



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

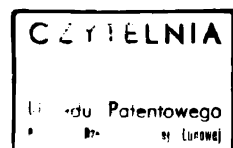
Int. Cl.³ C07D 487/04

Zgłoszono: 28.09.82 (P. 238393)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.83

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1985



Twórcy wynalazku: Zdzisław Machoń, Ryszard Jasztold-Howorko,
Marian Wilimowski

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

**Sposób wytwarzania nowego
2- β -izopropylaminoetylo-8-hydroksy-9-benzoilaminoperhydropirazyno[1,2-c]
pirymidyno-1,6-dionu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 2- β -izopropylaminoetylo-8-hydroksy-9-benzoilaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu o wzorze 1. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 2- β -izopropylaminoetylo-8-hydroksy-9-benzoilaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu o wzorze 1 polega na tym, że 1-benzoilo-2-okso-4,6-dihydroksyazetyno[3,2-d]pirymidynę poddaje się reakcji z dietanoloaminą w bezwodnym środowisku alkoholowym, zaś otrzymany dietanoloamid kwasu 2,4-dihydroksy-5-benzoilamino-6-pirymidynokarboksylowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu w środowisku bezwodnego benzenu, natomiast otrzymany 2- β -chloroetylo-8-hydroksy-9-benzoilaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dion o wzorze 3 poddaje się reakcji z izopropylaminą w temperaturze pokojowej.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku w badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych wykazuje działanie na ośrodkowy układ nerwowy, wyrażające się hamowaniem ich ruchliwości spontanicznej, działaniem przeciwserotoninowym oraz silną aktywnością potęgującą działanie DOPA. Według przeprowadzonych badań, związek ten, w przeciwieństwie do dotychczas znanych leków przeciwdepresyjnych ma bardzo niską toksyczność, oznaczoną metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a, a mianowicie LD₅₀ 417 mg/kg, przy podaniu dootrzewnowym i 1656 mg/kg przy podaniu doustnym. W badaniach porównawczych oznaczanych metodą Everett'a i współpracowników związek ten wykazuje korzystniejsze działanie w dawce 0,4 LD₅₀ przy podaniu dootrzewnowym 16,68 mg/kg, niż imipramina w dawce 0,077 LD₅₀ przy podaniu dootrzewnowym 10 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Do zawiesiny 5 g 1-benzoilo-2-okso-4,6-dihydroksyazetyno[3,2-d]pirymidyny w 220 ml absolutnego etanolu dodaje się roztwór 5,2 g dietanoloaminy w 50 ml absolutnego etanolu i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 5 godzin. Następnie po ochłodzeniu mieszaninę odsadza się

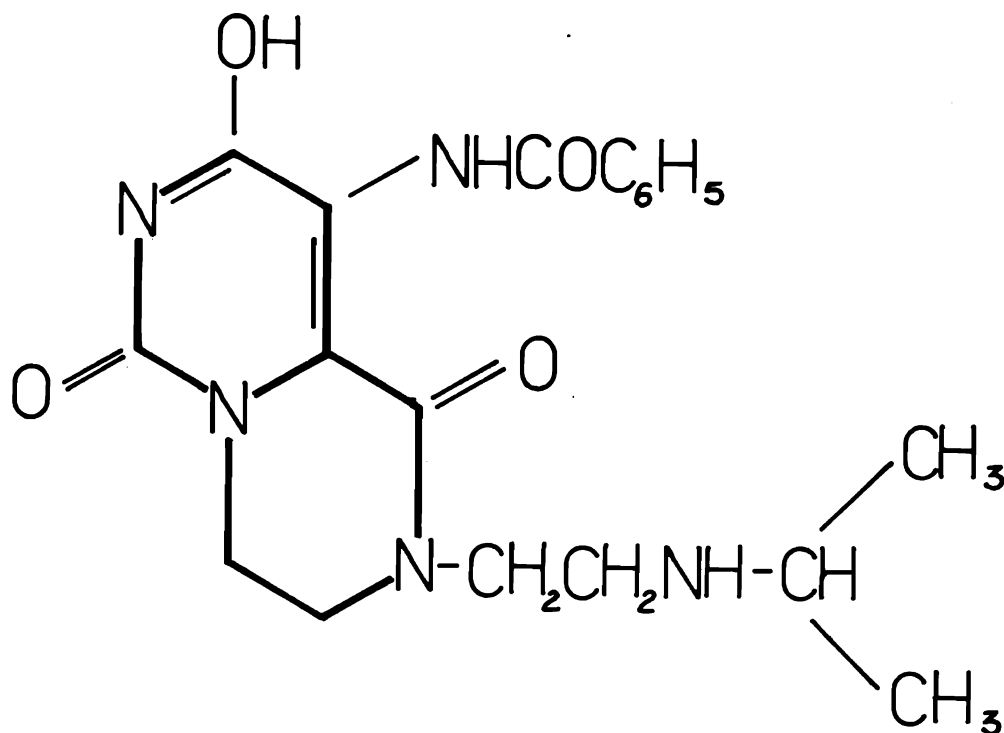
6,2 g dietanoloamidu kwasu 2,4-dihydroksy-5-benzoiloamino-6-pirymidynokarboksylowego, o temperaturze topnienia 262–263°C, przy wydajności 85%.

Do zawiesiny 3,6 g dietanoloamidu kwasu 2,4-dihydroksy-5-benzoiloamino-6-pirymidynokarboksylowego w 80 ml bezwodnego benzenu dodaje się 25 ml chlorku tionylu i 15 kropli pirydyny, a następnie ogrzewa się we wrzeniu przez 12 godzin. Po przesączeniu na gorąco filtrat pozostawia się w temperaturze pokojowej na 24 godziny. Wydzielony żółty osad odsącza się i wygotowuje z chloroformem, a następnie po ochłodzeniu odsącza się 2,5 g 2- β -chloroetylo-8-hydroksy-9-benzoiloaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu, o temperaturze topnienia 220°C, przy wydajności 50%.

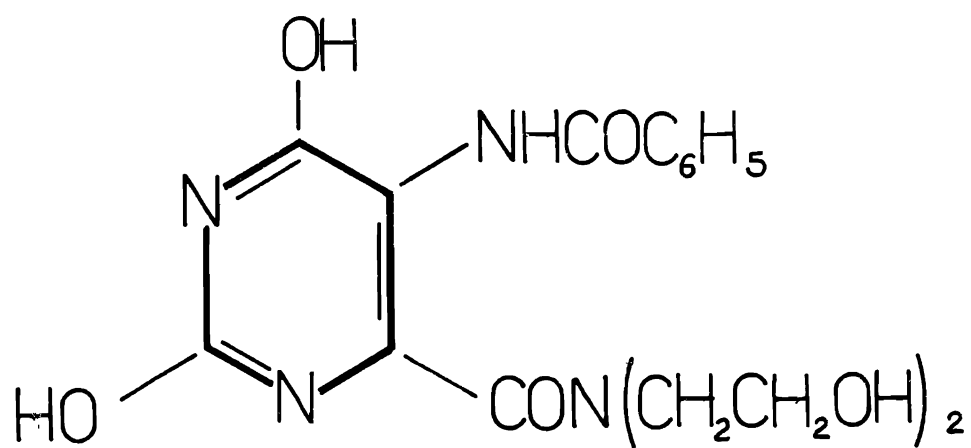
Do 3,6 g 2- β -chloroetylo-8-hydroksy-9-benzoiloaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu dodaje się 45 ml izopropylaminy i mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 24 godziny. Następnie odsącza się osad, a filtrat zagęszcza się do sucha. Do suchej pozostałości dodaje się 50 ml acetonu i ogrzewa się w temperaturze wrzenia 1 godzinę. Następnie po ochłodzeniu odsącza się osad, który krystalizuje się z dużej ilości metanolu, otrzymując 1,5 g 2- β -izopropylaminoetylo-8-hydroksy-9-benzoiloaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu w postaci chlorowodorku, o temperaturze topnienia 310°C, przy wydajności 50%.

Zastrzeżenie patentowe

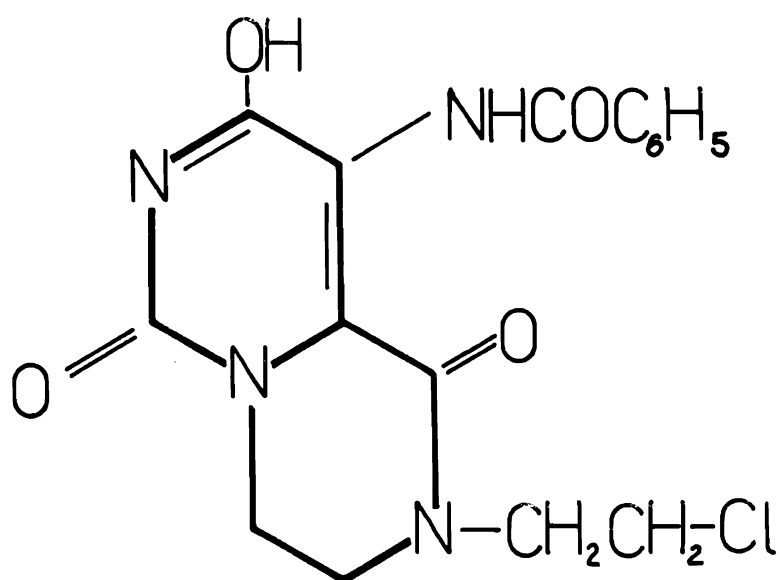
Sposób wytwarzania nowego 2- β -izopropylaminoetylo-8-hydroksy-9-benzoiloaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dionu o wzorze 1, **znamienny tym**, że 1-benzoilo-2-okso-4,6-dihydroksyazetyno[3,2-d]pirymidynę poddaje się reakcji z dietaloaminą w bezwodnym środowisku alkoholowym, zaś otrzymany dietanoloamid kwasu 2,4-dihydroksy-5-benzoiloamino-6-pirymidynokarboksylowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu w środowisku bezwodnego benzenu, natomiast otrzymany 2- β -chloroetylo-8-hydroksy-9-benzoiloaminoperhydro pirazyno[1,2-c]pirymidyno-1,6-dion o wzorze 3 poddaje się reakcji z izopropylaminą w temperaturze pokojowej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3