



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.08.1969 (P. 139526)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1976

MKP C07d 57/18

Int. Cl.² C07D

249/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych s-triazolo- (1,5-a) — pirymidyn

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyn o właściwościach zapobiegawczych skurczowi oskrzeli a tym samym nadających się do leczenia chorób połączonych ze skurczem lub zwężeniem umiśnienia oskrzelowego, np. w astmie lub zapaleniu oskrzeli. Nowe związki powodują również zmniejszenie tkanki tłuszczowej i dzięki temu są cenne dla leczenia otyłości. Niektóre nowe pochodne triazolopirymidyny wykazują również działanie uspokajające i zmniejszają łaknienie, są zatem szczególnie użyteczne przy leczeniu otyłości i stanach, w których pożądane jest zmniejszenie apetytu i/lub zmniejszenie wagi ciała. Ponadto nowe pochodne triazolopirymidyny mają właściwości przeciwalergiczne.

Wynalazek dotyczy nowych pochodnych s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny mających budowę pierścienia i numerację pozycji o ogólnym wzorze 1.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyn o ogólnym wzorze 2; w którym R¹⁰ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik fenylalkilowy albo chlorowcofenylalkilowy, o nie więcej niż 10 atomach węgla, R² oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru albo chlorowca, lub rodnik alkilowy albo hydroksyalkilowy o 1—10 atomach węgla, jeden z symboli X lub Y oznacza

2

atom tlenu lub atom siarki, a pozostały z symboli X lub Y oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym jeśli X oznacza atom tlenu lub siarki, to pierścień ma podwójne wiązania pomiędzy atomami węgla w pozycji 6 i 7, a jeśli Y oznacza atom tlenu lub siarki, to pierścień ma podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla w pozycji 5 i 6.

Korzystnym rodnikiem alkilowym oznaczonym symbolem R¹⁰ jest rodnik o 1—4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub n-butyłowy, a rodnikiem fenylalkilowym lub chlorowcofenylalkilowym oznaczonym symbolem R¹⁰ jest rodnik o 7—10 atomach węgla, np. rodnik benzylowy lub p-chlorobenzylowy.

Korzystnym rodnikiem alkilowym oznaczonym symbolem R² jest rodnik o 1—4 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy lub II-rzęd. butylowy, a rodnikiem alkenylowym lub cykloalkilowym oznaczonym symbolem R² jest np. rodnik alilowy lub cyklopropylowy.

Korzystnym atomem chlorowca oznaczonym symbolem R³ jest atom chloru lub bromu, a rodnikiem alkilowym lub hydroksyalkilowym oznaczonym symbolem R³ jest rodnik o 1—6 atomach węgla, np. rodnik metylowy, n-propylowy, n-butyłowy lub β-hydroksyetyłowy.

Korzystnym rodnikiem alkilowym oznaczonym symbolem X lub Y jest np. rodnik metylowy.

Korzystną grupą pochodnych triazolopirymidyny według wynalazku stanowią związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^{10} oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, lub rodnik benzylowy albo chlorobenzylowy, R^3 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, lub rodnik allylowy albo cyklopentylowy, R^5 oznacza atom wodoru, lub rodnik alkilowy albo hydroksyalkilowy o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki, a Y oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy i pierścień zawiera podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla w pozycji 6 i 7. W grupie tych związków szczególnie korzystnymi są związki o wzorze 2, w którym R^3 oznacza rodnik n-propylowy, R^5 oznacza rodnik metylowy, X oznacza atom tlenu a Y oznacza atom wodoru.

Nowe pochodne pirymidyny według wynalazku wytwarza się przez hydrolizę pochodnej triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 3, w którym R^{10} , R^2 , R^3 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a R^{11} oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla.

Hydrolizę prowadzi się korzystnie w środowisku alkalicznym, np. w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenku sodu, ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu.

Związek wyjściowy o ogólnym wzorze 3, w którym R^{10} oznacza atom wodoru, otrzymuje się przez poddanie reakcji odpowiedniej pochodnej triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 1, zawierającej rodnik karbazoilowy w pozycji 2, z kwasem azotawym z wytworzeniem azydki, a następnie reakcją otrzymanego związku z alkoholem o ogólnym wzorze $R^{11}OH$.

Pochodną triazolopirymidyny zawierającą rodnik karbazoilowy w pozycji 2 otrzymuje się przez kondensację w środowisku zasadowym 3-amino-5-hydroksymetylo-1,2,4-triazolu z nienasyconym estrem o ogólnym wzorze 4, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, Me oznacza rodnik CH_3 , a R^3 ma wyżej podane znaczenie i alkilowanie otrzymanej pochodnej triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a w pozycji 2 występuje rodnik hydroksymetylowy, halogenkiem alkilu o ogólnym wzorze $R^2 - Hal$, w którym R^2 oznacza rodnik alkilowy, a Hal oznacza atom chlorowca, a następnie utlenienie produktu reakcji do pochodnej triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 2, w którym w pozycji 2 występuje rodnik karboksylowy. Wytworzony produkt estryfikuje się i otrzymany ester zadaje hydrazyną, tworząc pochodną 2-karbazoilową.

Jako pochodne triazolopirymidyny wytwarzane sposobem według wynalazku i opisane w załączonych przykładach, wykazujące wyjątkowo dużą aktywność w przeciwdziałaniu skurczom oskrzelowym, wymienia się:

Pochodne 5-keto-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny: 2-amino-6-metylo-4-n-propylową, 6-metylo-4-n-propylo-2-n-propyloaminową, 2-amino-6-metylo-4-n-butyloową, 2-amino-6-metylo-4-allyloową, 2-amino-7-metylo-4-n-propylową, 2-izopropylamino-6-metylo-4-n-propylową, 2-amino-4,6-dwu-n-propylową, 2-amino-6-metylo-4-II-rzęd. butylową,

2-amino-6-metylo-4-cyklopentylową, 2-amino-6-n-butylo-4-n-propylową;

pochodne 7-keto-4,7-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny: 2-n-propyloamino-6-metylo-4-n-propylową, 2-amino-4,6-dwu-n-propylową i 2-amino-6-metylo-4-n-propylo-5-tio-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę.

Ze związków wykazujących dużą aktywność zmniejszania zawartości tkanek tłuszczowych wymienia się: 2-amino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę, 2-n-propyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę.

Związkami odznaczającymi się szczególną użytecznością zmniejszania łaknienia są: 2-amino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyna, 2-benzylamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyna i 2-amino-4,6-dwu-n-propylo-5-keto-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyna.

Wynalazek objaśniają, lecz nie ograniczają, następujące przykłady.

Przykład I. Mieszaninę 3 g 2-N-etoksykarbonylo-N-p-chlorobenzylamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny i 1,0 g wodorotlenku sodowego w 100 ml metanolu pozostawia się w temperaturze otoczenia w ciągu 50 godzin, po czym roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z 150 ml eteru i 80 ml wody, warstwę eterową oddziela, przemywa 50 ml wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje do suchości. Po krystalizacji pozostałości z cykloheksanu otrzymuje się 2-p-chlorobenzylamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 109—110°C.

Przykład II. Mieszaninę 5 g 2-N-etoksykarbonylo-N-metyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny i 1 g wodorotlenku sodowego w 50 ml metanolu pozostawia się w ciągu 18 godzin w temperaturze otoczenia, po czym roztwór zatęża do $\frac{1}{3}$ objętości przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 50 ml wody. Otrzymaną zawiesinę poddaje się ekstrakcji 3 porcjami po 100 ml chloroformu po czym połączone roztwory chloroformowe suszy się i odparowuje. Po dwukrotnej krystalizacji stałej pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 2-metyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 162—164°C.

Przykład III. Mieszaninę 2,7 g 2-etoksykarbonyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny i 0,8 g wodorotlenku sodowego w 100 ml metanolu pozostawia się w temperaturze otoczenia w ciągu 48 godzin, po czym roztwór zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z 100 ml chloroformu i 50 ml wody, warstwę chloroformową oddziela, przemywa 25 ml wody, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 2-amino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodo-

ro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 164—165°C.

2-etoksykarbonyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuhydroksy-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę, użytą jako związek wyjściowy, otrzymuje się w sposób następujący: 3-amino-5-hydroksymetylo-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 188—190°C, otrzymany w sposób podany przez Allena i inn. w J.Org.Chem. 24, 723 (1959), kondensuje się w ciągu 2 godzin z β -metoksy- α -metyloakrylanem metylu przez ogrzewanie w temperaturze 80°C w etanolu zawierającym etanolan sodu. Po zakwaszeniu wyodrębnia się 2-hydroksymetylo-6-metylo-5-keto-4,5-dwuhydroksy-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 261°C.

Postępując jak w przykładzie I, roztwór 1,3 g 2-hydroksymetylo-6-metylo-5-keto-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny w dwumetyloformamidzie alkiluje się 3 ml 1-bromopropanu w obecności 0,4 g wodorunku sodu w postaci 50% dyspersji w oleju. Otrzymuje się 2-hydroksymetylo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 154—156°C.

Do roztworu 1,94 g 2-hydroksymetylo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny w 100 ml acetonu mieszając wkrapla się 5 ml roztworu przygotowanego przez rozpuszczenie 26,72 g trójklenku chromu w 25 ml stężonego kwasu siarkowego i rozcieńczenie 100 ml wody. Otrzymaną zawiesinę miesza się nadal w ciągu 20 minut, po czym odparowuje się aceton w temperaturze otoczenia, pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 20 ml wody i otrzymaną zawiesinę odsacza, następnie osad przemywa 20 ml wody i acetonem. Po krystalizacji z wody otrzymuje się 2-karboksy-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 223—224°C.

Wyjściową pochodną 2-metoksykarbonylową otrzymuje się w następujący sposób:

Roztwór 6 g 2-karboksy-6-metylo-5-keto-4-n-pro-

pylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny w 10 ml metanolu i 50 ml chloroformu zadaje się w małym nadmiarze roztworem dwuazometanu w eterze. Po odparowaniu substancji lotnych otrzymuje się 2-metoksykarbonylo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 196—197°C.

Roztwór 1,5 g 2-metoksykarbonylo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,6-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny i 1,0 ml wodzianu hydrazyny w 50 ml etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, następnie chłodzi. Wytrącony osad krystaliczny stanowi 2-karbazoilo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 211—212°C.

Do roztworu 50 mg 2-karbazoilo-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyny w 1 ml etanolu, 1 ml wody i 0,2 ml 2N kwasu solnego, mieszając dodaje się w temperaturze 0°C 14 mg azotynu sodu. Po upływie 15 minut dodaje się 3 ml chloroformu i 3 ml wody, po czym roztwór chloroformowy oddziela, przemywa 2 ml wody i suszy siarczanem magnezu. Do otrzymanego roztworu chloroformowego dodaje się 10 ml etanolu i ogrzewa bez chłodnicy w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, utrzymując stałą objętość mieszaniny przez uzupełnianie w sposób ciągły etanolu, po czym mieszaninę poremakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z cykloheksanu, otrzymując 2-etoksykarbonyloamino-6-metylo-5-keto-4-n-propylo-4,5-dwuwodoro-s-triazolo-[1,5-a]-pirymidynę o temperaturze topnienia 173°C.

Przykład IV. Stosując ogólne metody opisane w przykładzie I—III, poddaje się hydrolizie pochodną triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 5, w którym Et oznacza rodnik C_2H_5 i otrzymuje związki o ogólnym wzorze 2, których to wzorów znaczenie symboli R^{10} , R^2 , R^3 , X i Y oraz temperatury topnienia otrzymanych związków podano w tablicy.

Tablica

R^{10}	R^2	R^3	X	Y	m.p.°C
$C_6H_5CH_2$	n- C_3H_7	CH_3	O	H	102—105
$C_6H_5CH_2$	n- C_3H_7	CH_3	H	O	—
n- C_3H_7	n- C_3H_7	CH_3	O	H	127—128
n- C_3H_7	n- C_3H_7	CH_3	H	O	152—154
izo- C_3H_7	n- C_3H_7	CH_3	O	H	104—106
H	CH_3	CH_3	O	H	230—232
H	n- C_4H_9	CH_3	O	H	140—142
H	Allyl	CH_3	O	H	208—210
H	n- C_3H_7	H	O	CH_3	161—162
H	n- C_3H_7	n- C_3H_7	O	H	112—113
H	n- C_3H_7	n- C_3H_7	H	O	206—208
C_2H_5	C_2H_5	CH_3	O	H	144—145
C_2H_5	C_2H_5	H	CH_3	O	250—252
H	n- C_3H_7	H	O	H	158—160
H	n- C_3H_7	n- C_4H_9	O	H	106—107
H	n- C_3H_7	CH_3	S	H	182—184
H	n- C_3H_7	Br	O	H	194—195
H	izo- C_3H_7	CH_3	O	H	170—174

R ¹⁰	R ²	R ³	X	Y	m.p. °C
H	II-rzęd. C ₄ H ₉	CH ₃	O	H	108—109
H	cyklopentyl	CH ₃	O	H	162—166
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	O	H	82—83
H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	O	H	206—207
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	O	153—154
H	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ CH	O	H	143—146

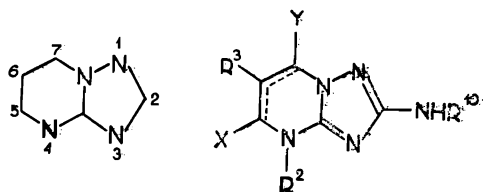
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych s-triazolo-[1,5-a]-pirymidyn o ogólnym wzorze 2, w którym R¹⁰ 15 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik fenyloalkilowy albo chlorowcofenyloalkilowy, o nie więcej niż 10 atomach węgla, R² oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o nie więcej niż 4 20 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru albo chlorowca lub rodnik alkilowy albo hydroksyalkilowy o 1—10 atomach węgla, jeden z symboli X lub Y oznacza 25 atom tlenu lub atom siarki, a pozostały z symboli X lub Y oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym jeśli X oznacza

atom tlenu lub siarki, to pierścień ma podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla w pozycji 6 i 7, a jeśli Y oznacza atom tlenu lub siarki, to pierścień ma podwójne wiązanie pomiędzy atomami węgla w pozycji 5 i 6, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie pochodną triazolopirymidyny o ogólnym wzorze 3, w którym R¹⁰, R², R³, X i Y mają 30 wyżej podane znaczenie, a R¹¹ oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla.

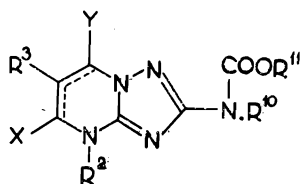
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces hydrolizy prowadzi się w środowisku alkalicznym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 35 środowisko alkaliczne wytwarza się przy użyciu wodorotlenku metalu alkalicznego.

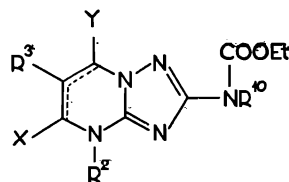


WZÓR 1

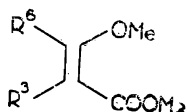
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 5



WZÓR 4