

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179407

Bejelentés napja: 1978. VII. 04. (BA-3672)

Német Szövetségi Köztársaság-beli elsőbbsége:
1977. VII. 06. (P 27 30 457.2)

Közzététel napja: 1982. III. 29.

Megjelent: 1984. I. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZÖ₃:
C 07 D 239/48.
C 07 D 413/12



Feltalálók:

dr. Gutsche Klaus vegyész, Rellingen, Dr. Scharwaechter Peter vegyész, dr. Kohlmann Wilhelm mikrobiológus, Moorseege, dr. Kroemer Gerd vegyész, Elmshorn, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen am Rhein,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás új, szubsztituált benzil-pirimidinek előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű, új benzil-pirimidinek, valamint savakkal alkotott gyógyászatiag elfogadható savaddíciós sók előállítására. Ebben a képletben

R¹, R² és R³ egymástól függetlenül klóratomot vagy metoxicsoportot jelent, de közülük legfeljebb kettő hidrogénatomot is jelenthet,

R⁴ egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelynek szénláncát 1-3 oxigénatom szakíthatja meg és adott esetben egy szénatomok közötti kettős kötést tartalmazhat, továbbá adott esetben klóratommal, hidroxilcsoporttal, fenilcsoporttal vagy di(1-4 szénatomos)alkil-aminocsoporttal lehet helyettesítve, vagy 5-7 szénatomos cikloalkoxi-(1-4 szénatomos)-alkilcsoportot vagy -alk-R⁵ általános képletű csoportot jelent, amelyben alk 1-3 szénatomos alkilcsoport, R⁵ adott esetben klóratommal helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített oxigén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazó, 5-7 tagú heteroaromás csoport.

R⁴ például metox-metil-, n-butiloxi-metil-, ciklohexiloxi-metil-, β-klór-etiloxi-metil-, β-etoxi-etoxi-metil-, β-metoxi-etoxi-metil-, β-klór-α-metil-etoxi-metil-, β-dimetil-amino-etil-, β-morfolino-etil-, β-pirrolidino-etil-, 3-dimetil-amino-propil-, alliloxi-metil-, benziloxi-metil-, benzil-, 4-klór-benzil-, fenetil-, 3-me-

2

til-izoxazolil-metil-2-, 3-terc-butil-izoxazolil-metil-2-, β-hidroxi-etil-csoportot jelenthet.

Különösen ki kell emelni azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R⁴ olyan metilcsoportot jelent, ami 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal van szubsztituálva, és ennek alkilcsoportja ezenfelül még adott esetben klóratommal lehet szubsztituálva, vagy olyan alkoxicsoportot jelent, amelynek 1-2 szénatomos alkilcsoportja van, és ez 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal lehet szubsztituálva, továbbá alliloxi-, ciklohexiloxi- vagy benziloxi-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy R⁴ allilcsoportot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely fenil-, klór-fenil-, hidroxil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, az alkilcsoportban 1-2 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy pirrolidino- vagy morfolino-csoporttal van szubsztituálva, vagy R⁴ az alkilcsoportban 1-4 szénatomos 3-alkil-izoxazolil-5-metil-csoportot jelent.

Az R¹, R² és R³ csoportok a benzolgyűrűben előnyösen 3-, 4- és 5-helyzetűek.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben R⁴ alk-O-R⁶ általános képletű csoportot jelent, és ebben a képletben R⁶ hidrogénatomot, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben klóratommal vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált alkilcsoportot, ciklohexil-, fenil- vagy benzilcsoportot jelent, és alk 1-4

szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilén-csoportot jelent.

Különösen előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 metoxicsoportot jelent.

Az I általános képletű vegyületek és sóik baktériumok és protozok okozta betegségeknél antimikrobiás hatásúak, és szulfamidokkal kombinálva fokozzák ezek antimikrobiás hatását. Például a légzőszervek, az emésztőszervek és húgyvezetékek baktériumok okozta megbetegedéseinek, valamint torok-, orr- és fülfertőzéseknek és általános szisztémás fertőzőbetegségeknél, valamint maláriánál alkalmazhatók.

Alkalmas szulfonamidok például a következők: 2-szulfanilamido-pirimidin, 2-szulfanilamido-5-metoxi-pirimidin, 4-szulfanilamido-2,6-dimetoxi-pirimidin, 3-szulfanilamido-5-metil-izoxazol, 2-szulfanilamido-4,5-dimetil-oxazol, 3-szulfanilamido-6-metoxi-piridazin, 4-szulfanilamido-2,6-dimetil-pirimidin, 4-szulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidin, 2-szulfanilamido-3-metoxi-pirazin.

A gyógyászati lag elfogadható sók előállításához alkalmas savak például a sósav, kénsav, foszforsav, salétromsav, ecetsav, tejsav, borkősav, citromsav.

Előnyösek az említett szeretlen savak, különösen a sósav és a kénsav, ezek a találmány szerint előállított vegyületekkel különösen jól kristályosodó sókat képeznek.

Az I általános képletű vegyületek és sóik a példaként említett szulfonamidokkal különböző arányokban keverhetők, a találmány szerint előállított I általános képletű vegyület és a szulfonamid keverési aránya 1:10 és 5:1 közötti tartományban változhat. Előnyös keverési arány az 1:1 és 1:5 közötti. Ilyenkor a találmány szerinti I általános képletű hatóanyag egyszeri adagja általában 20 és 500 mg között van.

A találmány szerint az I általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekkel megegyező – egy III általános képletű vegyülettel – ebben a képletben R^4 jelentése megegyezik az I általános képletbeli jelentéssel, és Hal halogénatomot, különösen klór- vagy brómatomot jelent – reagáltatunk, vagy

b) egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekkel megegyező, és X egy lehasadó csoportot jelent – egy V általános képletű vegyülettel – ebben a képletben R^4 jelentése a fentiekkel megegyező – reagáltatunk, vagy

c) egy VI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekkel megegyező, és R^7 és R^8 kevés szénatomos alkilcsoportot jelentenek – egy V általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az a) eljárásváltozatban általában aprotikus oldószerben, például dioxánban, tetrahidrofuránban, benzolban, klór-benzolban, kloroformban vagy piridinben dolgozunk, a reakcióhőmérséklet a III általános képletű vegyület reakcióképességétől függően 0 és 200 °C között van.

A b) eljárásváltozatban oldószerként alkoholokat, előnyösen metanolt vagy etanolt vagy dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot alkalmazunk, a reakcióhőmérséklet 50 és 150 °C között van. 150 °C körüli hőmérséklet akkor szükséges, ha az X lehasadó csoport nehezen reagáló alifás aminocsoport. A IV általános képletben a lehasadó csoport alkoxi-csoportot, előnyösen metoxi- és etoxicsoportot vagy szekunder alifás aminocsoportot, előnyösen morfolino- vagy dimetil-amino-csoportot vagy primer aromás aminocsoportot, előnyösen anilincsoportot vagy imidazolil-1-csoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyságát az úgynevezett Aronson-féle szépszis modellen, Streptococcus agalactiae fertőzéssel, állatokon végzett kísérletekkel vizsgáltuk, és az ismert Trimethoprim hatóanyaggal hasonlítottuk össze. A vizsgálat során csoportonként 30–30 nőtény egeret halálos adag Streptococcus agalactiae 7941-gyel fertőztük meg, és a fertőzés után 2 órával 300 mg 2-szulfanilamido-4,5-dimetil-oxazol és 60 mg találmány szerinti hatóanyag keverékével kezeltük. A kezeletlen kontrollcsoporton kívül egy másik kontrollcsoportot az összehasonlító keverékkel, 300 mg 2-szulfanilamido-4,5-dimetil-oxazol és 60 ml Trimethoprim keverékével kezeltünk. 44 óra eltelte után meghatároztuk az életben maradt állatok számát, és ezt a számot elosztottuk az összehasonlító keverékkel kezelt csoport életben maradt állatainak a számával. A kapott számérték (a Trimethoprim-faktor) a találmány szerinti vegyület hatékonyságának a mértéke a Tripethoprimhez viszonyítva. $F = 2$ tehát azt jelenti, hogy a vegyület kétszer olyan hatékony, mint a Trimethoprim. Az I. táblázatból kitétni, hogy a találmány szerinti vegyület hatékonysága a Trimethoprim hatékonyságánál háromszor is nagyobb lehet.

A találmány tehát felöleli azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítását is, amelyek a szokásos hordozó- és hígítószerreken kívül hatóanyagként egy I általános képletű vegyületet, különösen egy szulfonamiddal kombinálva, tartalmaznak, valamint az I általános képletű vegyületek felhasználását szulfonamidok hatásának fokozására.

A gyógyszerkészítmények a szokásos hordozóanyagokkal vagy hígítószerreken és a szokásos gyógyszeres technikai segédanyagokkal a kívánt alkalmazási módnak megfelelően, ismert módon előállíthatók.

Előnyösek a perorálisan adagolható készítmények. Ilyenek például a tabletták, filmtabletták, drázsák, kapszulák, pilulák, porok, oldatok vagy szuszpenziók.

I. táblázat

Ia általános képletű vegyületek

Szám	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	F
1.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	metoxi	1,25
2.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	n-propoxi	2,50
3.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	ciklohexiloxi	1,60
4.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	benziloxi	2,00
5.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	klóretoxi	1,00
6.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	benzil	2,00
7.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	hexiloxi	1,10
8.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	vinil	1,33
9.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	alliloxi	1,64
10.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	dimetilamino-metil	1,10
11.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	pirrolidino-metil	1,50
12.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	morfolinometil	2,00
13.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	etoximetil	3,00
14.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	etoxetil	1,00
15.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	diethylamino-etil	1,50
16.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	(5)-metoxi	3-metil-izoxazolil	1,10
17.	H	(4)-metoxi	H	alliloxi	1,67
18.	(3)-metoxi	(4)-metoxi	H	benziloxi	1,17
19.	2-Cl	H	H	3-klór-propoxi	1,50

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti eljárást. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg.

1. példa

2-(Metoxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-hidroklorid

5,8 g 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidint 60°-on 60 ml piridinben oldunk, és ugyanezen a hőmérsékleten az oldathoz 3,0 ml klór-dimetilétert csepegtetünk. Ezután a piridint vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot 250 ml etanolból átkristályosítjuk. 5,5 g (74%) 2-metoxi-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-hidrokloridot kapunk, olvadáspontja 227°.

2. példa

2-(Ciklohexiloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-hidroklorid

5,8 g 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidint 80°-on 100 ml dioxánban oldunk, és az oldathoz 2,97 g klór-metil-ciklohexilétert csepegtetünk. Ezután a reakciókeveréket 90°-on 30 percig keverjük. A lehűlés után kivált csapadékot metil-glikolból, éter hozzáadásával átkristályosítjuk. 6,8 g (77%) cím szerinti terméket kapunk. Olvadáspontja 208°.

30 Az 1. és 2. példával analóg módon az alábbi vegyületeket állíthatjuk elő:

3. 2-(etoxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

35 -hidroklorid, olvadáspontja 206°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidinből és klór-metil-etiléterből,

4. 2-(n-propiloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

40 -hidroklorid, olvadáspontja 249°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidinből és klórmetil-n-propiléterből,

45 5. 2-(n-butiloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

50 -hidroklorid, olvadáspontja 235°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidinből és klór-metil-n-butiléterből,

55 6. 2-(n-hexiloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

60 -hidroklorid, olvadáspontja 228°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidinből és klór-metil-n-hexiléterből,

65 7. 2-(alliloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

65 -hidroklorid, olvadáspontja 220–222°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidinből és klórmetil-alliléterből,

8. 2-(β-klór-etoxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-

65 -hidroklorid, olvadáspontja 218°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-

- pirimidinből és klór-metil- β -klór-
-etiléterből,
9. 2-(2-klór-1-metil-etoxi-metil-amino)-4-
-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidin-hidroklorid, olvadáspontja 230°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil-(2-klór-
-1-metil-etil)-éterből,
10. 2-(benziloxi-metil-amino)-4-amino-5-
-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 227°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-
-benzil)-pirimidin és klór-metil-benzil-
-éterből,
11. 2-(β -metoxi-etoxi-metil-amino)-4-amino-
-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 226°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil- β -metoxi-
-etiléterből,
12. 2-(β -etoxi-metil-amino)-4-amino-
-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 216°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil- β -etoxi-
-etiléterből,
13. 2-(ciklohexiloxi-metil-amino)-4-amino-5-
-(4-metoxi-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 297°,
2,4-diamino-5-(4-metoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil-ciklohexil-
-éterből,
14. 2-(benziloxi-metil-amino)-4-amino-5-(3,4-
-dimetoxi-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 182°,
2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil-
-benziléterből,
15. 2-(β -klór-etoxi-metil-amino)-4-amino-5-
-(2-klór-benzil)-pirimidin-hidroklorid,
olvadáspontja 222°,
2,4-diamino-5-(2-klór-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil- β -klór-
-etiléterből,
16. 2-(β -etoxi-etoxi-metil-amino)-4-amino-5-
-(4-klór-benzil)-pirimidin-
-hidroklorid, olvadáspontja 218°,
2,4-diamino-5-(4-klór-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil- β -
-etoxi-etiléterből,
17. 2-(alliloxi-metil-amino)-4,5-(2,4-dimetoxi-
-benzil)-pirimidin-hidroklorid,
olvadáspontja 200°,
2,4-diamino-5-(2,4-dimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és klór-metil-alliléterből,
18. 2-[(3-metil-izoxazol-5-il)-metil-amino]-
-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidin-hidroklorid, olvadáspontja 290°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és 3-metil-5-klór-
-metil-izoxazolból,
19. 2-[(3-etil-izoxazol-5-il)-metil-amino]-4-
-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidin-hidroklorid, olvadáspontja 291°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-

- pirimidinből és 3-etil-5-klór-
-metil-izoxazolból,
20. 2-[(3-izopropil-izoxazol-5-il)-metil-
-amino]-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-
-benzil)-pirimidin-hidroklorid,
olvadáspontja 290°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és 3-izopropil-5-
-klór-metil-izoxazolból,
21. 2-[(3-terc-butil-izoxazol-5-il)-metil-
-amino]-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-
-benzil)-pirimidin-hidroklorid,
olvadáspontja 280°,
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidinből és 3-terc-butil-5-klór-
-metil-izoxazolból.

22. példa

- 20 2-(Benzil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-
-benzil)-pirimidin

25 5 g α -anilino- β -(3,4,5-trimetoxi-benzil)- akril-nit-
-rilt, 5,9 g benzil-guanidinium-szulfátot és 1,6 g nátri-
-um-metilátot 50 ml etanolban, 4 óra hosszat vissza-
-folytatás közben forralunk. Ezután a reakciókeverék-
-hez 10 ml vizet adunk, lehűlés után a kivált kristá-
-lyokat leszívjuk, és vízzel mossuk.

30 A terméket izopropanolból átkristályosítjuk.
4,1 g (72%) 2-(benzil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimet-
-oxi-benzil)- pirimidint kapunk, olvadáspontja 135°.

A 22. példával analog módon az alábbi vegyülete-
-ket állíthatjuk elő:

- 35 23. 2-(allil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-
-benzil)-pirimidin,
olvadáspontja 132°,
allil-guanidin-szulfátból,
- 40 24. 2-(fenetil- β -amino)-4-amino-5-(3,4,5-
-trimetoxi-benzil)-pirimidin,
olvadáspontja 124°,
fenetil-guanidin-szulfátból.
- 45 25. 2-(4-klór-benzil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-
-trimetoxi-benzil)-pirimidin,
olvadáspontja 143°,
4-klór-benzil-guanidin-szulfátból,
- 50 26. 2-(β -dimetil-amino-etil-amino)-4-amino-
-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidin, olvadáspontja 139°,
 β -dimetil-amino-etil-guanidin-
-szulfátból,
- 55 27. 2-(β -morfolinó-etil-amino)-4-amino-5-
-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin,
olvadáspontja 140°,
 β -morfolinó-etil-guanidin-
-szulfátból,
- 60 28. 2-(β -pirrolidino-etil-amino)-4-amino-
-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin,
olvadáspontja 130°,
 β -pirrolidino-etil-guanidin-
-szulfátból,
- 65 29. 2-(3-dimetil-amino-n-propil-1-amino)-4-
-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-
-pirimidin, olvadáspontja 139°.

3-dimetil-amino-n-propil-1-guanidin-szulfátból,

30. 6,4 g α -ciano- β -(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propion-aldehid-dimetil-acetát, 3 g β -hidroxil-etil-guanidin-szulfátot és 1,1 g nátrium-metilátot 100 ml etanolban, 5 órán át visszafolytatás közben forralunk. Ezután az etanolt ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml vízben feloldjuk. Az oldatot kloroformmal extraháljuk, és a kapott vegyületet izopropanolból átkristályosítjuk. 3,4 g (50%) 2-(β -hidroxil-etil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidint kapunk, olvadáspontja 146°.

31. 5,6 g α -(3,4,5-trimetoxi-benzil)- β -dimetil-amino-akril-nitril, 3,8 g β -etoxil-etil-guanidin-szulfátot és 2 g nátrium-metilátot 100 ml dimetil-szulfidban 3 órán át 150°-on keverünk. Ezután a dimetil-szulfidot vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml vízzel kezeljük. Az olajos terméket kloroformmal extraháljuk, és a kivonatokat bepárlása után a maradékot etilacetát és izopropil-éter elegyéből többször átkristályosítjuk. 1,4 g (20%) 2-(β -etoxil-etil-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidint kapunk, olvadáspontja 147°.

32. 12 g β -imidazolil-1-propionitril, 6 g nátrium-metilátot és 19,6 g 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidet 200 ml metanolban 12 órán át visszafolytatás közben forralunk. Ezután 37 g (3-etoxil-n-propil-1)-guanidin-szulfátot és még 6 g nátrium-metilátot adunk hozzá, a metanolt lassan ledesztilláljuk, és a maradékot 2 órán át 110°-on keverjük. A reakciókeveréket 200 ml vízzel keverjük össze, és a félig kemény terméket kloroformmal extraháljuk. A kloroformos kivonat maradékát etilacetát és izopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. 12 g (32%) 2-(3-etoxil-n-propil-1-amino)-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidint kapunk, olvadáspontja 118°.

33. Az 1. példával analóg módon állíthatjuk elő a 2-(β -metoxil-etoxil)-etoxil-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-hidrokloridot, olvadáspontja 206–209°, trimethoprizaból és β -(β -metoxil-etoxil)-etil-klór-metiléterből. [$R^4 = -CH_2 - O - C_2H_4 - O - C_4H_9(n)$].

34. Az 1. példával analóg módon állíthatjuk elő a 2-(β -n-butiloxil-etoxil)-etoxil-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin-hidrekloridot, olvadáspontja 213°, trimethoprímből és β -(β -n-butiloxil-etoxil)-etil-klór-metiléterből. ($R^4 = -CH_2 - O - C_2H_4 - O - C_4H_9(n)$).

Példák gyógyszerkészítmények előállítására

1. 400 mg 2-szulfanil-amido-4,5-dimetil-oxazol
- 80 mg 2-benziloxil-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin
- 20 mg kukoricakeményítő
- 10 mg zselatin
- 8 mg talkum
- 2 mg magnézium-sztearát
- 20 mg primojel

A hatóanyagokat összekeverjük a kukoricakeményítővel, és vizes zselatin oldattal granuláljuk. A száraz granulátumot szitáljuk, és az adalékanyagok-

kal elkeverjük. A keverékből a szokásos módon tablettákat sajtolunk.

2. 160 mg 2-szulfanil-amido-5-metoxil-pirimidin
- 80 mg 2-n-hexiloxil-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin
- 5 mg zselatin
- 30 mg kukoricakeményítő
- 4 mg talkum
- 1 mg magnézium-sztearát

A hatóanyagokat vizes zselatin oldattal granuláljuk, és szárítás után összekeverjük a kukoricakeményítővel, talkummal és magnézium-sztearáttal. A keverékből a szokásos módon tablettákat sajtolunk.

3. 4,00 g 2-szulfanil-amido-5-metoxil-pirimidin
- 2,00 g 2-n-hexiloxil-metil-amino-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-pirimidin
- 1,90 g Tilóz C 30
- 30,00 g cukor
- 10,00 g glicerin
- 2,50 g bentonit
- 0,06 g ízesítősanyag
- 0,04 g Nipagin M
- 0,06 g Nipazol-nátrium
- 100,00 g-ra feltöltve.

Az igen finomra őrölt hatóanyagokat vizes tilóznnyákban szuszpendáljuk. Ezután a többi alkotórészt keverés közben egymás után hozzáadjuk. Végül vízzel 100,00 g-ra feltöltjük.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az 1 általános képletű szubsztituált benzil-pirimidinek és gyógyászatiilag elfogadható savadéciók sóik előállítására — ebben a képletben

R^1 , R^2 és R^3 egymástól függetlenül klóratomot vagy metoxicsoportot jelent, de közülük legfeljebb kettő hidrogénatomot is jelenthet,

50 R^4 egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–10 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelynek szénláncát 1–3 oxigénatom szakíthatja meg és adott esetben egy szénatomok közötti kettős kötetst tartalmazhat, továbbá adott esetben klóratommal, hidroxilcsoporttal, fenilcsoporttal vagy di(1–4 szénatomos)-alkil-amino-csoporttal lehet helyettesítve, vagy 5–7 szénatomos cikloalkoxi-(1–4 szénatomos)-alkilcsoportot vagy -alk- R^5 általános képletű csoportot jelent, amelyben alk 1–3 szénatomos alkilcsoport, R^5 adott esetben klóratommal helyettesített fenilcsoport vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített oxigén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazó, 5–7 tagú heteroaromás csoport —

60 azzal jellemezve, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 a fenti jelentésű – egy III általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ebben a képletben R^4 a fenti jelentésű, és Hal halogénatomot jelent – vagy

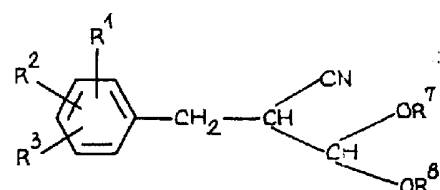
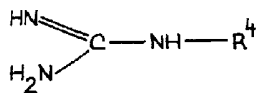
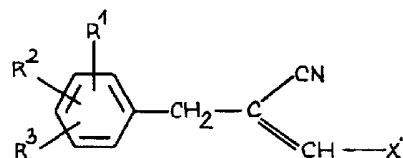
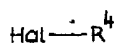
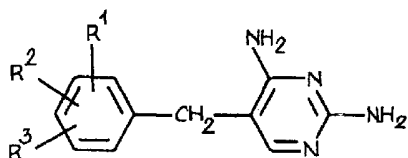
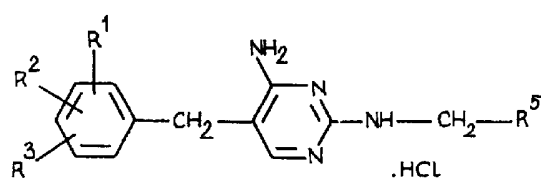
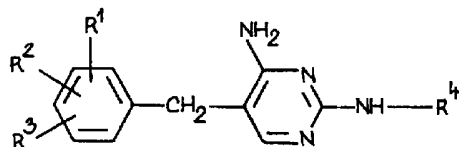
b) egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 a fenti jelentésű, és X lehasadó csoportot, előnyösen kevés szénatomos alkoxycsoportot, alifás, szekunder aminocsoportot, anilincsoportot vagy imidazol-1-il-csoportot jelent – egy V általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ebben a képletben R^4 a fenti jelentésű – vagy

c) egy VI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 , R^2 és R^3 a fenti jelentésű, és R^7 és R^8 egymástól függetlenül kevés szénatomos alkilcsoportot jelent – egy V általános képletű vegyülettel

reagáltatunk – ebben a képletben R^4 a fenti jelentésű –, és egy kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben fiziológiailag elviselhető savaddíciós sójává alakítunk.

2. Eljárás hatóanyagként I általános képletű szubsztituált benzil-pirimidint vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját – ebben a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 az 1. igénypontban megadott jelentésű – adott esetben szulfonamid antibiotikummal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti a)–c) eljárás bármelyikével előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítéshez szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt kikészítjük.

1 rajz



1

2

3