

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148685 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

---

(21) Patentansøgning nr.: 3106/78

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 401/14

(22) Indleveringsdag: 11 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 13 jan 1979

(44) Fremlagt: 02 sep 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 jul 1977 GB 29281/77

(71) Ansøger: SOCIETE DE \*CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S.;  
75008 Paris, FR.

(72) Opfinder: Alain \*Beguin; FR.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

---

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-substituerede 4-(4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl)-1-piperazinyl)-6-methylpyrimidinderivater

DK 148685 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-substituerede 4-[4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-6-methylpyrimidiner med den i kravets indledning anførte formel I eller terapeutisk acceptable salte deraf, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

De omhandlede forbindelser og deres terapeutisk acceptable salte er særlig bemærkelsesværdige ved deres anti-atheroma-virkning, der som helhed overgår virkningen af kendte standardforbindelser, såsom acetylsalicylsyre og salte deraf, ethyl-p-chlorphenoxyisobutyrate, nicotinsyre og salte heraf, 2-methyl-2-[4-(4'-chlorbenzoyl)phenoxy]-propionsyreisopropylester samt 2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido-[5,4,d]-pyrimidin.

En række forsøg har demonstreret, at de omhandlede forbindelser udviser en særdeles gunstig virkning på:

(a) den vasculære og parietale karakter af atheromaen (ødem-test på rotter med ovalbumin og carrageenin; sænkning af rotters kapillarpermeabilitet),

(b) blodpladernes karakter (blodpladernes klæbeevne in vitro; blodpladernes agglutination in vitro mod collagen, adrenalin og adenosindiphosphat; blodpladernes agglutination in vivo på hamsters kindposer), og

(c) den fibrolipide karakter (triton-prøve af triglycerider og kolesterol på rotter og eksperimentelle hyperlipemia- og hypercholesterolemia-prøver på kaniner).

Ved de sidstnævnte forsøg med kaniner bemærkes det eksempelvis, at de dyr, der er behandlet med en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen, udviser en formindskelse i total lipid, der ligger under de værdier, der blev

fundet hos kontroldyrene, hvorimod de dyr, der kun fik den hyperlipide kost uden behandling, udviser en meget betydelig lipæmi. Dette fænomen optræder eksempelvis ikke ved behandling med ethyl-p-chlorphenoxyisobutytrat.

Ved triton-prøven er den beskyttelse, som de omhandlede forbindelser giver, tre gange så god som den beskyttelse, der med samme dosering opnås med ethyl-p-chlorphenoxyisobutytrat og 2,6-bis-(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4,d]pyrimidin, og den kan sammenlignes med den virkning, der opnås med nicotinsyre. Dette fremgår af den følgende tabel:

Iabel 1

## Triton-prøve

Forbindelse	Dosis mg/kg	Procentvis formindskelse		
		Total lipid	Cholesterol	Triglycerider
ethyl-p-chlor-phenoxisobutyrat	500 (p.o.)	-9	-12	-7
2,6-bis-(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4,d]-pyrimidin	500 (p.o.)	-11	-6	-12
Nicotinsyre	500 (p.o.)	-23	-23	-37
Forbindelse ifølge eks. 1	500 (p.o.)	-23	-19	-38
Forbindelse ifølge eks. 2	500 (p.o.)	-33	-25	-48

Forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2 egner sig bedre til klinisk anvendelse end nicotinsyre, fordi sidstnævnte forbindelse giver anledning til "flushing" (pludselig rødmen), hvilken ulempe ikke optræder med forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen.

Forbindelsen fra eksempel 2 samt salte heraf ses at være mest virksomme, og de har vist sig at have særdeles tilfredsstillende virkning inden for samme terapeutiske område, sådan som det eksempelvis er undersøgt ved følgende forsøg:

(d) Indvirkning på lipid-parametrene hos normale rotter (fremgangsmåde angivet af K. M. Baggaley et al., J. Med. Chem., 20 (11), 1388-93 (1977)).

Når forbindelserne indgives til normale rotter, nedsætter de ikke mængden af kolesterol og total lipid, i modsætning til 2-methyl-2[4-(4'-chlorbenzoyl)phenoxy]propionsyreisopropylester. Dette er en væsentlig fordel, som ses af følgende forsøg:

Der anvendes Wistar-hanrotter (vægt 280 g) i 4 grupper på hver 10 dyr. De behandles dagligt med testforbindelsen i 3 dage (peroral indgivelse). En fjerde indgift gives en time før blodudtagelse, og efter udtagelse og vejning af leveren måler man indholdet af kolesterol, lipider (total) og bilirubin i plasma.

Testforbindelserne indgives i mængder på  $10^{-3}$  mol/kg/dag. Resultaterne fremgår af tabel 2:

Tabel 2

Forbindelse	Cholesterol g/l	Total lipid g/l	Bilirubin g/l
Kontrol	0,59	1,81	3,26
2-methyl-2-[4-(4'-chlorbenzoyl)phenoxy]propionsyreisopropylester	0,44	1,16	2,21
Forbindelse ifølge eks. 1	0,55	1,65	3,30
Forbindelse ifølge eks. 2	0,56	1,78	3,54

(e) Indvirkning af dyslipemia, fremprovokeret ved faste hos kaniner (fremgangsmåde beskrevet af C. B. Ammerman et al., Am. J. Phys. 200, 75 - 79 (1968)).

Fasten inducerer en stigning i indholdet af triglycerid, kolesterol og  $\beta$ -lipoproteiner i kaninens blod.

Hos dyr, der er behandlet med en forbindelse beskrevet i eksempel 2, forbliver disse faktorer faktisk normale, hvorimod kun indholdet af kolesterol og  $\beta$ -lipoprotein forbliver normalt hos dyr, der er behandlet med 2-methyl-2-[4-(4'-chlorbenzoyl)phenoxy]propionsyreisopropylester. Indholdet af triglycerid øges derimod voldsomt (mere end indholdet hos fastende, ikke-behandlede dyr).

Dette fremgår af følgende forsøg:

Der anvendes 5 grupper på hver 8 kaniner, som sættes på 5 dages vanddiæt, hvilket fremprovokerer en forøget

biosyntese af cholesterolet i leveren. Dyrene behandles peroralt med testforbindelsen (dag 3 - 5), hvorefter blodet udtages (dag 6) og analyseres, og leveren vejes. Der anvendes både fastende og ikke-fastende kontrol dyr.

Forbindelserne afprøves i koncentrationer på  $10^{-3}$  mol/kg/dag.

Resultaterne fremgår af den efterfølgende tabel 3:

TABEL 3

	Levervægt		Cholesterol total			β-lipoproteiner			Triglycerider		
	Levervægt i % af legemsvægt	procentvis variation i forhold til ikke fastende kontrol dyr	g/l	procentvis variation i forhold til ikke fastende kontrol dyr	procentvis variation i forhold til fastende kontrol dyr	optimal indhold mg/l	procentvis variation i forhold til ikke fastende kontrol dyr	procentvis variation i forhold til ikke fastende kontrol dyr	g/l	procentvis variation i forhold til ikke fastende kontrol dyr	procentvis variation i forhold til fastende kontrol dyr
Ikke fastende kontrol dyr	3,1	-	0,92	-	-	47,5	-	-	0,72	-	-
Fastende kontrol dyr	2,6	-16	2,35	+155	-	179,7	+278	-	0,98	+36	-
2-methyl-2-[4-(4'-chlorbenzoyl)phenoxy]propion-syreisopropylester	2,9	-6	1,36	+48	-42	114,1	+203	-36	1,64	+128	+67
Forbindelse ifølge eks.1	2,7	-13	1,67	+81	-29	100,4	+111	-44	0,74	≠ 0	-24
Forbindelse ifølge eks.2	2,7	-13	1,36	+48	-42	75,7	+59	-58	0,84	+17	-14

Toxicitet

Toxiciteten af forbindelser beskrevet i eksempel 1 og 2 er undersøgt per os hos rotter og mus. Ingen dødelighed hos mus ved maksimumdosis 4 g/kg og 20% dødelighed hos rotter ved maksimumdosis 3 g/kg. Disse tal bekræfter den lave toxicitet af de omhandlede forbindelser.

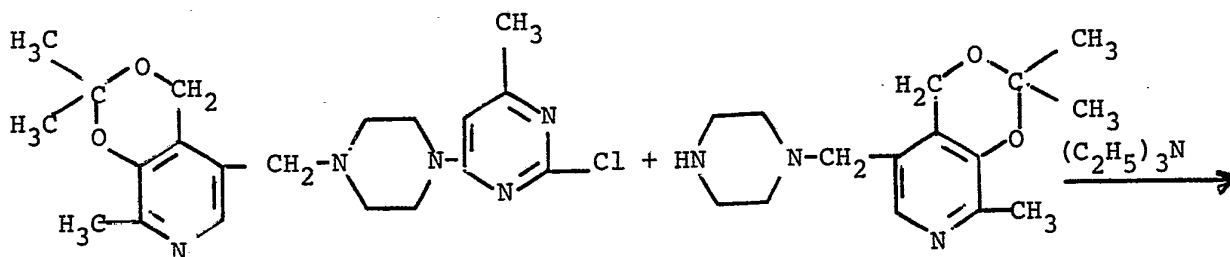
Dosering - formulering

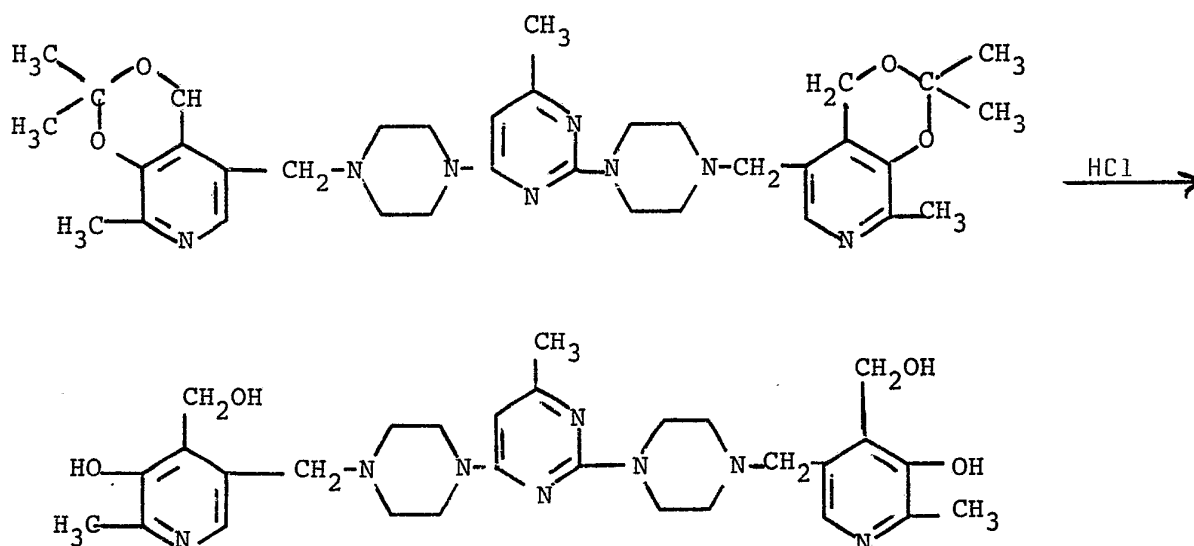
Til menneskelig terapi ligger den virksomme dosis per os på 1,5 - 10 g aktiv forbindelse pr. dag. Foretrukne fremstillingsformer for disse midler er tabletter og gelatinekapsler med 0,25 - 1 g aktiv forbindelse.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

Bis-2,4-[4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyll]-6-methylpyrimidin

Reaktionsskema:



I en 10 liters beholder udstyret med opvarmning, køling og omrøring anbragtes 277 g (1 mol) 0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-(N-piperazinylmethyl)-pyridin, 3 liter tør acetonitril, 404 g (1 mol) 2-chlor-4-[4-(0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-6-methylpyrimidin og 102 g (1 mol) triethylamin. Blandingen blev omrørt under tilbagesvaling i 40 timer og derefter afkølet til 5 °C.

Det udskilte bundfald blev udvasket med diethylether og dernæst med vand, indtil det var befriet for chlorioner. Efter tørring opnåedes 515 g (ca. 80% udbytte) bis-2,4-[4-(0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-6-methylpyrimidin.

Det som udgangsmateriale anvendte 2-chlor-4-[4-(0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-

pyridylmethyl)-1-piperazinyll]-6-methylpyrimidin blev fremstillet ved at omsætte støkiometriske mængder af 0,0 -isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-(N-piperazinylmethyl)-pyridin og 2,4-dichlor-6-methylpyridin under samme reaktionsbetingelser som angivet ovenfor, dog med den undtagelse, at tilbagesvalings-tiden kun var 20 timer.

2,4-dichlor-6-methylpyridin blev fremstillet ved at chlorere methyluracil med phosphoroxychlorid. 0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-(N-piperazinylmethyl)-pyridin blev fremstillet ved at blokere hydroxyl- og hydroxymethylgrupperne i pyridoxinens 3- og 4-stilling ved hjælp af acetone, og derefter omsætte den resulterende blokerede pyridoxin med piperazin.

Det fremstillede bis-2,4-[4-(0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyll]-6-methylpyrimidin blev behandlet med saltsyre under omrøring ved ca. 80 °C i 3 timer. Ved denne behandling opnåedes 435 g (ca. 77% udbytte) af det ønskede produkt: et hvidt pulver, der smeltede ved ca. 240 °C under dekomponering. En analyse viste god overensstemmelse med formlen  $C_{29}H_{40}N_8O_4$ .

Forbindelsen viste sig at være uopløselig i vand, ethanol, chloroform og transcitol ved stuetemperatur, men opløselig i dimethylsulfoxid under samme betingelser.

Dimaleatet og monocitratet fås bekvemt ved velkendte fremgangsmåder. Disse salte er vandopløselige.

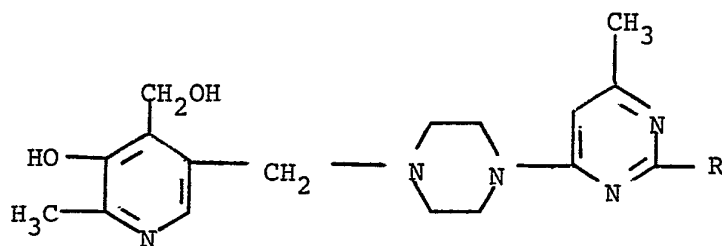
EKSEMPEL 22-piperidino-4-[4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-6-methylpyrimidin

Frengangsmåden beskrevet i eksempel 1 blev gentaget med den undtagelse, at 0,0'-isopropylidenyl-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-(N-piperazinylmethyl)pyridin blev erstattet af 1 mol piperidin. Det ønskede produkt, et hvidt pulver med smeltepunkt 208 °C, blev opnået i et udbytte på ca. 76%. En analyse viste god overensstemmelse med formlen  $C_{22}H_{32}N_6O_2$ . Forbindelsen er ved stuetemperatur uopløselig i vand, men opløselig i chloroform, ethanol, transcitol og dimethylsulfoxid. Det tilsvarende monocitrat er et hvidt pulver med smeltepunkt 118 - 121 °C (Tottoli), nogenlunde opløseligt i vand, hvis det er udvundet ved krystallisation, og meget opløseligt i vand, hvis det er udvundet ved lyofilisering.

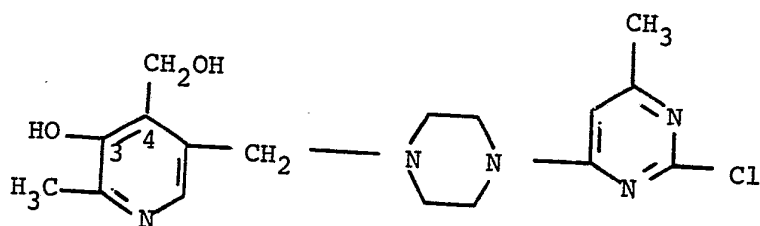
P a t e n t k r a v:

-----

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-substituerede 4-[4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl]-6-methylpyrimidiner med den almene formel:



hvor i R betegner piperidino eller 4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazinyl, eller terapeutisk acceptable salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man i et polært opløsningsmiddel under tilbagesvaling lader piperidin eller 4-(2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylmethyl)-1-piperazin reagere med det korresponderende chlorid med formlen:



hvor -OH- og -CH<sub>2</sub>OH-grupperne i pyridoxindelens 3- og 4- stilling er blokerede, hvorefter man opvarmer det dannede produkt til 70 - 90 °C, hvorved blokaden af de nævnte grupper brydes.

Fremdragne publikationer:

-----