

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84566

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.04.72 (P. 175257)

Pierwszeństwo: 10.04.71 dla zastrz. 2
23.02.72 dla zastrz. 3
Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07d 57/20
C07d 99/02

Int.Cl.² C07D 401/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pirydo[3,2-d]pirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirydo[3,2-d]pirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli R_1 albo R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, piperydynową, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą karbamylową, lub niższą grupą alkilową grupę piperazynową, dwualkanoloaminową albo alkilenodwuaminową, a R_3 oznacza atom wodoru albo grupę metylową, oraz ich dopuszczalnych fizjologicznie soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne, szczególnie silne działanie hamujące skupianie się i sklejanie trombocytów.

Według wynalazku nowe pirydo[3,2-d]pirymidyny wytwarza się przez odacylowanie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, jeden z symboli R_4 albo R_5 oznacza grupę piperazynową podstawioną grupą acylową w położeniu 4, a drugi z nich posiada znaczenie podane wyżej dla R_1 względnie R_2 .

Odszczepienie rodnika acylowego korzystnie przeprowadza się przez hydrolizę wobec zasady, takiej jak wodorotlenek potasu, albo kwasu, takiego jak kwas solny, skutecznie w rozpuszczalniku, na przykład w wodzie albo izopropanolu, w tem-

2

peraturze nie przekraczającej temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

Jeśli otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i/albo R_2 oznaczają wolne grupy piperazynowe, wówczas ewentualnie można je skarbamoilować, przez reakcję z cyjanianem metalu alkalicznego w słabo kwaśnym roztworze.

Stosowane materiały wyjściowe o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się według znanych z literatury sposobów.

Tak, na przykład działając na 2,4-dwuchloropirydo[3,2-d]pirymidynę (J. Am. Chem. Soc. 6 78, 973 (1956), J. Chem. Soc. 1956, 1045 i J. Chem. Soc., 1956, 4433), odpowiednią aminą w niskiej temperaturze, na przykład 0–40°C, otrzymuje się odpowiedni związek 2-chloro-4-aminowy (W. J. Irwin i D. G. Wibberley w Advances in Heterocyclic Chemistry 10, 149 (1969), który następnie przekształca się w związek o wzorze 2, działaniem odpowiedniej aminy w podwyższonej temperaturze.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przekształcać w ich sole z dopuszczalnymi fizjologicznie kwasami. Odpowiednimi do tego, okazały się, na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas winowy albo kwas maleinowy.

Jak wspomniano wyżej nowe związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakolo-

giczne, zwłaszcza bardzo silne działanie hamujące skupianie się i sklekanie trombocytów.

Spośród nich różne związki, na przykład 4-piperazyno-2-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna, 4-piperazyno-2-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna i 2-piperazyno-4-/1-oksydotiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna, wykazują również działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Działanie powstrzymujące skupianie się trombocytów można wykazać za pomocą metody Born'a i Cross'a (J. Physiol. 170, 397 (1964) lub K. Bredin'a Schweiz. Med. Wschr. 95, 655—660 (1965)); działanie na sklekanie się trombocytów można określać za pomocą tak zwanego testu retencji, np. według Morrisa (E. Deutsch, E. Gerlach i K. Mosser: 1. Międzynarodowe sympozjum o przemianie materii i o błonowej przepuszczalności erytrocytów i trombocytów, Wiedeń 1969; wydanie Georg Thime Verlag, Stuttgart); a oddziaływanie przedłużające czas krwawienia można stwierdzić metodą Duke'a (J. Amer. Med. Assoc. 15, 1185 (1910)). Badania przebiegu krążenia prowadzono na uspijonych kochach lub na psach (Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)). Działanie powstrzymujące skupianie się trombocytów według metody Morrisa i oddziaływanie na przedłużenie czasu krwawienia oznaczono przykładowo dla następujących związków:

A. Maleinian 2-piperazyno-4-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

B. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

C. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-/1-oksydo-2-metylo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

D. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

E. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-piperydino-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

F. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-/1,1-dwu-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

G. Dwuchlorowodorek 2-tiomorfolino-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

H. Dwuchlorowodorek 2-/1-oksydo-tiomorfolino/-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny,

I. Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-/oksydo-tiomorfolino/-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny i

J. Dwuchlorowodorek 2-tiomorfolino-4-piperazyno-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny.

1) W celu określenia działania substancji czynnych powstrzymującego skupianie się trombocytów każdorazowo odpipetowywuje się do małej probówki 1 ml ludzkiej krwi oraz badaną substancję do końcowego stężenia równego 5.10^{-5} mola/litr. Probówki pozostawia się w ciągu 10 minut w inkubatorze w temperaturze 37°C . Do połowy probówki dodaje się następnie po 1 g szklanych perełek (np. Glass-Beads for gas-chromatography, firmy BDH, Poole, Wielka Brytania), po czym zamknięte probówki umieszcza się na tarczy obracającej się wokół poziomej osi i porusza je w ciągu 1 minuty, dzięki czemu dochodzi do dokładnego zetknięcia perełek szklanych z krwią. Następnie krew w tych samych probówkach pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, przy czym zachodzi zadawalająca sedymentacja erytrocytów. Z warstwy osocza znajdującej się nad warstwą sedymentacyjną odbiera się 0,01 ml osocza, rozcieńcza go roztworem celoskopowym w stosunku 1:8000 i liczy ilość płytek w celoskopie (mikroskopie biologicznym). Określa się z 4—6 prób wartość średnią procentowego obniżenia ilości zlepek pod wpływem substancji czynnej (w porównaniu z zawartością probówek bez szklanych perełek).

2) W celu określenia czasu krwawienia, substancje badane aplikuje się bez narkozy myszom w dawce po 10 mg na 1 kg wagi zwierzęcia. Po upływie 1 godziny każdemu zwierzęciu odcina się około 0,5 mm końca ogona, a wypływającą krew w odstępach 30 sekundowych ostrożnie zbiera się na bibule filtracyjnej. Liczba tak otrzymanych kropeł krwi stanowi miarę czasu krwawienia dla porównania ze zwierzętami, którym nie aplikowano substancji badanej (5 zwierząt w każdej próbie).

3) Ostrą toksyczność pewnych substancji określa się na myszach (czas obserwacji równy 14 dni) częściowo orientacyjnie względnie jako LD_{50} w odsetku zwierząt, które padły po różnych dawkach substancji czynnej podczas okresu obserwacji (porównaj metodę według J. Pharmacol. exper. Therap. 96 (1949)).

Poniższa tablica zawiera wyniki prób dla substancji czynnych A—J

Substancja czynna	Obniżenie ilości zlepek w %	Przedłużenie czasu krwawienia w %	LD_{50} w mg/kg wagi zwierzęcia (doustnie)
A	99	171	413
B	99	—	872
C	96	55	—
D	96	55	—
E	39	138	—
F	88	98	> 250 (0—10 zwierząt padło)
G	77	98	> 250 (0—10 zwierząt padło)
H	98	35	> 250 (0—10 zwierząt padło)
I	89	98	—
J	34	—	—

Związki o wzorze I i ich sole można znanymi sposobami przerabiać, również łącznie z innymi substancjami czynnymi w znane postaci preparatów farmaceutycznych. Dawka jednostkowa wynosi dla dorosłych 5–10 100 mg, korzystnie 10–50 mg, a dawka dzienna 100 mg — 200 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2-tiomorfolino-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

9 g drobno sproszkowanego wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 120 ml izopropanolu w temperaturze wrzenia. Do roztworu dodaje się 12,6 g 2-tiomorfolino-4-/N-karboetoksypiperazyno/-pirydo[3,2-d]pirymidyny i ogrzewa w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie całość zateża się, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się, suszy i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w gorącym benzynie, odsąca nierozpuszczone, brązowo zabarwione cząstki, a przesącz ponownie zateża. Po przekrystalizowaniu pozostałości z niewielkiej ilości metanolu otrzymuje się 6,1 g (60% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 156–158°C. Dwuchlorowodorek tego produktu strącony z etanolu topnieje w temperaturze 283–285°C (przekrystalizowany z n-propanolu).

Przykład II. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-karboetoksy-piperazyno/-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny wytwarza się z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej produkt, o temperaturze topnienia 142–144°C.

Przykład III. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-benzoilpiperazyno/-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 168–170°C) wytwarza się z wydajnością równą 66% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 140–142°C.

Przykład IV. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I przez 18 godzinne ogrzewanie w 40% wodnym roztworze wodorotlenku potasowego w temperaturze wrzenia 2-/N-p-toluenosulfonylopiperazyno/-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 195–196°C) wytwarza się z wydajnością równą 20% wydajności teoretycznej produkt, o temperaturze topnienia 144–145°C.

Przykład V. 2-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-formylopi-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny i wodorotlenku potasu w izopropanolu, wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 200–202°C.

Przykład VI. 2-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-benzoilpiperazyno/-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny i wodorotlenku potasowego w izopro-

panolu wytwarza się produkt o temperaturze topnienia 200–202°C.

Przykład VII. 2-piperazyno-4-/1-oksydotiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-karboetoksy-piperazyno/-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 206–207°C) wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 197–200°C, z wydajnością równą 58% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. 2-piperazyno-4-/1-oksydo-2-metylo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-acetylo-piperazyno/-4-/1-oksydo-2-metylo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny wytwarza się produkt o temperaturze topnienia 165–167°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen/cykloheksan).

Przykład IX. 2-piperazyno-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-formylo-piperazyno/-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny, wytwarza się produkt o temperaturze topnienia 167–168°C (po przekrystalizowaniu z benzenem). Temperatura topnienia hydratu dwuchlorowodoru wykrywalizowanego z etanolu: 281–283°C.

Przykład X. 2-piperazyno-4-piperydino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-/N-benzoilpiperazyno/-4-piperydino[3,2-d]pirymidyny, wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 113–114°C (po przekrystalizowaniu z cykloheksanem).

Przykład XI. 2-/N-aminokarbonylopiperazyno/-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Roztwór 8 g (20 milimoli) chlorowodoru 2-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny w 40 ml wody zadaje się 1,9 g (23 milimola) cyjanianu potasowego. Po pozostawieniu w spokoju przez 15 godzin w temperaturze otoczenia, ogrzewa się przez 30 minut w temperaturze 40°C. Następnie alkaliczuje się ługiem sodowym i odsąca produkt reakcji, otrzymuje się 5,8 g produktu, o temperaturze 230–231°C.

Działając etanolowym roztworem kwasu solnego przekształca się otrzymany związek w chlorowodorek, który po przekrystalizowaniu z roztworem etanolowo-wodnym (9:1) daje 6 g (73% wydajności teoretycznej) substancji, o temperaturze topnienia 190–192°C (z rozkładem).

Przykład XII. 2-tiomorfolino-4-piperazyno-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna.

6,0 g 2-tiomorfolino-4-/N-karboetoksypiperazyno/-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny z 6 g wodorotlenku potasowego w 120 ml izopropanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, po czym odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje w układzie woda/chloroform. Pozostały po odparowaniu rozpuszczalnika olej rozpuszcza się w etanolu i przez dodanie izopropanolowego roztworu kwasu solnego wytrąca się dwuchlorowodorek, który przekrystalizowuje się następnie z mieszaniny etanolu i izopropanolu (1:1), uzyskując produkt, o temperaturze topnienia 295–297°C

(z rozkładem), z wydajnością równą 27% wydajności teoretycznej.

Przykład XIII. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XII z 2-/N-karboetoksypiperazyno/-4-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny i wodorotlenku potasowego w izopropanolu, wytwarza się produkt z wydajnością równą 41% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia hydratu dwuchlorowodoru: 300—304°C.

Przykład XIV. 2-piperazyno-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Z 2-/N-benzoilopiperazyno/-4-/1-oksydo-tiomorfolino/-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny, przez 18 godzinne ogrzewanie z wodorotlenkiem potasu w izopropanolu w sposób analogiczny jak w przykładzie XII, wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 190—192°C, z wydajnością równą 18% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. 2-piperazyno-4-/1,1-dwuoksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I, z /N-metanosulfonylo-piperazyno-4-/1,1-dwuoksydo-tiomorfolino/-pirydo[3,2-d]pirymidyny wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 208—210°C (po przekrystalizowaniu z etanolu). Dwuchlorowodorek wykrywalny w środowisku etanolowym (8:2) topnieje z rozkładem w temperaturze 328—330°C.

Przykład XVI. 2-/1-oksydo-tiomorfolino/-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I, z 2-/1-oksydo-tiomorfolino/-4-/N-acetylopiperazyno/-pirydo[3,2-d]pirymidyny, wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 212—214°C (po przekrystalizowaniu z benzenu). Temperatura topnienia przekrystalizowanego z etanolu dwuchlorowodoru 295—296°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pirydo[3,2-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym jeden z symboli R_1 albo R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną grupą alkilową, grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinową, piperidynową, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą karbamylową lub niższą grupą alkilową

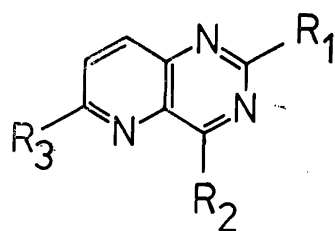
grupę piperazynową, grupę dwualkonoaminową, albo alkilenodwuaminową, a R_3 oznacza atom wodoru albo grupę metylową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, jeden z symboli R_4 lub R_5 oznacza zacylowaną w położeniu 4 grupę piperazynową, a drugi z nich posiada znaczenie wyżej podane dla R_1 względnie R_2 , odacylowuje się i w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i/ albo R_2 oznaczają wolne grupy piperazynowe, ewentualnie karbamoiluje się i/ albo otrzymane związki o ogólnym wzorze 1, ewentualnie przeprowadza w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi, albo organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru, jeden z symboli R_4 lub R_5 oznacza podstawioną w położeniu 4 grupą acylową grupę piperazynową, a drugi z symboli R_4 lub R_5 oznacza ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinową, piperidynową, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 niższą grupą alkilową grupę piperazynową, grupę dwualkanoaminową lub alkilenodwuaminową.

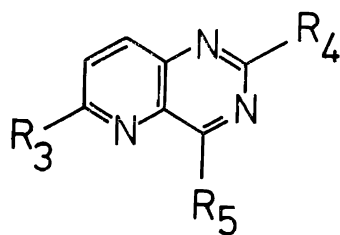
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza grupę metylową, jeden z symboli R_4 lub R_5 oznacza podstawioną w położeniu 4 grupę acylową grupę piperazynową, a drugi z symboli R_4 lub R_5 oznacza ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinową, piperidynową, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą alkilową grupę piperazynową, grupę dwualkanoaminową lub alkilenodwuaminową.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odszczepienie grupy acylowej prowadzi się na drodze hydrolizy wobec zasady albo kwasu w zakresie temperatur, sięgającym temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.



Wzór 1



Wzór 2