



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 161373

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 475/08

(83)

(21) Patentsøknad nr. 854965
(22) Inngivelsesdag 11.12.85
(24) Løpedag 11.12.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver DR. KARL THOMAE GMBH,
Birkendorfer Strasse 65,
D-7950 Biberach/Riss, BRD.

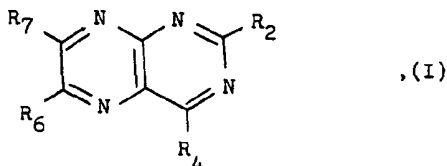
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 13.06.86
(44) Utlegningsdag 02.05.89
(72) Oppfinner JOSEF ROCH, Biberach,
ARMIN HECKEL, Biberach, JOSEF NICKL,
Biberach, ERICH MÜLLER, Biberach,
BERTHOLD NARR, Biberach, RAINER
ZIMMERMANN, Mittelbiberach, JOHANNES
WEISENBERGER, Biberach, BRD.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 12.12.84, DE, nr. P 34 45 298.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING
AV TERAPEUTISK AKTIVE PTERIDIN-DERIVATER.

(57) Sammendrag Nye pteridiner med den generelle formel



hvor

R₂ betyr en piperazino- eller N-formyl-piperazinogruppe,
R₄ betyr en dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-alkyl-fenyl-
alkylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfo-
lino-, 1-oksydotiomorfolino-, tiazolidino- eller 1-oksydotia-
zolidinogruppe,
R₆ betyr et hydrogenatom, en alkyl- eller fenylgruppe, og
R₇ betyr en alkylamino-, dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-
alkyl-fenylalkylamino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-,
1-oksydotiomorfolino- eller piperazinogruppe,
idet i restene R₄, R₆ og R₇ kan hver alkylidel inneholde 1 til 3
karbonatomer og samtidig kan en eller begge alkylgruppene med 2
eller 3 karbonatomer i restene R₄ og R₇ være substituert i 2-
eller 3-stilling med en hydroksygruppe, og deres syreaddisjons-
salter.

Når R₂ betyr en N-formyl-piperazinogruppe, representerer de
verdifulle mellomprodukter for fremstilling av pteridinene med
den generelle formel I hvor R₂ betyr en piperazinogruppe, som
oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig aaaanti-
trombotiske, metastasehemmende egenskaper og har en hemmende
virkning på tumorvekst.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

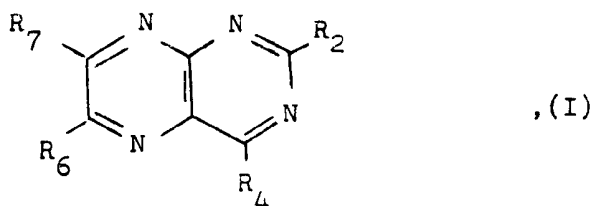
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

161373

1

I US-A-2 940 972 beskrives substituerte pteridiner som oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, nemlig koronarutvidende, sedative, antipyretiske og analgetiske virkninger.

Det er nu funnet at de nye pteridiner med den generelle formel



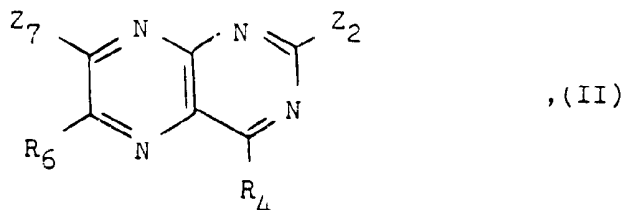
og deres syreaddisjonssalter oppviser verdifulle egenskaper, særlig antitrombotiske og metastase-hemmende egenskaper og en hemmende virkning på tumorvekst.

I den ovenstående generelle formel I betyr

R₂ en piperazinogruppe, R₄ en dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-alkyl-fenylalkylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oksydotiomorfolino-, tiazolidino- eller 1-oksydotiazolidinogruppe, R₆ et hydrogenatom, en alkyl- eller fenylgruppe, og R₇ en dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-alkyl-fenylalkylamino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oksydotiomorfolino- eller piperazinogruppe, hvor i de ovennevnte rester R₄, R₆ og R₇ hver alkylidel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, og samtidig kan en av eller begge alkylgrupper med 2 eller 3 karbonatomer i restene R₄ og R₇ være substituert i 2- eller 3-stilling med en hydroksygruppe.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles de nye forbindelser ved følgende fremgangsmåter:

a) omsetning av en forbindelse med den generelle formel



hvor

161373

2

hvor

R_4 og R_6 er som innledningsvis angitt,
en av restene Z_2 eller Z_7 betyr en nukleofil utskiftbar gruppe
såsom et halogenatom, for eksempel et klor- eller bromatom,
og

den annen av restene Z_2 eller Z_7 har de for R_2 eller R_7 inn-
ledningsvis angitte betydninger eller, hvis det fremstilles en
forbindelse med den generelle formel I hvor restene R_2 og R_7 har
samme betydning, også en nukleofil utskiftbar gruppe såsom et
halogenatom, for eksempel et klor- eller bromatom, med et amin
med den generelle formel



hvor

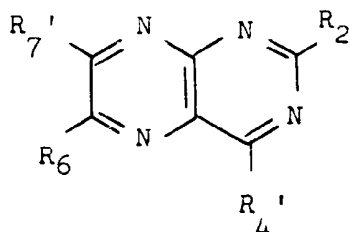
X har de for R_2 eller R_7 innledningsvis angitte betydninger eller
er en med en hydrolyttisk avspaltbar beskyttelsesrest beskyttet
piperazinogruppe, og påfølgende avspaltning av en eventuelt
anvendt beskyttelsesrest.

Omsetningen utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel
såsom tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, dimetylsulfoksyd
eller dimetylglykoleter, ved temperaturer mellom 0 og 150°C, for-
trinnsvis ved temperaturer mellom romtemperatur og det anvendte
oppløsningsmiddels koketemperatur, eller i smelte. Det kan her
være fordelaktig å anvende et syrebindende middel såsom natrium-
karbonat, trietylamin eller pyridin.

Avspaltningen av en anvendt beskyttelsesrest foretaes enten
hydrolyttisk i nærvær av en syre såsom saltsyre eller svovelsyre,
eller en base såsom natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd,
fortrinnsvis i et vandig oppløsningsmiddel såsom etanol/vann,
etanol/vann eller dioksan/vann, ved temperaturer opp til det
anvendte oppløsningsmiddels koketemperatur. Avspaltningen av
en anvendt beskyttelsesrest kan også skje samtidig med omset-
ningen under anvendelse av et overskudd av det anvendte amin
med den generelle formel III.

b) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel
I hvor R_4 betyr en 1-oksyditiomorfolino- eller 1-oksido-
tiazolidinogruppe og/eller R_7 en 1-oksyditiomorfolinogruppe:

Oksydasjon av en forbindelse med den generelle formel



, (IV)

hvor

R₂ og R₆ er som innledningsvis angitt,

R_{4'} og R_{7'} har de for R₄ resp. R₇ innledningsvis angitte betydninger, idet minst en av restene R_{4'} eller R_{7'} må bety en tiorfolinogruppe eller R_{4'} også en tiazolidinogruppe.

Oksydasjonen foretaes fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddel-blanding, for eksempel i vann, vann/-pyridin, aceton, iseddik, metylenklorid, dioksan, fortynnet svovelsyre eller trifluoreddiksyre, alt efter det anvendte oksydasjonsmiddel hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C.

Oksydasjonen foretaes fortrinnsvis med en ekvivalent av det anvendte oksydasjonsmiddel, for eksempel med hydrogenperoksyd i iseddik, trifluoreddiksyre eller maursyre ved 0 til 20°C eller i aceton ved 0 til 60°C, med en persyre såsom permaursyre i iseddik eller trifluoreddiksyre ved 0 til 50°C eller med m-klorperbenzoesyre i metylenklorid eller kloroform ved 0 til 60°C, med natriummetaperjodat i dioksan eller etanol ved 80 til 100°C, ved brom i iseddik eller vandig eddiksyre, med N-bromsuksinimid i etanol, med jodbenzodiklorid i vandig pyridin ved 0 til 50°C, med salpetersyre i iseddik ved 0 til 20°C, og med kromsyre i iseddik eller i aceton ved 0 til 20°C.

De nye forbindelser kan overføres til sine syreaddisjonsalter, særlig sine fysiologisk forlikelige salter med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer kommer for eksempel i betraktning saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre, ravsyre, maleinsyre eller fumarsyre.

De som utgangsstoff anvendte forbindelser med de generelle formler II til IV er for størstedelen kjent eller de kan fremstilles ved de i US-A-2 940 972 beskrevne metoder (se eksemplene A til D).

161373

4

Som nevnt innledningsvis oppviser de nye forbindelser med den generelle formel I og deres syreaddisjonssalter, særlig deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer, verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig antitrombotiske og metastasehemmende virkninger og en hemmende virkning på fosfodiesterase og på tumorvekst.

Som eksempler ble forbindelsene

A = 4,7-dimorfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin,

B = 4-morfolino-7-(1-oksydotiomorfolino)-2-piperazino-6-fenyl-pteridin,

C = 7-benzylamino-6-fenyl-2-piperazino-4-tiomorfolino-pteridin,

D = 7-dimetylamino-6-fenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin
og

E = 7-benzylamino-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-2-piperazino-pteridin

undersøkt med hensyn til sin hemmende virkning på fosfodiesterase (PDE) fra tumorceller og fra human trombocytter in vitro i henhold til den av Pösch et al beskrevne metode (se Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 268, 272-291 (1971)) som følger:

a) Enzymutvinning:

Fosfodiesterasen ble utvunnet fra B16 melanomvev av mus ved sentrifugering av vevhomogenatet ved 5000 g (15 minutter, 4°C). Homogenisering av vevet ble foretatt ved gjentatt frysing/tining og homogenisering i henhold til Potter-Elvehjem resp. ved ultralyd. Væsken på toppen av homogenatet, inneholdende PDE, ble porsjonert og dypfrosset ved -25°C.

Utvinningen av fosfodiesterasen fra human trombocytter ble foretatt på samme måte.

b) Bestemmelse av PDE-hemningen (PDE-assay):

Bestemmelse av PDE-hemningen ved hjelp av prøveforbindelsene ble foretatt med 1 µmol/l ³H-cAMP som substrat. PDE-hemningen ble foretatt ved måling av avbygningen av et anvendt substrat ³H-cAMP til ³H-AMP sammenlignet med kontroller uten prøveforbindelse.

Det dannede ³H-AMP ble fraskilt fra gjenværende ³H-cAMP ved hjelp av en sinkulfat-bariumhydroksyd-felning.

161373

5

Beregning av IC_{50} som den konsentrasjon som hemmet PDE-aktiviteten med 50 %, ble foretatt ved hjelp av lineær regresjonsanalyse.

Forbindelse	PDE-hemning (IC_{50} i $\mu\text{mol/l}$)	
	Trombocytter	B16-tumorceller
A	0,54	4,3
B	2,2	3,1
C	0,5	0,096
D	3,6	0,78
E	3,7	8,3

Akutt toksisitet

Den orienterende akutte toksisitet av prøveforbindelsene ble bestemt orienterende på grupper på hver 10 mus etter oral administrering av enkelt dose (observasjonstid: 14 dager):

Forbindelse	Orienterende akutt toksisitet
A	> 250 mg (0 av 5 dyr døde)
C	> 250 mg (0 av 5 dyr døde)
D	> 250 mg (0 av 5 dyr døde)
E	> 250 mg (0 av 5 dyr døde)

De ifølge oppfinnelsen fremstilte nye forbindelse med den generelle formel I hvor R_2 betyr en piperazinogruppe, og deres fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter egner seg på grunn

161373

6

av sine ovennevnte farmakologiske egenskaper til forebyggelse av trombo-emboliske lidelser såsom koronarinfarkt, cerebralinfarkt, såkalt forbigående ischæmisk anfall, Amaurosis fugax, til forebyggelse av arteriosklerose, til metastaseforebyggelse og til hemning av tumorvekst.

Den dosering som er nødvendig for å oppnå en passende virkning, utgjør hensiktsmessig 2 til 4 ganger daglig 0,1 til 4 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis 0,2 til 3 mg/kg kroppsvekt. For dette formål kan de nye forbindelser med den generelle formel I hvor R₂ betyr en piperazinogruppe, og deres fysiologisk for-
likelige syreadisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer, eventuelt i kombinasjon med andre virkestoffer, sammen med ett eller flere inerte vanlige bæremidler og/eller fortynningsmidler, for eksempel med maisstivelse, melkesukker, rørsukker, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, sitronsyre, vinsyre, vann, vann/etanol, vann/glycerol, vann/sorbitol, ikke-ioniske tensider såsom polyoksyetylen-fettsyrestere, vann-polyetylenglykol, propylenglykol, cetylstearylalkohol, karboksymetylcellulose eller fettholdige stoffer såsom hardt fett eller egnede blandinger derav, innarbeides i vanlige galeniske preparater såsom tabletter, dragéer, kapsler, pulvere, suspensjoner, dråper, ampuller, safter eller stikkpiller.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen ytterligere:

Eksempel A

2,7-diklor-4-morfolino-pteridin

7,03 g (0,03 mol) 2,4,7-triklor-pteridin oppløses i 100 ml kloroform og tilsettes ved 5°C en oppløsning av 3,0 g (0,03 mol) kaliumhydrogenkarbonat i 50 ml vann. Derefter tilsetter man dråpevis 2,62 g (0,03 mol) morfolin i 50 ml kloroform og omrører i 45 minutter ved romtemperatur. Derefter fraskiller man den organiske fase, tørker den over natriumsulfat og inndamper den i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 7,4 g (86 % av det teoretiske),

smeltepunkt: 187-188°C.

Analogt med eksempel A fremstilles følgende forbindelser:

2,7-diklor-4-piperidino-pteridin

Utbytte: 67 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 152-154°C (etanol)

2,7-diklor-4-benzylamino-pteridin

Utbytte: 75 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 150-152°C (metanol)

2,7-diklor-4-(1-oksydotiomorfolino)-pteridin

Utbytte: 65 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 230-235°C

2,7-diklor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-pteridin

Utbytte: 74 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 178-180°C

2,7-diklor-4-dietanolamino-pteridin

Utbytte: 71 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 173-174°C (etanol)

2,7-diklor-6-metyl-7-morfolino-pteridin

Utbytte: 73 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 230-232°C (etanol)

Eksempel B

2,7-diklor-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin

35,5 g (0,114 mol) 2,4,7-triklor-6-fenyl-pteridin oppløses i 500 ml aceton og tilsettes 11,5 g (0,13 mol) natriumhydrogenkarbonat i 120 ml vann. Derefter tilsettes en oppløsning av 11,8 g (0,114 mol) tiomorfolin, og det hele omrøres i ytterligere 45 minutter ved romtemperatur. Denne oppløsning helles i 2 liter vann, det oppnådde bunnfall oppsamles og omkrystalliseres fra etylenklorid.

Utbytte: 36 g (84 % av det teoretiske),

smeltepunkt: 225-227°C.

Analogt med eksempel B fremstilles følgende forbindelser:

2,7-diklor-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 88 % av det teoretiske,

161373

8

smeltepunkt: 222-224°C

2,7-diklor-4-morfolino-6-fenyl-pteridin

Utrbytte: 78 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 198-201°C

2,7-diklor-6-fenyl-4-piperidino-pteridin

Utrbytte: 69 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 168-170°C (etylacetat)

2,7-diklor-4-dimetylamino-6-fenyl-pteridin

Utrbytte: 77 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 236-238°C (etylenklorid)

2,7-diklor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-pteridin

Utrbytte: 76 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 162-164°C (etanol)

2,7-diklor-4-(N-benzyl-metyl-amino)-6-fenyl-pteridin

Utrbytte: 59 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 141-143°C (etanol/dioksan)

2,7-diklor-6-fenyl-4-pyrrolidino-pteridin

Utrbytte: 81 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 199-200°C (etylacetat)

2,7-diklor-6-fenyl-4-tiazolidino-pteridin

Utrbytte: 82 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 169-171°C (etylacetat)

Eksempel C

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin

Til en oppløsning av 7,6 g (0,02 mol) 2,7-diklor-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin i 100 ml dioksan setter man 5,5 g (0,048 mol) N-formyl-piperazin i 10 ml dioksan og omrører i 1 time ved 40°C. Derefter setter man reaksjonsblandingen til 600 ml vann, avsuger bunnfallet og utkoker det med etylacetat.

161373

9

Utbytte: 88 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 223-226°C.

Analogt med eksempel C fremstilles følgende forbindelser:

7-klor-4-(N-formylpiperazino)-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-
pteridin

Utbytte: 90 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 230°C (dekomponering)

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-4-morfolino-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 90 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 247°C (dekomponering)

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-piperidino-pteridin

Utbytte: 66 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 210°C-213°C (etylacetat)

7-klor-4-dimetylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 89 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 232-234°C (etylacetat)

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-
6-fenyl-pteridin

Utbytte: 86 % av det teoretiske,
smeltepunkt: sintret fra 170°C

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-benzylamino)-6-fenyl-
pteridin

Utbytte: 63 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 143-145°C (etylacetat)

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-pyrrolidino-pteridin

Utbytte: 60 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 210°C (dekomponering)

7-klor-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-tiazolidino-pteridin

161373

10

Utbytte: 82 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 180-190°C (etylacetat)

Eksempel D

2-klor-4,7-dimorfolino-pteridin

7,4 g (0,025 mol) 2,7-diklor-4-morfolino-pteridin oppløses i 150 ml metylenklorid og omrøres med 4,4 g (0,05 mol) morfolin i 15 minutter ved 40°C. Deretter lar man det hele avkjøles, tilsetter 200 ml vann, fraskiller den organiske fase, tørker over natriumsulfat og inndamper i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 57 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 253-255°C

Analogt med eksempel D fremstilles følgende forbindelser:

7-benzylamino-2-klor-4-piperidino-pteridin

Utbytte: 94 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 220-222°C (dioksan)

4-benzylamino-2-klor-7-(1-oksydotiomorfolino)-pteridin

Utbytte: 45 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 264-265°C (etanol)

7-benzylamino-2-klor-4-(1-oksydotiomorfolino)-pteridin

Utbytte: 65 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 239-240°C (dioksan/etanol)

2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetylamin)-7-morfolino-pteridin

Utbytte: 74 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 190-192°C

7-benzylamino-2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetylamin)-pteridin

Utbytte: 66 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 169-170°C

2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetylamin)-7-tiomorfolino-pteridin

Utbytte: 80 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 214-215°C

7-benzylamino-2-klor-4-dietanolamino-pteridin

Utbytte: 79 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 188-189°C (dioksan)

2-klor-4-dietanolamino-7-morfolino-pteridin

Utbytte: 74 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 197-199°C (etanol)

2-klor-6-metyl-4,7-dimorfolino-pteridin

Utbytte: 29 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 195-200°C

2-klor-6-metyl-4-morfolino-7-tiomorfolino-pteridin

Utbytte: 27 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 150-155°C

Eksempel E

7-benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin

3,2 g (7 mmol) 7-klor-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin oppvarmes med 2,2 g (21 mmol) benzylamin i 15 ml dioksan under tilbakeløpskjøling. Etter 3 timer avdrives oppløsningsmidlet i vakuum, og det oljeaktige residuum helles i 100 ml vann. Det utfelte produkt oppsamles, tørkes og kromatograferes over en kort silikagel-kolonne med eddiksyreetylester/-metanol 15:1. Derefter omkrystalliseres forbindelsen fra etylacetat.

Utbytte: 80 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 218-221°C

Analogt med eksempel E fremstilles følgende forbindelser:

2-(N-formylpiperazino)-7-(N-metyl-2'-hydroksyetylamino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin

Utbytte: 55 % av det teoretiske,

161373

12

smeltepunkt: sintrer fra 130°C (etylacetat)

2-(N-formylpiperazino)-4-morfolino-7-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 50 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 250-252°C (vann)

2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetylamo)-7-morfolino-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 80 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 165-175°C

2-(N-formylpiperazino)-7-(N-metyl-benzylamo)-4-(N-metyl-2'-hydroksy-etylamo)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 80 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 135-155°C

2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetylamo)-7-tiomorfolino-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 80 % av det teoretiske,
smeltepunkt: sintrer fra 155°C

4,7-di-(N-metyl-benzylamo)-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 50 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 50-70°C

7-dimetylamo-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-benzylamo)-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 90 % av det teoretiske,
smeltepunkt: sintrer fra 90°C

2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-benzylamo)-7-morfolino-6-fenyl-pteridin

Utbytte: 80 % av det teoretiske,
smeltepunkt: sintrer fra 40°C

Eksempel 14,7-dimorfolino-2-piperazino-pteridin

4,2 g (0,0125 mol) 2-klor-4,7-dimorfolino-pteridin oppløses i 200 ml dimetylsulfoksyd og omrøres med en oppløsning av 10,8 g (0,125 mol) vannfritt piperazin i 1 time ved romtemperatur.

Derefter tilsettes 1 liter vann, og ekstraksjon foretaes med 2 x 100 ml metylenklorid. De organiske faser tørkes over natriumsulfat og rotasjonsinndampes. Residuet vaskes med eter.

Utbytte: 85 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 257-259°C (dekomponering)

Beregnet: C 55,94 H 6,78 N 24,00

Funnet : 56,26 6,90 23,60

λ_{maks} (etanol): 380, 279, 248 nm

Eksempel 27-benzylamino-2-piperazino-4-piperidino-pteridin

5,3 g (0,015 mol) 7-benzylamino-2-klor-4-piperidino-pteridin oppløses i 250 ml kloroform og kokes med en oppløsning av 10,3 g (0,12 mol) piperazin under tilbakeløpskjøling. Etter 2 timer utristes med 200 ml vann, og den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra dioksan.

Utbytte: 79 % av det teoretiske.

smeltepunkt: 185-188°C

Beregnet: C 65,32 H 6,98 N 27,70

Funnet : 65,21 7,35 27,46

λ_{maks} (etanol): 370, 280, 242 nm

Eksempel 34-benzylamino-7-(1-oksydotiomorfolino)-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 4-benzylamino-2-klor-7-(1-oksydotiomorfolino)-pteridin og piperazin.

Utbytte: 85 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 190-192°C (metanol)

Beregnet: C 57,51 H 5,98 N 25,55 S 7,31

161373

14

Funnet : 57,35 6,12 25,29 7,24
 λ_{maks} (etanol): 375, 275, 247 nm.

Eksempel 4

7-benzylamino-4-(1-oksydotiomorfolino)-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 7-benzylamino-2-klor-4-(1-oksydotiomorfolino)-pteridin og piperazin.

Utbytte: 90 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 259-261°C (metanol)

Beregnet: C 57,52 H 5,48 N 25,55 S 7,31

Funnet : 57,46 5,84 25,60 7,66

λ_{maks} (etanol): 375, 286, 247 nm

Eksempel 5

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-morfolino-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-morfolino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 78 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 172-174°C

Beregnet: C 54,53 H 7,00 N 29,93

Funnet : 54,68 7,40 29,64

λ_{maks} (etanol): 384, 278, 247 nm

Eksempel 6

7-benzylamino-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 7-benzylamino-2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-pteridin og piperazin.

Utbytte: 70 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 220-222°C

Beregnet: C 60,84 H 6,64 N 28,41

Funnet : 61,03 6,45 28,12

λ_{maks} (etanol): 372, 277, 243 nm

Eksempel 7

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-2-piperazino-7-tiomorfolino-pteridin

161373

15

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 2-klor-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-tiomorfolino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 65 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 175-177°C

Beregnet: C 52,28 H 6,71 N 28,70 S 8,21

Funnet : 52,06 6,44 28,42 8,35

λ_{maks} (etanol): 384, 278, 247 nm

Eksempel 8

7-benzylamino-4-dietanolamino-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 7-benzylamino-2-klor-4-dietanolamino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 76 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 203-208°C

Beregnet: C 59,42 H 6,65 N 26,40

Funnet : 59,24 6,76 26,24

λ_{maks} (etanol): 372, 278, 243 nm

Eksempel 9

4-dietanolamino-7-morfolino-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 2-klor-4-dietanolamino-7-morfolino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 62 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 187-195°C

Beregnet: C 53,46 H 6,98 N 27,70

Funnet : 53,11 6,94 27,53

λ_{maks} (etanol): 382, 278, 247 nm

Eksempel 10

6-metyl-4,7-dimorfolino-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 2-klor-6-metyl-4,7-dimorfolino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 66 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 180-185°C

Beregnet: C 56,98 H 7,05 N 27,98

161373

16

Funnet : 56,78 6,78 27,70

λ_{maks} (etanol): 382, 279, 248 nm

Eksempel 11

6-metyl-4-morfolino-2-piperazino-7-tiomorfolino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 2 fra 2-klor-6-metyl-4-morfolino-7-tiomorfolino-pteridin og piperazin.

Utbytte: 58 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 185-188°C

Beregnet: C 54,77 H 6,78 N 26,90 S 7,70

Funnet : 54,99 7,05 26,69 7,93

λ_{maks} (etanol): 382, 280, 247 nm

Eksempel 12

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-(1-oksydotiomorfolino)-2-piperazino-pteridin

2,92 g 4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-tiomorfolino-2-piperazino-pteridin oppløses i 50 ml metylenklorid og omrøres med en oppløsning av 1,72 g m-klorperbenzoesyre i 2 timer ved romtemperatur. Derefter rotasjonsinndampes, og residuet vaskes med eter. Residuet oppløses i litt vann, gjøres alkalisk med 2 N natronlut og ekstraheres derefter med metylenklorid. De organiske faser tørkes og rotasjonsinndampes.

Utbytte: 1,1 g (36 % av det teoretiske),

smeltepunkt: 223-226°C

Beregnet: C 50,23 H 6,45 S 7,88

Funnet : 49,93 6,42 8,03

λ_{maks} (etanol): 386, 278, 245 nm

Eksempel 13

7-benzylamino-6-fenyl-2-piperazino-4-tiomorfolino-pteridin

1,58 g (3 mmol) 7-benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin oppvarmes med 15 ml 10 %ig saltsyre i 30 minutter under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling setter man vandig kaliumkarbonat-oppløsning til oppløsningen og ekstra-

herer produktet med kloroform. Den organiske fase inndampes i vakuum, og produktet kromatograferes over en silikagel-kolonne ved metanol/konsentrert ammoniakk 80:1.

Utbytte: 0,8 g (54 % av det teoretiske),

smeltepunkt: 115-130°C

Beregnet: C 65,03 H 6,05 N 22,47

Funnet : 65,20 6,22 22,07

λ_{maks} (etanol): 386, 292, 248 nm

Eksempel 14

7-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-2-piperazino-4-tio-morfolino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-7-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-4-tiomorfolino-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 52 % av det teoretiske,

smeltepunkt: sintrer fra 70°C

Beregnet: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Funnet : 59,44 6,22 23,85

λ_{maks} (etanol): 400, 297, 258 nm

Eksempel 15

4-morfolino-7-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-4-morfolino-7-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 43 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 196-199°C

Beregnet: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

Funnet : 57,93 6,31 22,72 6,44

λ_{maks} (etanol): 400, 295, 258 nm

Eksempel 16

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-morfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-morfolino-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 31 % av det teoretiske,

161373

18

smeltepunkt: sintrer fra 90°C
Beregnet: C 61,30 H 6,71 N 24,87
Funnet : 61,52 6,73 24,75
 λ_{maks} (etanol): 398, 296, 258 nm

Eksempel 17

7-(N-metyl-benzylamino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-7-(N-metyl-benzyl-amino)-4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 19 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 80-110°C
Beregnet: C 66,91 H 6,66 N 23,13
Funnet : 66,80 6,58 22,70
 λ_{maks} (etanol): 395, 294, 258 nm

Eksempel 18

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-6-fenyl-2-piperazino-7-tio-morfolino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-2'-hydroksy-etyl-amino)-6-fenyl-7-tiomorfolino-pteridin analogt med eksempel 13.

Utbytte: 13 % av det teoretiske,
smeltepunkt: 100-140°C
Beregnet: C 59,20 H 6,48 N 24,02
Funnet : 59,66 6,45 23,74
 λ_{maks} (etanol): 398, 296, 258 nm

Eksempel 19

4,7-bis-(N-metyl-benzylamino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-4,7-bis-(N-metylbenzyl-amino)-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 13.

Utbytte: 56 % av det teoretiske,

161373

19

smeltepunkt: harpiksaktig produkt

Beregnet: C 72,47 H 6,46 N 21,12

Funnet : 72,60 6,62 20,90

λ_{maks} (etanol): 398, 294, 258 nm

Eksempel 20

7-dimetylamino-4-(N-metyl-benzylamino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-7-dimetylamino-4-(N-metyl-benzylamino)-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 69 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 129-132°C (etylacetat)

Beregnet: C 68,69 H 6,65 N 24,65

Funnet : 68,84 6,81 24,37

λ_{maks} (etanol): 396, 294, 258 nm

Eksempel 21

4-(N-metyl-benzylamino)-7-morfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-4-(N-metyl-benzylamino)-7-morfolino-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 60 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 70-100°C

Beregnet: C 67,71 H 6,50 N 22,57

Funnet : 67,96 6,49 22,55

λ_{maks} (etanol): 396, 294, 258 nm

Eksempel 22

7-dimetylamino-6-fenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-7-dimetylamino-6-fenyl-4-pyrrolidino-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 30 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 125-130°C

Beregnet: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Funnet : 59,44 6,71 23,65

161373

20

λ_{maks} (etanol): 394, 294, 257 nm

Eksempel 23

7-morfolino-6-fenyl-2-piperazino-4-tiazolidino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-7-morfolino-6-fenyl-4-tiazolidino-pteridin analogt med eksempel 14.

Utbytte: 56 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 120-150°C

Beregnet: C 59,46 H 6,07 N 24,12 S 6,90

Funnet : 59,13 6,13 24,36 6,68

λ_{maks} (etanol): 396, 294, 258 nm

Eksempel 24

7-morfolino-4-(1-oksydotiazolidino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

0,93 g (2 mmol) 7-morfolino-6-fenyl-2-piperazino-4-tiazolidino-pteridin oppløses i 15 ml dioksan og oppvarmes med 0,86 g natriummetaperjodat i 5 ml vann i 1,5 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter foretaes rotasjonsinndampning, residuet opp-
taes med kloroform og kromatograferes over en silikagel-kolonne med etanol/ammoniakk 25:1.

Utbytte: 31 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 190-250°C

Beregnet: C 57,49 H 5,87 S 6,67

Funnet : 57,24 6,10 7,15

λ_{maks} (etanol): 394, 290, 258 nm

Eksempel 25

4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt analogt med eksempel 25 fra 4-(N-metyl-2'-hydroksyetyl-amino)-7-tiomorfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin.

Utbytte: 58 % av det teoretiske,

smeltepunkt: sintrer fra 110°C

Beregnet: C 57,25 H 6,27 S 6,64

Funnet : 57,45 6,59 6,96

λ_{maks} (etanol): 396, 296, 255 nm

Eksempel 264,7-bis-dimetylamino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 4,7-bis-dimetylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 13.

Utbytte: 85 % av det teoretiske,

smeltepunkt: sintrer fra 50°C

Beregnet: C 63,46 H 6,93 N 29,61

Funnet : 63,22 7,07 29,82

λ_{maks} (etanol): 394, 293, 257 nm

Eksempel 276-fenyl-2-piperazino-4,7-dipiperidino-pteridin

Fremstilt fra 2-(N-formylpiperazino)-6-fenyl-4,7-dipiperidino-pteridin analogt med eksempel 13.

Utbytte: 43 % av det teoretiske,

smeltepunkt: sintrer fra 90°C

Beregnet: C 68,10 H 7,47 N 24,43

Funnet : 68,00 7,47 24,29

λ_{maks} (etanol): 400, 299, 260 nm

Eksempel 282,7-dipiperazino-4-morfolino-6-fenyl-pteridin

25,2 g (0,07 mol) 2,7-diklor-4-morfolino-6-fenyl-pteridin omrøres i 70 ml etanol med 36 g piperazin i 1 time ved romtemperatur. Derefter røres blandingen inn i 700 ml vann, det dannede bunnfall avsuges, oppløses i 4 N eddiksyre og utfelles en med 8 N natronlut.

utbytte: 24 g (74 % av det teoretiske),

smeltepunkt: sintrer fra 130°C

Beregnet: C 62,44 H 6,77 N 27,31

Funnet : 62,78 6,70 27,31

λ_{maks} (etanol): 400, 298, 260 nm

Eksempel 292,7-dipiperazino-4-tiomorfolino-6-fenyl-pteridin

Fremstilt fra 2,7-diklor-4-tiomorfolino-6-fenyl-pteridin analogt med eksempel 28.

Utbytte: 79 % av det teoretiske,

smeltepunkt: sintrer fra 80°C

161373

22

Beregnet: C 60,35 H 6,54 N 6,71
Funnet : 60,20 6,67 6,92
 λ_{maks} (etanol): 400, 299, 259 nm

Eksempel 30

7-morfolino-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

4,6 g (0,01 mol) 7-klor-2-(N-formylpiperazino)-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-pteridin oppvarmes i 8,7 g (0,1 mol) morfolin i 1 time ved 100°C. Oppløsningen inndampes i vakuum, og residuet kromatograferes over en silikagelkolonne med metanol/ammoniakk 50:1.

Utbytte: 1,5 g (30 % av det teoretiske),

smeltepunkt: 151-154°C (metanol)

Beregnet: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

Funnet : 57,99 6,13 22,22 6,65

λ_{maks} (etanol): 398, 294, 258 nm

Eksempel 31

7-benzylamino-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 7-klor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-pteridin og benzylamin analogt med eksempel 31.

Utbytte: 50 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 200°C (dekomponering)

Beregnet: C 63,01 H 5,88 N 21,77 S 6,23

Funnet : 62,89 6,07 21,45 6,20

Eksempel 32

7-benzylamino-4-morfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 7-klor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morfolino-6-fenyl-pteridin og benzylamin analogt med eksempel 30.

Utbytte: 35 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 135-138°C (etylacetat)

Beregnet: C 67,20 H 6,27 N 23,22

Funnet : 67,25 6,34 23,42

λ_{maks} (etanol): 385, 290, 248 nm

Eksempel 334,7-dimorfolino-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 7-klor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morfolino-6-fenyl-pteridin og morfolin analogt med eksempel 30.

Utbytte: 13 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 220-223°C

Beregnet: C 62,32 H 6,54 N 24,23

Funnet : 62,21 6,64 24,05

λ_{maks} (etanol): 400, 296, 259 nm

Eksempel 344,7-bis-(1-oksydotiomorfolino)-6-fenyl-2-piperazino-pteridin

Fremstilt fra 7-klor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-oksydotio-morfolino)-6-fenyl-pteridin og 1-oksydotiomorfolin analogt med eksempel 30.

Utbytte: 25 % av det teoretiske,

smeltepunkt: 250°C (dekomponering)

Beregnet: C 54,73 H 5,74 N 24,28

Funnet : 54,60 5,71 24,04

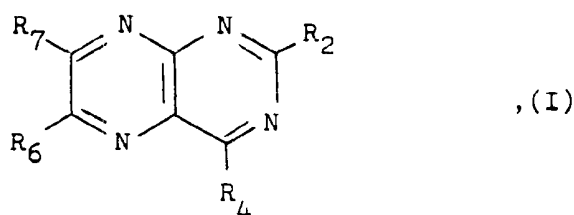
λ_{maks} (etanol): 400, 296, 259 nm

161373

24

P a t e n k r a v :

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av fysiologisk aktive pteridiner med den generelle formel



hvor

R₂ betyr en piperazinogruppe,

R₄ betyr en dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-alkyl-fenylalkylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oksydotiomorfolino-, tiazolidino- eller 1-oksydotiazolidinogruppe,

R₆ betyr et hydrogenatom, en alkyl- eller fenylgruppe, og

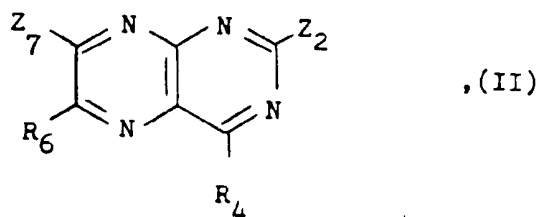
R₇ betyr en dialkylamino-, fenylalkylamino-, N-alkyl-fenylalkylamino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-oksydotiomorfolino- eller piperazinogruppe,

idet i restene R₄, R₆ og R₇ kan hver alkyl-del inneholde 1 til 3 karbonatomer og samtidig kan en eller begge alkylgruppene med 2 eller 3 karbonatomer i restene R₄ og R₇ være substituert i 2- eller 3-stilling med en hydroksygruppe,

og deres syreaddisjonssalter,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- a) en forbindelse med den generelle formel



hvor

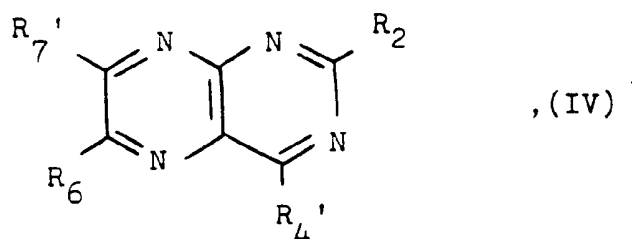
R_4 og R_6 er som ovenfor angitt, en av restene Z_2 eller Z_7 betyr en nukleofil utskiftbar gruppe såsom et halogenatom, og den annen av restene Z_2 eller Z_7 har de for R_2 eller R_7 ovenfor angitte betydninger eller, hvis det fremstilles en forbindelse med den generelle formel I hvor restene R_2 og R_7 har samme betydning, også en nukleofil utskiftbar gruppe såsom et halogenatom, omsettes med et amin med den generelle formel



hvor

X har de for R_2 eller R_7 ovenfor angitte betydninger eller betyr en med en hydrolyttisk avspaltbar beskyttelsesrest beskyttet piperazinogruppe, og derefter avspaltes en anvendt beskyttelsesrest, eller

b) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor R_4 betyr en 1-oksydotiomorfolino- eller 1-oksydotiazolidinogruppe og/eller R_7 en 1-oksydotiomorfolinogruppe, oksyderes en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_2 og R_6 er som ovenfor angitt, R_4' og R_7' har de for R_4 resp. R_7 ovenfor angitte betydninger, idet minst en av restene R_4' eller R_7' må bety en tiomorfolino- eller R_4' også en tiiazolidinogruppe, og eventuelt overføres en således fremstilt forbindelse med den generelle formel I til sitt syreaddisjonssalt, særlig sitt fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre.

161373

26

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 7-benzyl-amino-6-fenyl-2-piperazino-4-tiomorfolino-pteridin og syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.