



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.08.70 (P. 175152)

Pierwszeństwo: 02.07.70 Republika Federalna
02.07.70 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

Int. Cl.²
C07D 513/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
w Warszawie (Dzielnica Łódzkiej)

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach nad 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 jak również ich tolerowanych fizjologicznie soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi albo kwasami organicznymi.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 i R_2 mogą być jednakowe albo różne i oznaczają atomy wodoru, albo prostolanicuchowe względnie rozgałęzione grupy alkilowe zawierające 1—6 atomów węgla, grupy R_1 i R_2 mogą także razem z położonym pomiędzy nimi atomem azotu tworzyć nasycony monocykliczny 5—7-członowy pierścień heterocykliczny, który ewentualnie może zawierać atom tlenu lub drugi atom azotu i/albo może być podstawiony grupą alkilową lub grupą hydroksylową. R_3 oznacza atom wodoru, albo grupę alkilową prostolanicuchową lub rozgałęzioną zawierającą 1—6 atomów węgla, R_4 oznacza atom wodoru, albo grupę metylową w położeniu 6 lub 7, A oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilowy zawierający 2—10 atomów węgla.

Nowe związki wytwarza się według wynalazku przez katalityczną redukcję nitrylu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, a grupa A' ma takie samo znaczenie jak A, z tym, że jest skróconą o jedną grupę metylenową.

Redukcję prowadzi się korzystnie wodorem zaktywowanym wobec niklu Raney'a, palladu, albo platyny, w podwyższonej temperaturze i pod pod-

2

wyższonym ciśnieniem. Zazwyczaj wystarcza temperatura 30—100°C, przy ciśnieniu 20—150 atm.

Związki o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się następnie, znany sposóbem, w ich sole addycyjne z tolerowanymi fizjologicznie kwasami nieorganicznymi albo organicznymi, takimi jak na przykład kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas bursztynowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy, albo kwas fumarowy.

Związki wyjściowe, o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się przez reakcję aminonitrylów o ogólnym wzorze 3 w którym R_3 posiada znaczenie podane wyżej, a A' ma znaczenie takie jak A, z tym, że jest skróconą o jedną grupę metylenową ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym Z oznacza, na przykład atom chlorowca. Aminonitryle o wzorze 3, są częściowo znane z literatury, albo mogą być wytwarzane w oparciu o znane z literatury metody (Houben/Weyl, tom XI/1, str. 272 ff). Wytwarzanie związków o wzorze 4 jest opisane w niemieckim opisie wyłóżeniowym nr 14 70 536.

Związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne, częściowo działają one na układ sercowonaczyniowy i/albo sedatywnie w szczególności jednak wstrzymują zlepianie się trombocytów.

Działanie hamujące zlepiania się trombocytów zostało oznaczone według metody K. Breddin'a, Schweiz. Med. Wschr. 95, 655—660 (1965). Bogatą w trombocyty ludzką plazmę krwi, po dodaniu sub-

stancją czynną obraca (miesza) się powoli na łożni podanej. Na pokryte warstwą silikonową szkiełko przedmiotowe, nanosi się tak przygotowaną plazmę, która utrwala i barwi. Stopień zlepiania się i agregacji trombocytów oznacza się mikroskopowo.

Inna metoda oznaczania hamującego działania na agregację trombocytów pochodzi od Borna i Crossa (1970, 397 1964). Zlepianie się mierzy się w czasie w płytce plazmie zdrowych osób poddanych poddaniu. W tym celu mierzy się fotometrycznie i rejestruje spadek optycznej gęstości zawieszony płytek po dodaniu dwufosforanu adenozy (10⁻⁵ mola/l). Substancje czynne dodaje się każdorazowo na 10 minut przed dodaniem dwufosforanu adenozy.

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 perełek 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 uzyskują dobre działanie hamujące już przy stężeniu około 10⁻⁵ mola/l na przykład następujące substancje:

dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny,
dwuchlorowodorek 2-[(5-aminopentyl)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[2,3-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-aminopropylamino)-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-propylamino)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny.

Wytwarzanie substratu reakcji: 2-[(2-cyanoetylo)-n-butylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna

5,2 g (0,02 mola) 2-chloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i 20 ml 3-n-butyloamino-propionitrylu ogrzewa się w temperaturze 150°C w ciągu 10 godzin. Następnie oddestylowuje się pod próżnią nadmiar 3-n-butyloamino-propionitrylu, pozostałość wlewa się do wody i ekstrahuje się wielokrotnie chlorkiem metylenu. Zebrane warstwy metylenu osusza się siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik do sucha. Oczekiwany produkt w postaci żółtego oleju uzyskuje się przez zastosowanie chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, eter nadtowy) octan etylu 2:1 i oddestylowanie eluentów. Przez zadanie go metanolem roztworem chlorowodoru i dodanie acetonu wytrąca się krystaliczny chlorowodorek.

Temperatura topnienia: 182—185°C (izopropanol).
Wydajność: 5,0 g (65,4% wydajności teoretycznej)
C₁₇H₂₄ClN₅OS (381,96)

Obliczono: C 53,45, H 6,33, N 18,33, Cl 9,27, S 8,38, znaleziono: C 53,50, H 6,59, N 18,45, Cl 9,02, S 8,33

Według tego samego sposobu zostały wytworzone następujące związki:

a) chlorowodorek 2-[(2-cyanoetylo)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z 2-chloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i 3-etylo-amino-propionitrylu.

Temperatura topnienia: 180°C (izopropanol).

b) 2-[(2-cyanoetylo)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna z 2-chloro-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i 3-metyloamino-propionitrylu.

Temperatura topnienia: 100—101°C (izopropanol).

Przykład I. Dwuchlorowodorek 2-[(3-aminopropyl)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyna. 10,7 g (0,035 mola) 2-[(2-cyanoetylo)-metylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny rozpuszcza się w 200 ml metanolewego roztworu amoniaku, dodaje 10 g niklu Raney'a i poddaje uwodornieniu w autoklawie w temperaturze pokojowej i ciśnieniu 100 atmosfer w ciągu 8 godzin. Po odsączeniu katalizatora i zateżeniu filtratu, pozostałość zadaje się wodą i przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego doprowadza się pH = 6.

Po ekstrakcji chloroformem alkalizuje się wodną warstwę i powtórnie ekstrahuje się chloroformem. Warstwę chloroformową osusza się siarczanem sodu i odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru przeprowadza się w dwuchlorowodorek.

Temperatura topnienia: 245—248°C (etanol).

Wydajność: 5,2 g (39,1% wydajności teoretycznej).

Tym samym sposobem zostały wytworzone następujące związki:

a) dwuchlorowodorek 2-[(3-aminopropyl)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z 2-[(2-cyanoetylo)-etylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i wodoru, wobec niklu Raney'a.

Temperatura topnienia: 280°C (etanol)

b) dwuchlorowodorek 2-[(3-aminopropyl)-n-butylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny z 2-[(2-cyanoetylo)-n-butylo-amino]-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i wodoru wobec niklu Raney'a.

Temperatura topnienia: 279—281°C (izopropanol).

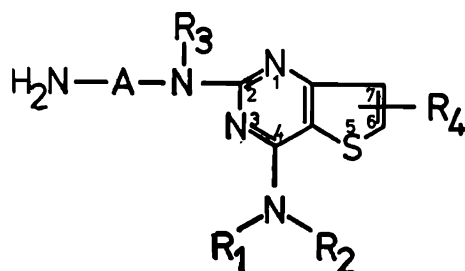
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 2-amino-alkilamino-tieno[3,2-d]pirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ są jednakowe albo różne i oznaczają atomy wodoru, albo prostolaniczowe względnie rozgałęzione grupy alkilowe o 1—6 atomach węgla, przy czym R₁ i R₂ mogą także razem z położonym pomiędzy nimi atomem azotu tworzyć nasycony monocykliczny 5—7-członowy pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający atom tlenu lub drugi atom azotu i/albo może być podstawiony grupą alkilową lub grupą hydroksylową, R₃ oznacza atom wodoru albo grupę alkilową prostolaniczową lub rozgałęzioną o 1—6 atomach węgla, R₄

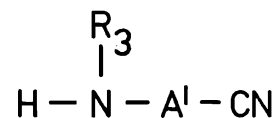
oznacza atom wodoru albo grupę metylową w położeniu 6 lub 7, A oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy zawierający 2—10 atomów węgla, jak również ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi, albo organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, a A' ma takie same znaczenie jak A, z tym, że stanowi grupę skróconą o jedną grupę metylenową, redukuje

się katalitycznie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi.

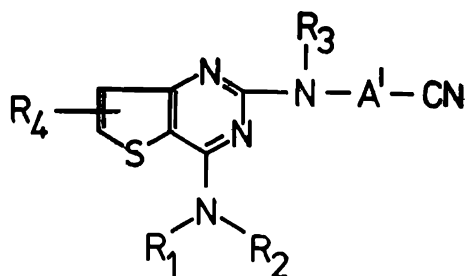
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru aktywowanego wobec niklu Raney'a, palladu albo platyny, w rozpuszczalniku, w zakresie temperatur 30—100°C i pod ciśnieniem 20—150 atmosfer.



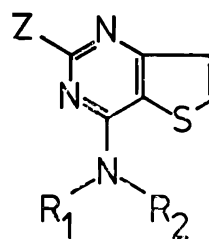
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4