



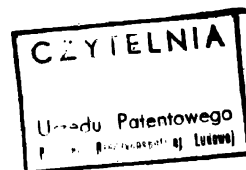
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.11.76 (P. 209750)

Pierwszeństwo: 27.11.75 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 16.01.78

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1982



Int. Cl.²
C07D 471/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo (1,2a) pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny racemicznych ewentualnie optycznie czynnych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, alkanoilową o 1—6 atomach węgla, fenyłową, fenyloalkilową, dwufenyloalkilową albo chlorowcofenyloalkilową, alkoksyfenyloalkilową, alkilofenyloalkilową albo nitrofenyloalkilową i R³ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R² i R³ razem z sąsiadującym atomem azotu ewentualnie tworzą grupę piperidynową, piroolidynową albo morfolinową, R⁴ oznacza atom tlenu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki poddając reakcji ewentualnie racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2 w którym R, R¹ i R⁴ mają znaczenie podane poprzednio lub jego reaktywną pochodną poddaje się reakcji w organicznym rozpuszczalniku, wobec środka wiążącego kwas w temperaturze —30—100°C z optycznie czynną aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R² i R³ mają znaczenie podane uprzednio. Korzystnie jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się w reakcji chloroform, a jako środek wiążący kwas trójetyloaminę. Jako reaktywną pochodną kwasu o wzorze 2 stosuje się pochodną utworzoną w reakcji tego kwasu z estrem kwasu chloromrówkowego korzystnie chlo-

2

romrówczan etylu. Jeśli zamiast aminy stosuje się jej addycyjną sól kwasową, to wtedy dodaje się również trójalkiloaminę, taką jak trójetyloamina. Całość miesza się w temperaturze podanej powyżej, po czym ochładza się do temperatury pokojowej i wstrząsa z wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie z wodą. Rozpuszczalnik po wysuszeniu roztworu odparowuje się, a pozostałość rekrystalizuje z odpowiedniego rozpuszczalnika.

Reakcję prowadzi się w temperaturze —30—100°C. Po zakończeniu reakcji odsąca się wytrącony mocznik, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość rekrystalizuje się z odpowiedniego rozpuszczalnika, otrzymując związek pirydo(1,2a)pirymidynowy o wzorze ogólnym 1.

Związki heterocykliczne o wzorach ogólnych 2 wytwarza się w sposób podany w węgierskich opisach patentowych nr nr 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 i 166 577 lub w holenderskim opisie patentowym nr 7 212 286, natomiast aminy o wzorze ogólnym 3 są związkami powszechnie dostępnymi.

Sposób według wynalazku dotyczy także postaci racemicznych i optycznie czynnych związków pirydo(1,2a)pirymidyny o wzorze ogólnym 1, występowanie których jest możliwe jeśli co najmniej jeden z podstawników R¹ i R² nie oznacza atomu wodoru oraz R¹ i R² nie tworzą razem grupy o wzorze —(CH=CH)₂. Optycznie czynne związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się rozdzielając odpowiednie związki racemiczne przy zastosowaniu

znanych sposobów, lub stosując do syntezy optycznie czynne związki o wzorze 2. Określenie „grupa alkilowa” oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla.

Związki o wzorze ogólnym 1 charakteryzują się znaczną aktywnością farmakologiczną, a niektóre z nich są szczególnie skuteczne jako środki przeciwzapalne, środki antagonistyczne w stosunku do prostaglandyn, inhibitory zlepiania się płytek krwi. Niektóre z tych związków wywierają inne korzystne działanie na centralny układ nerwowy.

Badania farmakologiczne i toksykologiczne, prowadzone w różnych warunkach wykazały znaczną aktywność i niską toksyczność nowych związków.

Do badań stosowano 3-karbamilo-1,6-dwumetylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyn, oznaczoną od dalszej części symbolem CH-150. Dla porównania stosowano znane środki przeciwzapalne takie jak fenylobutazon, aspiryna, indometazyna, mebron lub amidozofen.

Aktywność przeciwzapalną związku CH-105 badano stosując metodę znaną w praktyce jako test na obrzęk łap szczura, opisaną przez R. Domenju w Ann. Univ. Saraviensis 1, 317(1953).

Wyniki testów przeprowadzanych w różny sposób oraz wysoką aktywność preparatu CH-105 ilustruje tablica 1.

Tablica 1

Preparat	Wielkość dawki mg/kg	Hamowanie obrzęku w %		
		1	2	24
		godziny		
		po podaniu preparatu		
CH-105	100	25	34	
	300	45	52	8
Mebron	100	8	22	
	300	25	25	3
Fenylobutazon	100	2	2	
	200	11	10	3

Według najnowszych danych z piśmiennictwa, prostaglandyny odgrywają ważną rolę w powstawaniu stanów zapalnych (J.R.Vane, „Prostaglandins in inflammatory response”, w „Inflammation”

1972, N.Y., Academic Press). Dlatego wydawało się być właściwym badanie działania preparatu wytworzonego sposobem według wynalazku w stosunku do stanów zapalnych wywoływanych przez prostaglandyny E₁ i E₂, zwłaszcza w aspekcie przepuszczalności przez ścianki naczyń, co ma duże znaczenie w stanach zapalnych.

Dane w tablicy 2 wskazują, że preparat CH-105 wykazuje aktywność podobnego rzędu co aspiryna, znana jako antagonist prostaglandyn i środek hamujący obrzęk oraz środek zmniejszający przepuszczalność ścianek naczyń (J.R. Vane, Hospital Practice, 7, 61 (1972). Dobre wyniki uzyskano także w teście opisanym przez Northovers w J. Path. Bact. 85, 365 (1963).

Wysokiej aktywności przeciwzapalnej preparatu CH-105 towarzyszy działanie przeciwbólowe. Wyniki zmodyfikowanego testu skurczowego, opisanego przez Witkina i wsp. w J. Pharm. exp. Ther., 113, 400(1961), przedstawiono w tablicy 4.

Tablica 3

Preparat	Wielkość dawki mg/kg	Działanie przeciwzapalne		
		1	2	24 godzinny
CH-105	100	40	55	30
Mebron	100	23	23	0
Fenylobutazon	100	18	20	0

Tablica 4

Preparat	ED ₅₀ mg/kg	Indeks terapeutyczny
CH-105	70	14
Mebron	380	4,5
Fenylobutazon	63	5,5
Indometazyna	2,4	12

Tablica 2

Preparat	Wielkość dawki mg/kg	Hamowanie obrzęku w %		Hamowanie przepuszczalności ścianek naczyń w %	
		PGE ₁	PGE ₂	PGE ₁	PGE ₂
CH-105	200	30	31	40	35
	500	42	45	40	50
Aspiryna	200	41	20	30	25
	500	45	54	42	50
Fenylobutazon	100	5	10	10	5
	200	15	28	20	20

Uzyskane wyniki wskazują na małą toksyczność preparatu CH-105.

Tablica 5

Preparat	LD ₅₀ mg/kg per os	
	szczury	mysz
CH-105	750	975
Aspiryna	1600	1100
Fenylbutazon	770	350

Przedłużone badania preparatu CH-105 wykazały, że nie wywołuje on owrzodzenia podczas podawania jednomiesięcznym szczurom w dawce 50 mg/kg. Na podstawie naszych badań można stwierdzić, że preparat CH-105 jest silnym środkiem przeciwzapalnym, wykazującym także działanie przeciwbólowe i charakteryzującym się dobrym indeksem terapeutycznym.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują silne działanie przeciwzapalne, w porównaniu ze znanymi związkami. Znane pochodne pirydo(1,2)pirymidyny stosowane jako surowce wyjściowe wykazują czynność znieczulającą. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują inną nieoczekiwaną aktywność różną od aktywności znanych związków o analogicznej budowie.

Związki o wzorze ogólnym 1 można stosować jako składniki aktywne w kompozycjach farmaceutycznych, w mieszaninie z obojętnymi, nietoksycznymi, stałymi lub półstałymi rozcieńczalnikami lub nośnikami.

Do korzystnych postaci farmaceutycznych według wynalazku należą postaci stałe, takie jak tabletki, kapsułki lub drażetki i postaci ciekłe, takie jak roztwory, zawiesiny lub emulsje.

Jako nośniki stosuje się takie substancje, jak talk, węgiel wapniowy, stearynian magnezowy, woda, glikolany polietylenowe.

Kompozycje farmaceutyczne mogą w razie potrzeby zawierać inne, powszechnie stosowane substancje dodatkowe, takie jak emulgatory lub substancje konserwujące.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do roztworu 0,89 g (4 milimole) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H-pirydo(1,2a)-pirymidyny w 10 ml chloroformu, wkrapla się podczas mieszania 0,62 ml (4,4 milimola) chloromrówczanu etylu.

Całość miesza się w ciągu 10 minut, a następnie dodaje się roztwór 0,70 g (4,2 milimola) chlorowodoru estru III-rz.-butylowego glicyny i 0,50 ml (0,58 milimola) trójetyloaminy w 10 ml chloroformu, utrzymując podczas dodawania temperaturę od -5 do -10°C. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w chłodni, po czym przemywa trójkrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, w postaci ciemnożółtego produktu o konsystencji żywicy, rozpuszcza się w 5 ml mieszaniny octanu etylu, pirydyny. kwasu octowego

lodowatego i wody (240:20:6:11) i poddaje chromatografii, stosując kolumnę o wymiarach 1,8 × 50 cm, wypełnioną żelem krzemionkowym 600 o rozmiarach cząstek 0,063 — 0,125 mm. Do elucji stosuje się podaną wyżej mieszaninę rozpuszczalników i eluuje się z szybkością 50 ml/godzinę. Eluat po wyjściu z kolumny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość pozostawia się na jakiś czas pod ciśnieniem 10⁻² mmHg w celu usunięcia octanu pirydyny. Otrzymuje się 1,00 g barwnej żywcowatej substancji, którą rozpuszcza się w 10 ml octanu etylu i na ciepło dodaje 15 ml cykloheksanu. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się i suszy na powietrzu do następnego dnia. Otrzymuje się 1,8 g (60%) 1,6-dwumetylo-3-[N-III-rz. butoksykarbonylometylo/-karbamyl]-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 180 — 182°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 60,88, H — 7,51, N — 12,53%
znaleziono: C — 61,12, H — 7,70, N — 11,94%

Przykład II. Do ochłodzonego do temperatury -10°C roztworu 4,4 g (0,02 mola) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml (0,022 mola) trójetyloaminy w 50 ml chloroformu, wkrapla się 2,1 ml (0,022 mola) chloromrówczanu etylu. Całość miesza się w ciągu 10 minut, po czym dodaje się 2,95 g (0,022 mola) aniliny w 25 ml chloroformu, utrzymując podczas dodawania temperaturę od -5 do -10°C. Mieszaninę pozostawia się w ciągu nocy w chłodni, po czym wytrząsa się trzykrotnie a 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i trzykrotnie z wodą. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 5,7 g (96%) żółtego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 180°C. Po dwukrotnej rekrytalizacji z etanolem otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-/N-fenylkarbamyl/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 189 — 190°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 68,67, H — 6,44, N — 14,13%
znaleziono: C — 68,60, H — 6,50, N — 14,21%

Przykład III. Do ochłodzonego do temperatury -10°C roztworu 4,4 g (0,02 mola) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml (0,022 mola) trójetyloaminy w 50 ml chloroformu, dodaje się 2,1 ml (0,022 mola) chloromrówczanu etylu, a następnie 1,5 g (0,022 mola) chlorowodoru metyloaminy zawieszonego w 25 ml chloroformu i 3,1 ml trójetyloaminy.

Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze od -5 do -10°C, a następnie pozostawia w ciągu nocy w chłodni.

Następnego dnia mieszaninę wytrząsa się trzykrotnie z 50 ml 5% roztworu wodnego węglanu sodowego i następnie z 50 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 3,9 g (83%) produktu w postaci żółtego osadu. Po rekrytalizacji z etanolem, otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-/N-metylokarbamyl/-

-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 172 — 174°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 61,26, H — 7,28, N — 17,86%,
znaleziono: C — 61,08, H — 7,40, N — 17,75%.

Przykład IV. Do ochłodzonego do temperatury —10°C roztworu 4,4 g (0,02 mola) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml (0,022 mola) trójetyloaminy w 50 ml chloroformu, wkrapla się 2,1 ml (0,022 mola) chloromrówczanu etylu i 1,9 ml piperydyny w 25 ml chloroformu.

Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze od —5 do —10°C, a następnie pozostawia w ciągu nocy w chłodni. Następnego dnia roztwór wytrząsa się trzykrotnie w 50 ml 5% roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 5,2 g (90%) i 1,6 dwumetylo-4-keto-1-piperydylokarbonylo-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w postaci żółtego, nie dającego się krystalizować oleju.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 66,41, H — 8,01, N — 14,52%,
znaleziono: C — 66,58, H — 8,20, N — 14,47%.

Przykład V. Do ochłodzonego do temperatury —10°C roztworu 4,44 g (0,02 mola) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml trójetyloaminy w 50 ml chloroformu, wkrapla się 2,1 ml (0,022 mola) chloromrówczanu etylu i 5,26 g (0,022 mola) dwufenylopropyloaminy w 25 ml chloroformu. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze od —5 do —10°C i pozostawia w ciągu nocy w chłodni. Następnego dnia roztwór wytrząsa się z 5% roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 6,8 g (82%) żółtego krystalicznego produktu. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/3,3-dwufenylopropylo/-karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 173 — 175°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 75,15, H — 7,04, N — 10,11%,
znaleziono: C — 74,92, H — 6,96, N — 9,84%.

Przykład VI. Do ochłodzonego do temperatury —10°C roztworu 4,44 g (0,02 mola) 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml trójetyloaminy w chloroformie, wkrapla się roztwór 2,1 ml chloromrówczanu etylu i 1,6 g III-rz.butyloaminy w chloroformie.

Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze od —5 do —10°C i pozostawia w ciągu nocy w chłodni.

Następnego dnia roztwór wytrząsa się z 5% roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje, otrzymując 5,3 g (95%) żółtego krystalicznego produktu. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-III-rz.butylokarbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 175 — 181°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 64,96, H — 8,36, N — 15,15%,
znaleziono: C — 64,68, H — 8,32, N — 15,42%.

Przykład VII. Do ochłodzonego do temperatury —10°C roztworu 4,44 g 1,6-dwumetylo-3-karboksy-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i 3,1 ml trójetyloaminy w chloroformie, dodaje się roztwór 2,1 ml chloromrówczanu etylu i 2,7 g β -fenyloetyloaminy w chloroformie. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze od —5 do —10°C i pozostawia w ciągu 1 godziny w chłodni.

Następnego dnia roztwór ten wytrząsa się z 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje, otrzymując 2,1 g żółtego krystalicznego produktu. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/2-fenyloetylo/karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 141 — 143°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,13, H — 7,12, N — 12,91%,
znaleziono: C — 69,83, H — 6,96, N — 12,74%.

Przykład VIII. Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z tym, że zamiast aniliny stosuje się p-chloroanilinę. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/chlorofenylo/-karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę z wydajnością 83% i o temperaturze topnienia po rekrytalizacji z dwumetyloformamidu 234 — 235°C.

Analiza elementarna:

obliczono:
35 C — 61,54, H — 5,47, N — 12,66, Cl — 10,68%,
znaleziono:
C — 61,52, H — 5,80, N — 12,55, Cl — 10,79%.

Przykład IX. Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z tym, że zamiast aniliny stosuje się p-etoksyanilinę. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/4-etoksyfenylo/-karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę z wydajnością 63% i o temperaturze topnienia po rekrytalizacji z dwumetyloformamidu 192 — 194°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 66,84, H — 6,79, N — 12,31%,
znaleziono: C — 66,65, H — 6,84, N — 12,25%.

Przykład X. Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, z tym, że zamiast aniliny stosuje się m-toluidynę. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/3-metylofenylo/-karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę z wydajnością 94% i o temperaturze topnienia po dwukrotnej rekrytalizacji z etanolu 161 — 163°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 69,43, H — 6,80, N — 13,49%,
znaleziono: C — 69,40, H — 6,55, N — 13,60%.

Przykład XI. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie II, stosując zamiast aniliny p-nitroanilinę. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-N-/4-nitrofenylo/-karbamylu/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę z wydajnością 54% i o tem-

peraturze topnienia po rekrytalizacji z dwumetyloformamidu 305 — 308°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 59,64, H — 5,30, N — 16,36%,
znaleziono: C — 60,03, H — 5,32, N — 16,48%.

Zastrzeżenia patentowe

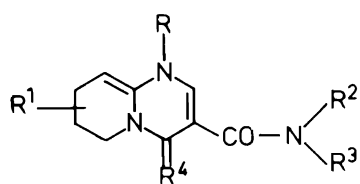
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny, ewentualnie racemicznych lub optycznie czynnych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, alkanolową o 1—6 atomach węgla, fenyłową, fenyloalkilową dwufenyloalkilową albo chlorowcofenyloalkilową, alkoksyfenyłową, alkilofenyłową albo nitrofenyłową, R³ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, alkoksyfenyłową, alkilofenyłową albo nitrofeny-
20 dującym atomem azotu ewentualnie tworzą grupę

piperydynową, pirolidynową albo morfolinową, R⁴ oznacza atom tlenu, **znamienny tym**, że ewentualnie racemiczny lub optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2, w którym R, R¹ i R⁴ mają
5 znaczenie podane uprzednio lub jego reaktywną pochodną poddaje się reakcji w organicznym rozpuszczalniku wobec środka wiążącego kwas w temperaturze —30 — 100°C zoptycznie czynną aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R² i R³ mają
10 znaczenie podane poprzednio.

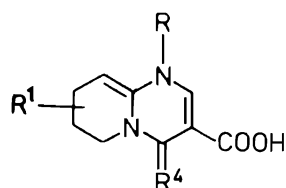
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że korzystnie jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chloroform.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
15 jako środek wiążący kwas stosuje się trójetyloaminę.

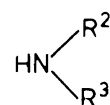
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasu stosuje się pochodną kwasu o wzorze ogólnym 2 z estrem kwasu chloromrówkowego, korzystnie chloromrówczanem etylu.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3