



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.08.70 (P. 175150)

Pierwszeństwo: 02.07.70 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07d 99/02
C07d 99/06

Int. Cl.² C07D 513/00
C07D 513/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych 2-aminoalkiloamino-tieno (3,2-d) pirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-aminoalkiloamino-tieno[3,2-d]pirymidyn o wzorze 1, jak również ich, fizjologicznie tolerowanych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi.

We wzorze ogólnym 1 R_1 oznacza atom wodoru, albo grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 1—6 atomów węgla, R_2 oznacza atom wodoru albo grupę metylową w położeniu 6 albo 7, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, albo jeden z symboli R_3 lub R_4 oznacza grupę alkilową, a drugi oznacza atom wodoru i A oznacza prosty albo rozgałęziony łańcuch alkilenowy zawierający 2—10 atomów węgla.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez wewnątrzcząsteczkową cyklizację związku o wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, albo łatwo odszczepialną grupę ochronną jak np. acetylową, benzoilową albo p-toluenosulfonową, w obecności kwaśnych środków kondensujących i ewentualnie odszczepienie grupy ochronnej X. Reakcję prowadzi się w obecności kwaśnych środków kondensujących i ewentualnie w rozpuszczalniku, w temperaturze 0—175°C. Jako środki kondensujące wchodzi w rachubę kwasy, takie jak kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas nadtlenowy, kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas toluenosulfonowy albo bezwodne sole metali jak chlorek cynku albo wymieniacz kationów. Jako rozpuszczalnik stosuje się wyższe węglowodory, jak tetralina, albo zastosowane jako środ-

2

ki kondensujące kwasy, jak kwas siarkowy albo fosforowy. Jednakże reakcja może być również przeprowadzona przez stapianie; ponadto może być korzystne prowadzenie reakcji pod osłoną gazu obojętnego. Grupa ochronna X może być usunięta, na przykład za pomocą hydrolizy.

Związki o wzorze 1 można następnie przeprowadzić w tolerowane fizjologicznie sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Jako takie kwasy stosuje się np. kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas bursztynowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy albo kwas fumarowy.

Związki wyjściowe o wzorze 2 otrzymuje na drodze reakcji 2,4-dwuchloro-tieno[3,2-d]pirymidyny (patrz niemiecki opis wyłożeniowy nr 1 470 356) z odpowiednią dwuetanoloaminą i następnie działaniem aminą o wzorze 3. Jeżeli X stanowi grupę zabezpieczającą, to może ona być usunięta przez hydrolizę.

Związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne, częściowo działają na układ sercowonaczyniowy i/albo sedatywnie, w szczególności jednak wstrzymują zlepianie się trombocytów. Działanie hamujące zlepianie się trombocytów zostało oznaczone według metody K. Breddin'a, Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965). Bogatą w trombocyty ludzką plazmę krwi, po dodaniu substancji czynnej obraca (miesza) się powoli na łaźni wodnej. Na pokryte warstwą silikonową szkiełko przedmiotowe, nanosi się tak przygotowaną plazmę, przemywa,

utrwała i barwi. Stopień zlepiania się (agregacji) trombocytów oznacza się mikroskopowo. Inna metoda oznaczania hamującego działania na agregacji trombocytów pochodzi od Borna i Cross (J. Physiol. 170, 397 1964). Zlepianie się jest tu mierzone w bogatej w płytki plazmie zdrowych osób poddanych badaniu. W tym celu mierzy się fotometrycznie i rejestruje spadek optycznej gęstości zawiesiny płytek po dodaniu dwufosforanu adenozyiny (10^{-5} mola/l). Substancje czynne dodaje się każdorazowo na 10 minut przed dodaniem dwufosforanu adenozyiny. Zlepianie trombocytów mierzy się również metodą Morrisa (1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. Wien 1968, E. Deutsch, E. Gerlach, K. Moser; Georg Thieme Verlag Stuttgart). Ludzką krew z cytrynianem poddaje się w ciągu 30 sekund kontaktowi z 1 g perelek szklanych. Następnie pozostawia się krew w spokoju na godzinę, dla umożliwienia dezagregacji odwracalnych zlepień. Płytki w przetrwałej bogatej w płytki plazmie liczy się pod mikroskopem, zarówno przed, jak i po kontakcie ze szklanymi perełkami.

Według tych trzech testowych metod dobre działanie hamujące występuje już przy stężeniu około 10^{-5} mola/l, na przykład następujących substancji:

dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentyl)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-[(3-aminopropyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-[(2-aminoetylo)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-(2-amino-etyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-(3-amino-propyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-(4-amino-butyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-[(2-aminoetylo)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny, dwuchlorowodorek 2-(2-amino-propyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny.

Wynalazek bliżej wyjaśniają, nie ograniczając jego zakresu następujące przykłady:

Przykład I. Dwuchlorowodorek 2-(2-amino-etyloamino)-7-metylo-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny. 3,84 g (0,01 mola) dwuchlorowodoru 2-(2-amino-etyloamino)-4-dwuetanoloamino-7-metylo-tieno[3,2-d]pirymidyny rozpuszcza się w 50 ml stężonego kwasu siarkowego i przy zabezpieczeniu od dostępu wilgoci, pozostawia przez trzy dni w temperaturze 20°C . Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem, silnie alkalizuje 40% ługiem sodowym i ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty przemywa się wodą, osusza się nad siarczanem sodu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącony dwuchlorowodorek 2-(2-amino-etyloamino)-7-metylo-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny odsadza się, przemywa eterem i przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia: 335°C (rozkład), wydajność: 1,98 g (54% wydajności

teoretycznej). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ (366,33); obliczono: C 42,70, H 5,75, N 19,10; znaleziono: C 42,50, H 5,88, N 18,95.

W analogiczny sposób otrzymano następujące związki:

a) Dwuchlorowodorek 2-[(3-aminopropyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z dwuchlorowodoru 2-[(3-aminopropyl)-etylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia 280°C (z etanolu).

b) Dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z dwuchlorowodoru 2-[(5-aminopentyl)-etylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia: 236°C — 238°C (octan etylu/metanol 3:1).

c) Dwuchlorowodorek 2-[(6-aminoheksyl)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z dwuchlorowodoru 2-[(6-aminoheksyl)-metylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia 227°C — 228°C (z etanolu).

d) Dwuchlorowodorek 2-[(4-aminobutyl)-n-butylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z dwuchlorowodoru 2-[(4-aminobutyl)-n-butylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia 280°C (etanol/acetone).

e) Dwuchlorowodorek 2-[(2-aminoetylo)-izo-propylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny z dwuchlorowodoru 2-[(2-aminoetylo)-izopropyl-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia 278°C — 280°C (etanol).

f) 2-(2-aminoetyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodoru 2-(2-aminoetyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny (temperatura topnienia 194°C — 195°C) i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru: 282°C — 283°C (rozkład). $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ (352,30); obliczono: C 40,91, H 5,44, Cl 20,13; znaleziono: C 40,98, H 5,51, Cl 19,99.

g) 2-(2-amino-etyloamino)-6-metylo-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodoru 2-(2-amino-etyloamino)-6-metylo-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 309°C — 311°C (rozkład/metanol).

h) 2-[(2-aminoetylo)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodoru 2-[(2-aminoetylo)-metylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 275°C (rozkład) (etanol).

i) 2-(2-amino-propyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodoru 2-(2-amino-propyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 214°C — 216°C (rozkład) (etanol).

k) 2-(3-amino-propyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodorku 2-(3-amino-propyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 255—258°C (rozkład) (etanol).

l) 2-(4-amino-butyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodorku 2-(4-amino-butyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 245—247°C (rozkład) (metanol/metyloetyloketon 1:2).

m) 2-(6-amino-heksyloamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodorku 2-(6-amino-heksyloamino)-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia dwuchlorowodorku 280—282° (rozkład) (etanol/aceton 1:1).

n) 2-(2-amino-etyloamino)-4-(2-metylomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyna z dwuchlorowodorku 2-(2-amino-etyloamino)-4-[N-(2-hydroksyetylo)-2-hydroksypropyloamino]-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia chlorowodorku: 276—278°C (rozkład) (etanol).

o) Dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentylo)-metylo-amino-4-morfolino]-tieno[3,2-d]pirymidyny z 2-[(5-aminopentylo)-metyloamino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego. Temperatura topnienia: 255—257°C (etanol/aceton 1:2).

p) Dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentylo)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z 2-[(5-p-toluenosulfonoamido)-pentylo-metylo-amino]-4-dwuetanoloamino-tieno[3,2-d]pirymidyny i stężonego kwasu siarkowego oraz hydrolizę przy pomocy bromowodoru w lodowatym kwasie octowym wobec małych ilości fenolu w temperaturze 60°C. Temperatura topnienia: 255—257°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 2-aminoalkilamino-tieno[3,2-d]pirymidyn o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru albo prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, zawierającą 1—6 atomów węgla, R₂ oznacza atom wodoru, albo grupę metylową w położeniu 6- albo 7-, R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru, albo jeden z symboli R₃ albo R₄ oznacza grupę alkilową, a drugi oznacza atom wodoru i A oznacza prosty, albo rozgałęziony łańcuch alkilenowy, zawierający 2—10 atomów węgla oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru albo łatwo odszczepialną grupę zabezpieczającą, poddaje się cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej w obecności kwaśnych środków kondensujących i ewentualnie następnie usuwa grupę zabezpieczającą X i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2 zawierający jako odszczepialne grupy zabezpieczające grupę acetylową, benzoylową albo p-toluenosulfonylową.

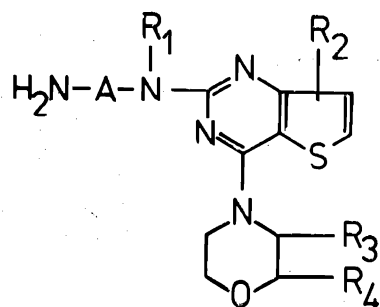
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 1 odszczepia się grupę zabezpieczającą X, jak grupy acetylowej przez hydrolizę wobec kwasów albo zasad.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki kondensacyjne stosuje się kwasy, bezwodne sole metali albo wymieniacze kationów.

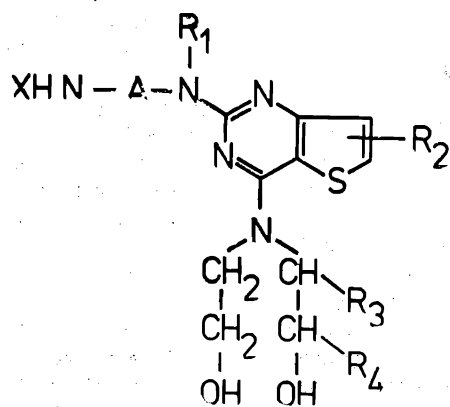
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w zakresie temperatur 0—175°C.

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

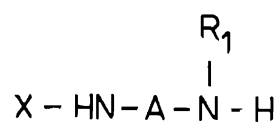
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy użyciu łatwo lotnego reagentu, prowadzi się reakcję w naczyniu zamkniętym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3