



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.03.76 (P. 187750)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

Int. Cl.²
C07D 487/04

Twórcy wynalazku: Zdzisław Machoń, Anna Długosz, Marian Mordarski

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowych 4-metylo-pirazolo-[3,4-d]-pirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych biologicznie czynnych 4-metylo-pirazolo-[3,4-d]-pirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy lub benzyłowy. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają silne działanie przeciwnowotworowe i przeciwzapalne i są przeznaczone do stosowania w medycynie i weterynarii.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych biologicznie czynnych 4-metylo-pirazolo-[3,4-d]-pirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy lub benzyłowy, polega na tym, że ester etylowy kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylopirymidyno-5-karboksylowego o wzorze 2, poddaje się reakcji z hydrazyną lub jej aromatycznymi pochodnymi, korzystnie wodzianem hydrazyny, bezwodną hydrazyną, fenylohydrazyną lub benzylohydrazyną.

Korzystne jest prowadzenie reakcji w obecności rozpuszczalników, najlepiej z grupy alkoholi alifatycznych takich jak alkohole: metylowy, etylowy, propylowy i izopropylowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku o wzorze 1, gdzie R oznacza atom wodoru lub rodnik fenyłowy, wykazują aktywność przeciwzapalną i przeciwnowotworową.

Aktywność przeciwzapalną badana w teście kageninowym, przy podawaniu związków w dawkach $1/20$ LD₅₀, przejawiała się z wyraźnym zapobieganiem obrzękowi łapy szczura, przy czym

2

przyrost objętości kończyny występował z opóźnieniem i nie przekraczał 20% wartości wyjściowej.

Aktywność przeciwzapalną badaną w teście ziarninowania wykazywała działanie związków proporcjonalnie do dawki. Po dawce $1/20$ LD₅₀ średnia wartość powstałego ziarniniaka stanowiła 10 mg, podczas gdy w grupie zwierząt kontrolnych wartość ziarniniaka wynosiła 118 mg. Podobne wyniki uzyskiwane były w innych testach, np. teście tuberkulinowym oraz teście hamowania biosyntezy prostaglandyn.

Aktywność przeciwnowotworową związków otrzymywanych sposobem według wynalazku badano w warunkach in vitro i in vivo. W badaniach in vitro badano hamowanie dehydrogenaz na nowotworach Ehrlicha i NK Lymphoma. Wszystkie związki wykazują aktywność w stężeniach 10 µg/ml, co według przyjętych ocen kwalifikuje je do badań in vivo. W badaniach in vivo na myszach Balb/c związki hamowały rozwój przeszczepialnych nowotworów od 61% do 76% na dwóch typach nowotworów: Ehrlich ascites carcinoma (Ca) i NK Lymphoma (Ly) w dawkach 50 mg/kg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej jak można stosować sposób według wynalazku.

Przykład I. Do 10 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylo-pirymidyno-5-karboksylowego dodaje się 300 ml bezwodnego etanolu i 12 ml bezwodnej hydrazyny. Całość ogrzewa się we wrzeniu w ciągu 5 godz. Wydzielony osad od-

sąca się i krystalizuje z dwumetylosulfotlenku. Otrzymuje się 8 g 4-metylopirazolo-[3,4-d]-pirymidynodionu-3,6 o temperaturze topnienia 330°C z rozkładem. Wydajność 77,4%.

Przykład III. Do 10 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylo-pirymidyno-5-karboksyowego dodaje się 300 ml bezwodnego etanolu i 36 ml 40% wodzianu hydrazyny. Całość ogrzewa się we wrzeniu w ciągu 5 godz. Wydzielony osad odsącza się i krystalizuje z dwumetylosulfotlenku. Otrzymuje się 8 g 4-metylopirazolo-[3,4-d]-pirymidynodionu-3,6 o temperaturze topnienia 330°C z rozkładem. Wydajność 77,4%.

Przykład IIII. Do 10 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylo-pirymidyno-5-karboksyowego dodaje się 116 ml wodzianu hydrazyny. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110–120°C w ciągu 2 godz. Po ochłodzeniu stop ogrzewa się z 150 ml metanolu, przesącza się i osad krystalizuje się z dwumetylosulfotlenku. Otrzymuje się 5,5 g monohydratu 4-metylopirazolo-[3,5-d]-pirymidynodionu-3,6 o temperaturze topnienia 330°C z rozkładem. Wydajność 64,3%.

Przykład IV. Do 2 g estru etylowego kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylo-pirymidyno-5-karbok-

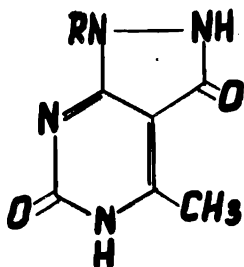
syłowego dodaje się 3,6 g benzylhydrazyny i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110–115°C przez 1,5 godziny. Po ochłodzeniu stop wygotowuje się z eterem, osad odsącza i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 2 g 1-benzyl-4-metylopirazolo-[3,4-d]-pirymidynodionu-3,6 o temperaturze topnienia 302–305°C z rozkładem. Wydajność 84%.

Przykład V. Analogicznie otrzymuje się związek o wzorze 1, gdzie R oznacza rodnik fenyłowy. Temperatura topnienia 330°C z rozkładem. Wydajność 61,9%.

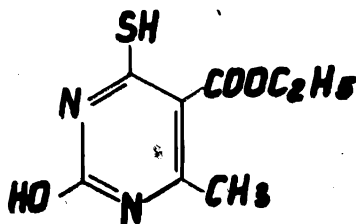
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 4-metylo-pirazolo-[3,4-d]-pirymidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy lub benzylowy, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu 2-hydroksy-4-tiolo-6-metylopirymidyno-5-karboksyowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z ewentualnie podstawioną hydrazyną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalników, korzystnie z grupy alkoholi alifatycznych.



Wzór 1



Wzór 2