimidonového derivátu s 1,1 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminu za použití postupu z příkladu 1 se získá olejovitý produkt, který se rozpustí v 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, roztok se zahustí do sucha, a krystalizací zbytku z methanolu se získá sloučenina, uvedená v názvu, t. t. 214 až 218 °C.

P ř í k l a d 3

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/4-methylbenzyl/-4-pyrimidonu

Za použití postupu, popsaného v příkladu 1/i/ se převede 4,65 g 5-/4-methylbenzyl/-2-thiouracilu na 5-/4-methylbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon; produkt má t. t. 208,5 až 211 °C po krystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu. Reakcí tohoto pyrimidonového derivátu v množství 1,6 g s 1,2 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminu za použití postupu, popsaného v příkladu 1/ii/ se okyselením ethanolickým roztokem chlorovodíku získá po zahuštění do sucha a po následující krystalizaci z ethanolu sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, t. t. 197 až 198 °C.

P ř í k l a d 4

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/3-chlorbenzyl/-4-pyrimidonu

/i/ Směs 39,3 g ethylesteru kyseliny 3-/3-chlorfenyl/propionové a 14,9 g ethylesteru kyseliny mravenčí se přidává za míchání během 6 hodin do suspenze 4,25 sodíku ve formě drátků v 110 ml suchého etheru; reakční směs se chladí v lázni s ledem a solí. Potom se reakční směs míchá 18 hodin za teploty místnosti, zahustí se do sucha, zbytek se smíchá s roztokem 15,04 g thiomocoviny v 100 ml ethanolu, a reakční směs se zahřívá 7 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek rozpustí ve vodě, a přidáním kyseliny octové se roztok okyselí na pH 4.

Vyloučená bílá sraženina se odfiltruje, jejím promytím vodou se získá 5-/3-chlorbenzyl/-2-thiouracil, který má po krystalizaci z ethanolu t. t. 192 až 195 °C.

/ii/ 3,1 g 5-/3-chlorbenzyl/-2-thiouracilu se převede postupem, popsaným v příkladu 1/i/ na 5-/3-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 178,5 až 180,5 °C /po krystalizaci z ethanolu/; reakcí 1,8 g získané látky s 1,14 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminu se postupem, popsaným v příkladu 1/ii/ získá zbytek, a přidáním ethanolického roztoku chlorovodíku sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, t. t. 212,5 až 216 °C /ethanol/.

P ř í k l a d 5

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3,4-dichlorbenzyl-4-pyrimidonu

/i/ 48,9 g ethylesteru kyseliny 3-/3,4-dichlorfenyl/propionové se převede za použití postupu, popsaného v příkladu 4/i/, na 5-/3,4-dichlorbenzyl/-2-thiouracil, t. t. 232,5 až 233,5 °C /po krystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu/.

/ii/ 5,7 g 5-/3,4-dichlorbenzyl/-2-thiouracilu se převede za použití postupu, popsaného v příkladu 1/i/, na 5-/3,4-dichlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 216 až 218 °C /po krystalizaci z kyseliny octové/.

/iii/ 2,1 g 5-/3,4-dichlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu se použije k reakci s 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /1,2 g/ za použití postupu, popsaného v příkladu 3; získá se tím sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 235,5 až 238,5 °C /po krystalizaci z vodného methanolu/.

P ř í k l a d 6

Monohydrochlorid 2-[2-/2-thiazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-chlorbenzyl/-4-pyrimidonu

Jemně promíchaná směs 1,36 g 5-/4-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu a 0,9 g 2-/2-thiazolylmethylthio/ethylaminu se zahřívá 3,5 hodin na 130 až 135 °C. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a zahuštěním do sucha s následující krystalizací ze směsi 2-propanolu a methanolu se získá sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 172,5 až 174,5 °C.

P ř í k l a d 7

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-methoxybenzyl/-4-pyrimidonu

Jemně promíchaná směs 3,0 g 5-/4-methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu a 1,95 g 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/-ethylaminu se zahřívá za občasného promíchání 6 hodin na 135 až 140 °C. Po ochlazení se trituruje reakční směs s horkou vodou, filtruje se, suchý podíl na filtru se promyje suchým ethérem a rozpustí v 2-propanolu. Roztok se okyselí přidáním zředěného roztoku chlorovodíku v ethanolu, a po zahuštění do sucha se krystalizací zbytku z ethanolu získá sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 198 až 200 °C.

P ř í k l a d 8

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-chlorbenzyl/-6-methyl-4-pyrimidonu

/i/ Postupem, popsaným v příkladu 1, se methyluje 5-/4-chlorbenzyl/-6-methyl-2-thiouracil; získá se tím 5-/4-chlorbenzyl/-6-methyl-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 248 až 251 °C.

Pro $C_{13}H_{13}ClN_2OS$

vypočteno: 55,6 % C, 4,7 % H, 10,0 % N, 11,4 % S;

nalezeno: 55,3 % C, 4,6 % H, 9,9 % N, 11,4 % S.

/ii/ Reakcí 1,95 g 5-/4-chlorbenzyl/-6-ethyl-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,19 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminem za použití postupu, popsaného u příkladu 1/ii/ se získá sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 203 až 206,5 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

P ř í k l a d 9

Monohydrochlorid 2-[2-/3-brom-2-pyridylmethylthio/ethylamino]-5-/4-chlorbenzyl/-4-pyrimidonu

Reakcí 1,2 g 5-/4-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,1 g 2-/3-brom-2-pyridylmethylthio/ethylaminu za použití postupu z příkladu 2 se získá reakční směs, která se okyslí přidáním zředěného roztoku chlorovodíku v ethanolu; zahuštěním do sucha a krystalizací zbytku ze směsi ethanolu a vody se získá sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 215 až 218 °C /za rozkladem/.

P ř í k l a d 10

2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/2-fenylethyl/-6-methyl-4-pyrimidon

/i/ 23,4 g ethylesteru kyseliny alfa-/fenylethyl/-acetocetové a 10,65 g thiomocoviny se přidá do roztoku 4,6 g sodíku v 100 ml ethanolu, a reakční směs se zahřívá 5,5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se získá zbytek, který se rozpustí ve vodě a přidáním kyseliny octové se pH upraví na hodnotu 4.

Bílá sraženina se odfiltruje a krystalizací z ethanolu se získá 5-/2-fenylethyl/-6-methyl-2-thiouracil, t. t. 210 až 214 °C.

/2/ Použije-li se při obecném postupu podle příkladu 1 místo 5-/4-chlorbenzyl/-2-thiouracilu 5-/2-fenylethyl/-6-methyl-2-thiouracil, získá se sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 222,5 až 224,5 °C /po krystalizaci z methanolu/.

P ř í k l a d 11

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-benzyloxy-4-pyrimidonu

/i/ 60,0 g ethylesteru kyseliny benzyloxyoctové se převede podle postupu, popsaného v příkladu 4/i/, na 4-benzyloxy-2-thiouracil, t. t. 240 až 241 °C /po krystalizaci ze směsi acetonitrilu a ethylesteru kyseliny octové, 1:1/.

/ii/ 10,0 g 5-benzyloxy-2-thiouracilu se převede na 5-benzyloxy-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 184 až 185 °C /po krystalizaci z methanolu/ za použití postupu z příkladu 1/i/.

/iii/ 4,10 g 5-benzyloxy-2-methylthio-4-pyrimidonu se převede reakcí s 2,83 g 2-/5-methyl-4-imidazolyl/ethylaminu za použití postupu z příkladu 3 na sloučeninu, uvedenou v nadpise, t. t. 161 až 162 °C /z ethanolu/.

P ř í k l a d 12

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidonu

16,1 g 5-/3-methoxybenzyl/-2-thiouracilu se převede na 5-/3-methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 143 až 144 °C /po krystalizaci z ethanolu/ za použití postupu z příkladu 1/i/.

Reakcí 3,0 g 5-/3-methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 2,1 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminu, jak je to popsáno v příkladu 1/ii/, se získá zbytek, a dalším působením roztoku chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 173 až 175 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

P ř í k l a d 13

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/2-chlorbenzyl/-4-pyrimidonu

/i/ Za použití postupu, popsaného v příkladu 4/i/, se převede 48,4 g ethylesteru kyseliny 3-/2-chlorfenyl/propionové na 5-/2-chlorbenzyl/-2-thiouracil, t. t. 223 až 224 °C /po krystalizaci z methanolu/.

/ii/ 5,05 g 5-/2-chlorbenzyl/-2-thiouracilu se převede na 5-/2-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 171 až 173 °C /po krystalizaci z ethanolu/ za použití postupu z příkladu 1/i/. Další reakcí 1,6 g 5-/2-chlorbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,03 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminem podle postupu, popsaného v příkladu 1/ii/ se získá zbytek, a přidáním zředěného roztoku chlorovodíku v ethanolu se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 215 až 219 °C /po krystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu/.

P ř í k l a d 14

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/4-fenylbutyl/-4-pyrimidonu

/i/ 43,5 g ethylesteru kyseliny 6-fenylhexanové se převede za použití postupu z příkladu 4/i/ na 5-/4-fenylbutyl/-2-thiouracil. Látka má po krystalizaci ze směsi ethanolu a vody t. t. 177,5 až 181 °C,

/ii/ Za použití postupu z příkladu 1/i/ se převede 3,05 g 5-/4-fenylbutyl/-2-thiouracilu na 5-/4-fenylbutyl/-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 146 až 149 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

Reakcí 1,89 g 5-/4-fenylbutyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,18 g 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminem podle postupu z příkladu 1/ii/ se získá zbytek, a dalším působením zředěného roztoku chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 207 až 209,5 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

P ř í k l a d 15

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-[5-/1,3-benzodioxolyl]-4-pyrimidonu

/i/ 17,5 g ethylesteru kyseliny 3-[5-/1,3-benzodioxolyl/propionové se převede na 5-[5-/1,3-benzodioxolyl/methyl]-2-thiouracil o t. t. 158 až 159 °C /po krystalizaci ze směsi ethanolu a methanolu, 1:1/ za použití postupu, popsaného v příkladu 4/i/.

/ii/ 2,9 g 5-[5-/1,3-benzodioxolyl/methyl]-2-thiouracilu se převede použitím postupu, popsaného v příkladu 1/i/, na 5-[5-/1,3-benzodioxolyl/methyl]-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 197 až 198 °C /po krystalizaci z acetonitrilu/.

Reakcí 1,2 g 5-[5-/1,3-benzodioxolyl/methyl]-2-methylthio-4-pyrimidonu s 0,77 g 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminu, jak je to popsáno v příkladu 1/ii/, se získá zbytek, a dalším působením roztoku chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 230 až 232 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

P ř í k l a d 16

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-ethoxybenzyl/-4-pyrimidonu

5,0 g 5-/3-ethoxybenzyl/-2-thiouracilu se převede na 5-/3-ethoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 136 až 138 °C /po krystalizaci z acetonitrilu/ za použití postupu, popsaného v příkladu 1/i/. Reakcí 2,0 g 5-/3-ethoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,25 g 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminu, jak je to popsáno v příkladu 1/ii/, se získá zbytek, a dalším působením roztoku chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 176 až 178 °C /z ethanolu/.

P ř í k l a d 17

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-benzyloxybenzyl/-4-pyrimidonu

4,6 g 5-/3-benzyloxybenzyl/-2-thiouracilu se převede za použití postupu, popsaného v příkladu 1/i/, na 5-/3-benzyloxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 176 až 178 °C /po krystalizaci z ethylesteru kyseliny octové/. Reakcí 2,0 g 5-/3-benzyloxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 1,0 g 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem, jak je to popsáno v příkladu 1/ii/, se získá zbytek, a dalším působením roztoku chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 193 až 194 °C /po krystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu/.

P ř í k l a d 18

Dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/1-naftylmethyl/-4-pyrimidonu

Za použití postupu, popsaného v příkladu 1/i/, se převede 6,7 g 5-/1-naftylmethyl/-2-thiouracilu na 5-/1-naftylmethyl/-2-methylthio-4-pyrimidon o t. t. 178 až 180 °C /po krystalizaci z methanolu/. Reakcí 0,4 g 5-/1-naftylmethyl/-2-methylthio-4-pyrimidonu s 0,25 g 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminu, jak je to popsáno v příkladu 1/ii/, se získá zbytek, a další reakcí s roztokem chlorovodíku v ethanolu sloučenina, uvedená v nadpise, t. t. 227 až 230 °C /po krystalizaci z ethanolu/.

P ř í k l a d 19

Použije-li se při obecném postupu, jak byl popsán v příkladu 4, místo ethylesteru kyseliny 3-/3-chlorfenyl/propionové ethylester kyseliny 3-/3,4,5-trimethoxyfenyl/propionové, získá se jako reakční produkt 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3,4,5-trimethoxybenzyl/-4-pyrimidon.

P ř í k l a d 20

Působením sirníku fosforečného na 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio]-5-/4-methoxybenzyl/-4-pyrimidon v pyridinu za tepla se získá 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-methoxybenzyl/-pyrimid-4-thion.

P ř í k l a d 21

Použije-li se při postupu podle příkladu 7 místo 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamínu 4-/4-imidazolyl/butylamin, získá se jako produkt 2-[4-/4-imidazolylbutylamino]-5-/4-methoxybenzyl/-4-pyrimidon, t. t. 193 až 194 °C.

P ř í k l a d 22

Farmaceutický přípravek:

Složky	množství v mg
dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/-ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidonu	75
sacharóza	75
škrob	25
talek	5
kyselina stearová	2

Složky se protlačí sítím, promíchají a směsí se plní tvrdé želatinové kapsle.

P ř í k l a d 23

Farmaceutický přípravek:

Složka	množství v mg
dihydrochlorid 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/-ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidonu	100
laktóza	100

Složky se protlačí sítím, a směsí se plní kapsle z tvrdé želatiny.

P ř í k l a d 24

/i/ Ethyl 3-/2-methoxyfenyl/propionát /65,0 g/ se převede na 5-/2-methoxybenzyl/-2-thiouracil, t. t. 192 až 193 °C /z ethanolu/H₂O 1:1/ postupem podle příkladu 1/i/.

/ii/ 5-/2-methoxybenzyl/-2-thiouracil /9,0 g/ se převede na 5-/2-methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 163 až 166 °C /z ethanolu/ postupem podle příkladu 1/i/.

/iii/ 5-/2-methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon /2,00 g/ se nechá reagovat s 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /1,37 g/ postupem podle příkladu 1/ii/ za vzniku 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio-ethylamino]-5-/2-methoxybenzyl/-4-pyrimidonu, t. t. 163 až 167 °C /z ethanolu/.

Pro $C_{19}H_{23}N_5O_2S$ vypočteno: 59,2 % C, 6,0 % H, 18,2 % N, 8,3 % S; nalezeno: 58,4 % C, 6,1 % H, 17,6 % N, 8,2 % S.

P ř í k l a d 25

/i/ Ethyl 3-/3,4-dimethoxyfenyl/propionát /37,5 g/ se převede na 5-/3,4-dimethoxybenzyl/-2-thiouracil, t. t. 236 až 237 °C /z ethanolu/ postupem podle příkladu 4/i/.

/ii/ 5-/3,4-dimethoxybenzyl/-2-thiouracil /7,3 g/ se převede na 5-/3,4-dimethoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 199 až 200 °C /z ethanolu/ postupem podle příkladu 1/i/.

/iii/ 5-/3,4-dimethoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon /1,3 g/ se nechá reagovat s 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /0,76 g/ postupem podle příkladu 3 za vzniku 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3,4-dimethoxybenzyl/-4-pyrimidon dihydrochloridu, t. t. 226 až 230 °C /z methanolu/.

Pro $C_{20}H_{27}Cl_2N_5O_3S$ vypočteno: 49,2 % C, 5,6 % H, 14,3 % N, 6,6 % S, 14,5 % Cl; nalezeno: 48,1 % C, 5,5 % H, 14,0 % N, 6,4 % S, 14,2 % Cl.

P ř í k l a d 26

/i/ Ethyl 3-/3-trifluormethylfenyl/propionát /90,0 g/ se převede na 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-thiouracil, t. t. 217 až 219 °C /z ethanolu/methanolu/ postupem podle příkladu 4/i/.

/ii/ 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-thiouracil /40,13 g/ se převede na 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 187 až 189 °C /z ethanolu/ postupem podle příkladu 1/i/.

/iii/ 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon /2,5 g/ se nechá reagovat s 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /1,43 g/ postupem podle příkladu 3 za vzniku 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-trifluormethylbenzyl/-4-pyrimidondichloridu t. t. 174 až 176 °C /z 2-propanolu/.

Pro $C_{19}H_{22}Cl_2F_3N_5OS$ vypočteno: 46,0 % C, 4,5 % H, 14,1 % N, 6,5 % S, 14,3 % Cl; nalezeno: 45,8 % C, 4,4 % H, 14,0 % N, 6,6 % S, 13,9 % Cl.

P ř í k l a d 27

2-[2-/5-Methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidon /2,35 g/ se suspenduje v bezvodém dichlormethanu /30 ml/ a opatrně se přidá boritý /6,49 g/. Směs se míchá v suché atmosféře přes noc. Pak se opatrně přidá voda /30 ml/, čímž se dojde k rozdělení na dvě fáze. Vodná fáze se zpracuje hydrogenuhlíčitanem sodným, čímž se vysráží mazlavá pevná látka, která se opakovaně promývá vodou, až se změní na pevnou látku a ta se odfiltruje a vysuší. Zpracováním s ethanolickým HCl se získá 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-hydroxybenzyl/-4-pyrimidon-dihydrochlorid, t. t. 142 až 144 °C /z ethanolu/.

Pro $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_2S$ vypočteno: 48,7 % C, 5,2 % H, 15,8 % N, 7,2 % S, 16,0 % Cl; nalezeno: 48,5 % C, 5,2 % H, 15,7 % N, 7,3 % S, 15,8 % Cl.

P ř í k l a d 28

2-[2-/5-Methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-methoxybenzyl/-4-pyrimidon /5,66 g/ se nechá reagovat s boridem boritým /14,73 g/ postupem podle příkladu 27 za vzniku 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/4-hydroxybenzyl/-4-pyrimidon-dihydrochloridu, t. t. 207 až 210 °C /z ethanolu/.

Pro $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_2S$ vypočteno: 48,7 % C, 5,2 % H, 15,8 % N, 7,2 % S, 16,0 % Cl; nalezeno: 48,4 % C, 5,1 % H, 15,5 % N, 7,2 % S, 15,4 % Cl.

P ř í k l a d 29

/a/ Ethyl 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/]-propionát se připraví esterifikací 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/]-2-propenové kyseliny ethanolém v přítomnosti toluenu a kyseliny sírové a hydrogenací produktu za použití paládía na uhlí jako katalyzátoru.

/b/ Ethyl 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/]-propionát se převede na 5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-2-thiouracil, t. t. 294 až 296 °C /z 2-methoxyethanolu/ethanolu, 2:1 /postupem podle příkladu 4/i/ a ten se převede na 5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 200 až 201 °C /z methanolu/ postupem podle příkladu 1/i/.

/c/ 5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-2-methylthio-4-pyrimidon /1,50 g/ se nechá reagovat 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /0,94 g/ postupem podle příkladu 3 za vzniku 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-4-pyrimidonu, který se rozpustí ve zředěné kyselině bromovodíkové za vzniku dihydrobromidu, t. t. 210 až 214 °C /z ethanolu/.

Pro $C_{20}H_{25}Br_2N_5O_3S$ vypočteno: 41,8 % C, 4,4 % H, 12,2 % N, 5,6 % S, 27,8 % Br; nalezeno: 41,9 % C, 4,4 % H, 11,9 % N, 5,3 % S, 27,5 % Br.

P ř í k l a d 30

5-/3-Methoxybenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon /2,79 g/ se nechá reagovat s 2-/2-thiazolylmethylthio/ethylaminem /1,86 g/ postupem podle příkladu 6 za vzniku 2-[2-/2-thiazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidon-hemihydrochloridu, t. t. 104 až 106 °C /z 2-propanolu/.

Pro $C_{18}H_{20}N_4O_2S_2$ 1/2 HCl vypočteno: 53,2 % C, 5,1 % H, 13,8 % N, 15,8 % S, 4,4 % Cl; nalezeno: 52,9 % C, 5,2 % H, 13,6 % N, 15,5 % S, 4,6 % Cl.

P ř í k l a d 31

/i/ Ethyl 3-/3-trifluormethylfenyl/propionát /90,0 g/ se převede na 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-thiouracil, t. t. 217 až 219 °C [ethanol/methanol] postupem podle příkladu 4/i/.

/ii/ 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-thiouracil /40,13 g/ se převede na 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 187 až 189 °C /ethanol/postupem podle příkladu 1/i/.

/iii/ 5-/3-trifluormethylbenzyl/-2-methylthio-4-pyrimidon /2,5 g/ se nechá reagovat s 2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylaminem /1,43 g/ postupem podle příkladu 3 a získá se 2-[2-/5-methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-trifluormethylbenzyl/-4-pyrimidon dihydrochlorid, t. t. 174 až 176 °C /2-propanol/.

Pro $C_{19}H_{22}Cl_2F_3N_5OS$

Vypočteno: 46,0 % C, 4,5 % H, 14,1 % N, 6,5 % S, 14,3 % Cl; nalezeno: 45,8 % C, 4,4 % H, 14,0 % N, 6,6 % S, 13,9 % Cl.

P ř í k l a d 32

2-[2-/5-Methyl-4-imidazolylmethylthio/ethylamino]-5-/3-methoxybenzyl/-4-pyrimidon /2,35 g/

se suspenduje v bezvodém dichlormethanu /30 ml/ a opatrně se přidá bromid boritý /6,49 g/. Směs se míchá přes noc v bezvodé atmosféře. Po opatrném přidání vody 30 ml/ se obě fáze oddělí. Vodná fáze se zpracuje hydrogenuhlíčitánem sodným, který vysráží mazlavou pevnou látku, která se opakovaně promývá vodou, až ztuhne. Takto získaný produkt se odfiltruje a vysuší. Zpracováním ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou se získá 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/3-hydroxybenzyl/-4-pyrimidon dihydrochlorid, t. t. 142 až 144 °C /ethanol/.

Pro $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_2S$ vypočteno: 48,7 % C, 5,2 % H, 15,8 % N, 7,2 % S, 16,0 % Cl; nalezeno: 48,5 % C, 5,2 % H, 15,7 % N, 7,3 % S, 15,8 % Cl.

P ř í k l a d 33

2-[2-/5-Methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/4-methoxybenzyl/-4-pyrimidon /5,66 g/ se nechá reagovat s bromidem boritým /14,73 g/ postupem podle příkladu 32 a získá se 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-/4-hydroxybenzyl/-4-pyrimidon dihydrochlorid, t. t. 207 až 210 °C /ethanol/.

Pro $C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_2S$ vypočteno: 48,7 % C, 5,2 % H, 15,8 % N, 7,2 % S, 16,0 % Cl; nalezeno: 48,4 % C, 5,1 % H, 15,5 % N, 7,2 % S, 15,4 % Cl.

P ř í k l a d 34

/a/ Ethyl 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/propionát] se připraví esterifikací 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/-prop-2-enové kyseliny v přítomnosti toluenu a kyseliny sirové a hydrogenací produktu na paládium na uhlí.

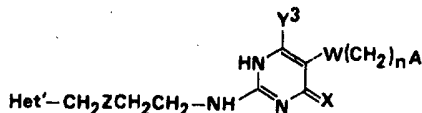
/b/ Ethyl 3-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/propionát] se převede na 5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-2-thiouracil, t. t. 294 až 296 °C [2-methoxyethanol/ethanol, 2:1] postupem podle příkladu 4/i/, a tato sloučenina se převede na 5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-2-methylthio-4-pyrimidon, t. t. 200 až 201 °C /methanol/ postupem podle příkladu 1/i/.

/c/ 5-[6-/2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl/-methyl-2-methylthio]-4-pyrimidon /1,50 g/ se nechá reagovat s 2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylaminem /0,94 g/ postupem podle příkladu 3 a získá se 2-[2-/5-methyl-4-imidazolymethylthio/ethylamino]-5-[6-/2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl/methyl]-4-pyrimidon, který se rozpustí ve zředěné kyselině bromovodíkové a získá se dihydrobromid, t. t. 210 až 214 °C /methanol/.

Pro $C_{20}H_{25}Br_2N_5O_3S$ vypočteno: 41,8 % C, 4,4 % H, 12,2 % N, 5,6 % S, 27,8 % Br; nalezeno: 41,9 % C, 4,4 % H, 11,9 % N, 5,3 % S, 27,5 % Br.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy isocytosinů obecného vzorce I

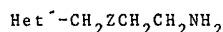


/I/.

kde

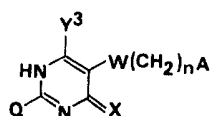
Het' je 4-imidazolylový kruh popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou

- methylem, 2-pyridylový kruh popřípadě substituovaný atomem halogenu, s výhodou atomem chloru nebo bromu nebo 2-thiazolylový kruh,
- Z je atom síry nebo methylen,
- X je atom kyslíku nebo síry,
- W je methylen nebo atom kyslíku nebo síry a
- n je celé číslo od 1 do 4, jestliže W je atom kyslíku nebo síry nebo celé číslo od 0 do 4, jestliže W je methylen,
- A je 1-naftyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl nebo 1,3-benzodioxilyl, fenyl substituovaný jedním nebo více alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyly s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyly, halogeny, trifluormethyly nebo benzyloxyskupinami a jestliže $W/CH_2/n$ není methylenová skupina, A může být také fenyl a
- Y^3 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se amin obecného vzorce II



/II/

kde Het⁻ a Z má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



/III/,

kde X, Y^3 , W, n a A mají význam uvedený výše a Q je alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylothioskupina nebo atom halogenu bez přítomnosti rozpouštědla při teplotě od 100 do 150 °C nebo v rozpouštědle, jako je pyridin při teplotě bodu varu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce III, kde A je fenyl substituovaný jedním nebo více alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyly s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomy halogenu a jestliže $W/CH_2/n$ není methylen, je A také fenyl a ostatní substituenty mají výše uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce III, kde Q je methylthioskupina a ostatní substituenty mají výše uvedený význam.