



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Int. Cl.³ C07D 401/14
C07D 471/04

Zgłoszono: 25.11.81 (P. 234010)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.09.82

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984



Twórcy wynalazku: Leonard Kuczyński, Aleksander Mrozikiewicz, Jadwiga Sołoducho

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowego 3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4 o wzorze 1, charakteryzującego się działaniem hipotensyjnym.

Ze stanu techniki nie są znane sposoby wytwarzania zasady Mannicha — pochodnej pirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4 o wzorze 1 polega na działaniu na 2-aminonikotynoamid formamidem w nadmiarze w temperaturze 130–140°C a następnie na otrzymany 3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynon-4 o wzorze 2, działa się nadmiarem piperydyny i 40% formaliny w metanolu, w temperaturze 60–70°C.

Na podstawie stanu techniki nie można było z góry przewidzieć, że uzyska się reakcję przebiegającą pomiędzy reagentami użytymi w sposobie według wynalazku i że otrzyma się produkt w postaci wolnej zasady Mannicha o silnym działaniu farmakologicznym. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje w badaniach farmakologicznych działanie hipotensyjne, kurczy on mięśnie gładkie jelita przy stężeniu $3 \cdot 10^{-4}$ g/cm³. Związek nie daje efektu spazmolitycznego, co wskazuje na jego ośrodkowe działanie w zakresie efektu hipotensyjnego. Związek ten podawany dootrzewnowo w dawce 50 mg/kg szczurom w zawiesinie w 1% metylocelu-locie powoduje długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Wpływ związku na izolowane mięśnie gładkie, badany na wycinkach jelita cienkiego królika metodą Magnusa, wykazał spontaniczną ruchliwość jelita, rejestrowaną na taśmie kimografu. Toksyczność ostra związku, oznaczona w teście przy pomocy tak zwanej approximate lethal dose u szczurów, wynosi 400 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

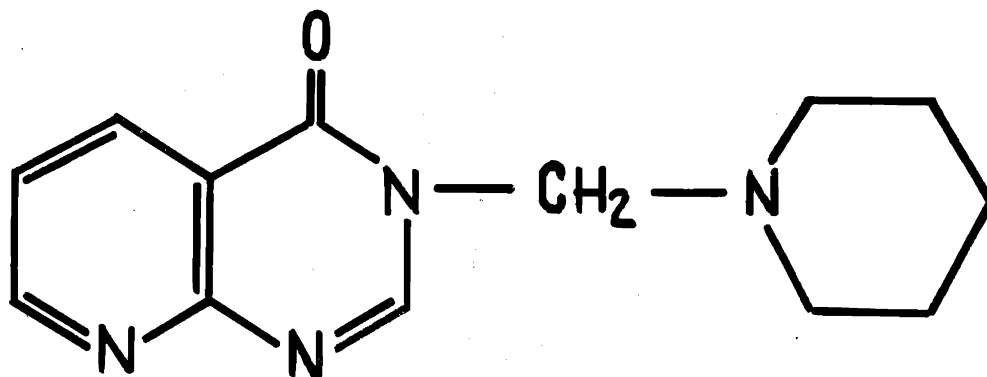
Przykład. Mieszaninę 10 g (0,072 mola) 2-aminonikotynoamidu ogrzewa się w 40 ml (0,2 mola) formamidu w temperaturze 140°C w czasie 4 godzin, a następnie ochładza, odfiltruje osad i przemywa acetonem, po czym przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 8 g, co stanowi 74,76% wydajności teoretycznej, 3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4, który jest białą kryształiczną substancją o temperaturze topnienia 249–250°C, rozpuszczalną w metanolu, etanolu, dimetylosulfotlenku, zaś nierozpuszczalną w wodzie, acetonie, eterze etylowym i naftowym, która

nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła. 1 g (0,0067 mola) 3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4 rozpuszcza się w 10 ml metanolu i do otrzymanego roztworu przy mieszaniu wkrapla się 2 cm³ (0,071 mola) 40% formaliny i 2 cm³ (0,03 mola) piperydyny. Mieszaninę reagentów ogrzewa się w temperaturze wrzenia metanolu przez około 4 godziny. Po oddestylowaniu nadmiaru rozpuszczalnika oleistą pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,27 g, co stanowi 82,3% wydajności teoretycznej, 3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4, o temperaturze wrzenia 140°C/2 mmHg.

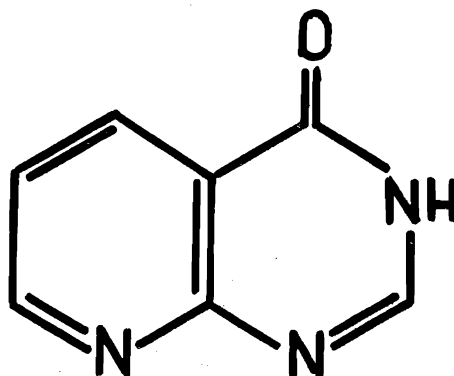
Związek ten jest bezbarwną oleistą substancją rozpuszczalną w metanolu, nierozpuszczalną w wodzie, acetonie, nie podlegającą zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynonu-4 o wzorze 1, **znamienny tym**, że 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem formamidu w temperaturze 130–140°C na otrzymany 3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidynon-4 o wzorze 2, działa się nadmiarem piperydyny i 40% formaliny w metanolu, w temperaturze 60–70°C.



Wzór 1



Wzór 2