



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

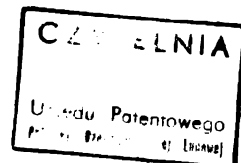
Int. Cl.⁴ C07D 239/47

Zgłoszono: 85 05 30 (P. 253746)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 87 02 23

Opis patentowy opublikowano: 89 02 28



Twórcy wynalazku: Anna Długosz, Zdzisław Machoń

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

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-pyrimidynokarboksylowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-pyrimidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę p-chlorofenyłową, p-etoksyfenyłową lub cykloheksyłową. Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest półproduktem do wytwarzania związków wykazujących działanie biologiczne.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych amidów kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-pyrimidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę p-chlorofenyłową lub cykloheksyłową lub p-etoksyfenyłową, polega na tym, że amidy kwasu 2-hydroksy-4-merkapto-6-metylo-5-pyrimidynokarboksylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się z etanoloaminą w bezwodnej pirydynie.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku ogrzewany z chlorkiem tionylu w chloroformie prowadzi do otrzymania amidów kwasu 2-hydroksy-4- β -chloroetyloamino-6-metylo-5-pyrimidyno-karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza resztę p-chlorofenyłową, p-etoksyfenyłową lub cykloheksyłową, które następnie ogrzewane w tetrahydrofuranie lub pirydynie dają nowe chlorowodorki kwasu 1-H-7-metylo-5-okso-2,3-dihydroimidazo (1,2-c) pirymidyno-8-karboksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Związki finalne wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Związek o wzorze 4, w którym R jest resztą cykloheksyłową badany był w szeregu testach na ośrodkowy układ nerwowy i aktywność przeciwbólową na myszach. Oznaczona toksyczność dootrzewnowa i doustna wynosiła odpowiednio 865 i 1294 mg/kg. W teście na działanie przeciwserotoninowe wykazywał aktywność jak imipramina, w teście na antagonizm z rezerpiną wykazał 60% działania imipraminy, a w teście na działanie przeciwaagresyjne znosił agresję u 80% myszy. W teście gorącej płytki i w teście czołgania wykazał statystycznie istotne działanie przeciwbólowe, porównywalne z petydyną, podawany w dawce 0,1LD₅₀.

Związki o wzorze 4, w których R jest resztą p-chlorofenyłową i p-etoksyfenyłową badano na aktywność przeciwzapalną na modelu ostrego stanu zapalnego u szczura w teście karageninowym.

Preparaty podawano dożołądkowo w dawce 100 mg/kg w zawiesinach w 5% roztworze gumy arabskiej. Jako lek standardowy zastosowano aspirynę w dawce 75 mg/kg. Związek o wzorze 4, gdzie R jest resztą p-chlorofenylową w czasie czterogodzinnej obserwacji hamował obrzęk w 52,2–56,7%, a związek o wzorze 4, gdzie R jest resztą p-etoksyfenylową hamował obrzęk w 38,5–43%. Wzorcowa aspiryna hamowała obrzęk w 64,2–69,5%.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w trzech przykładach wykonania.

Przykład I. 2 g p-chlorofenyloamidu kwasu 2-hydroksy-4-merkaptto-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego i 2,1 g etanoloaminy ogrzewa się w 15 ml suchej pirydyny przez 4 godziny w temperaturze wrzenia. Odsącza się na gorąco 1,2 g p-chlorofenyloamidu kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego. Związek ma temperaturę topnienia 338 K i otrzymuje się go z wydajnością równą 52% wydajności teoretycznej.

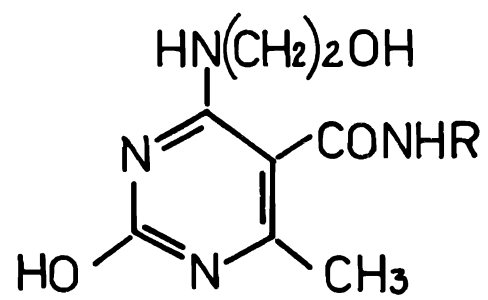
Przykład II. 10 g p-etoksyfenyloamidu kwasu 2-hydroksy-6-metylo-4-merkaptto-5-piry-midynokarboksyłowego i 10 g etanoloaminy ogrzewa się w 100 ml pirydyny przez 6 godzin w temperaturze wrzenia. Odsącza się na gorąco 6 g p-etoksyfenyloamidu kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego. Związek ma temperaturę topnienia 338–340 K i jest otrzymywany z wydajnością równą 55% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 2,6 g cykloheksyloamidu kwasu 2-hydroksy-4-merkaptto-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego ogrzewa się z 3 g etanoloaminy w 26 ml suchej pirydyny przez 6 godzin. Mieszaninę przesącza się i pozostawia do krystalizacji. Odsącza się 2,5 g cykloheksyloamidu kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego. Związek ma temperaturę topnienia 504–506 K i jest otrzymywany z wydajnością 68% wydajności teoretycznej.

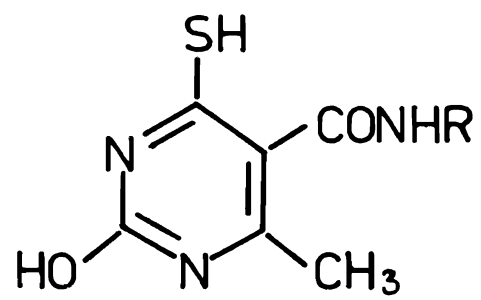
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu 2-hydroksy-4- β -hydroksyetyloamino-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę p-chlorofenylową, p-etoksyfenylową lub cykloheksylową, **znamienny tym**, że amidy kwasu 2-hydroksy-4-merkaptto-6-metylo-5-piry-midynokarboksyłowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się z etanoloaminą w bezwodnej pirydynie.

144111

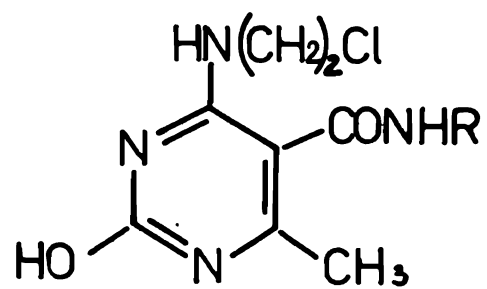


WZOR 1

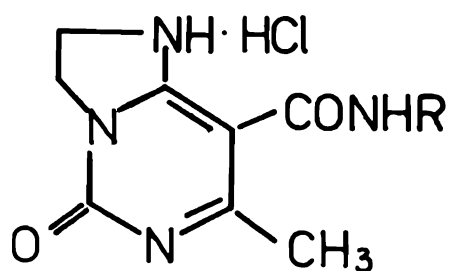


WZOR 2

144111



WZOR 3



WZOR 4