



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.XII.1965 (P 112 224)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1968

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 57/20

UKD

Współtwórcy wynalazku: George Herbert Hitchins, Bernard Hurlbert

Właściciel patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo-[2,3-d]-pirymidyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych pirydo — [2,3-d] — pirymidyny o wzorze 1, w którym R^1 oraz R^2 , takie same lub różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, aralkilowy lub ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy i ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Według wynalazku związek o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R^1 oraz R^2 mają wyżej podane znaczenie, z amoniakiem. Reakcję prowadzi się korzystnie bez ogrzewania, w obecności obojętnego rozcieńczalnika, będącego rozpuszczalnikiem dla związku o wzorze 2 i korzystnie w zamkniętym naczyniu.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują selektywne działanie zabójcze dla mikroorganizmów, co czyni je użytecznymi jako środki przeciwbakteryjne do stosowania miejscowego i do systemicznego leczenia infekcji bakteryjnych.

Ponadto znaczna grupa pochodnych 2, 4, 7 — trójaminopirydo — [2,3-d] — pirymidyny o wzorze 1 wykazuje działanie moczopędne. Pochodne te wykazują zwiększone działanie moczopędne u zwierząt doświadczalnych, u których występuje zwiększony stosunek jonów sodowych do jonów potasowych w moczu, skutkiem czego niepotrzebne jest podawanie chlorku potasowego. Poza tym nie utrudniają one wydalania kwasu moczowego, jak to czynią niektóre środki moczopędne. Szczególnie

2

korzystne działanie moczopędne wykazują związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza niepodstawioną grupę fenyłową lub grupę fenyłową podstawioną jednym lub kilkoma atomami chlorowca, grupami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, grupami alkoksyłowymi o 1—4 atomach węgla lub grupami nitrowymi, a R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy lub etylowy, a zwłaszcza 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenylpirydo- [2,3-d]-pirymidyna lub jej terapeutycznie dopuszczalna sól.

Na podstawie prób przeprowadzanych na normalnych doświadczalnych zwierzętach można przypuszczać, że związki wytworzone sposobem według wynalazku mogłyby u człowieka wykazywać właściwości moczopędne przy stosowaniu ich w dawkach rzędu 1—10 mg/kg wagi ciała. Związki o wzorze 1 korzystnie stosuje się w preparatach farmaceutycznych, takich jak proszki, tabletki i roztwory soli farmaceutycznie dopuszczalnych, podawanych drogą doustną lub pozajelitową.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. 2,4,7-trójamino-6-benzyl-5-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

4,24 g (0,014 mola) 2,4-dwuamino-6-benzyl-7-chloro-5-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny i 150 ml nasyconego roztworu amoniaku w absolutnym etanolu umieszcza się w bombie stalowej i ogrzewa do temperatury 160°C w ciągu 20 godzin. Następnie bombę ochładza się, zawartość przesącza, a osad przemycza dobrze wodą. Po przekrystalizowa-

niu go z 50%-owego etanolu otrzymuje się 1,10 g (24%) białego półwodzianu chlorowodoru związku wymienionego na wstępie.

Przykład II. 2, 4, 7-trójamino-5-metylo-6-p-metylobenzylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie I, 14,1 g surowej 2,4-dwuamino-7-chloro-5-metylo-6-p-metylobenzylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny ogrzewa się w 150 ml nasyconego roztworu amoniaku w absolutnym alkoholu w temperaturze 160°C w ciągu 18 godzin, otrzymując 3,45 g (22%) przekrystalizowanego wódzianu chlorowodoru produktu.

Przykład III. 2,4,7-trójamino-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Metodą podaną w przykładzie I z 10,0 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się (po przekrystalizowaniu produktu z wodnego roztworu etanolu zakwaszonego kwasem solnym) 2,46 g (22%) wódzianu chlorowodoru 2, 4, 7-trójamino-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny, topniejącego w temperaturze 316°C (nie korygowane).

Przykład IV. 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

a) 2,4-dwuamino-7-hydroksy-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Mieszaninę 174 g α -benzylpropionianu etylu i 106 g 2,4,6-trójamino-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny w 900 ml eteru fenylowego ogrzewa się mieszając w temperaturze 215–220°C przez 0,5 godziny przy jednoczesnej destylacji niskowrzących substancji. Mieszaninę następnie ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 300 ml metanolu. Mieszaninę przesącza się, a osad przemywa metanolem. Osad miesza się z 2 litrami wrzącej wody, przesącza ponownie i przemywa gorącym metanolem. Po wysuszeniu otrzymuje się 115 g 2,4-dwuamino-7-hydroksy-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

b) 2,4-dwuamino-7-chloro-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

57g powyższego związku otrzymanego w przykładzie IV a) wprowadza się do 400 ml chloroformu i dodaje 146 g N,N-dwumetyloformamidu. Do mieszaniny tej dodaje się mieszając 119 g chloru tionylu utrzymując jednocześnie temperaturę mieszaniny poniżej 15°C. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w trakcie mieszania przez 1 i 1/2 godziny. Powstały roztwór zagęszcza się w próżni w temperaturze 50°C na gęsty syrop. Syrop ten rozpuszcza się w 200 ml absolutnego etanolu, a roztwór alkalizuje przez powolne dodawanie połączone z energicznym mieszaniem stężonego wodnego roztworu amoniaku. Powstałą mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 10°C przez 18 godzin, po czym przesącza. Osad miesza się przez 1 godzinę z 400 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego, przesącza i przemywa wodą. Po wysuszeniu otrzymuje się 44,5 g 2,4-dwuamino-7-chloro-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

c) 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Wytwarza się roztwór bezwodnego etanolu nasycony amoniakiem w temperaturze 5°C. Mieszani-

nę 100 ml tego roztworu amoniaku z etanolem i 20 g powyższego związku 7-chlorowego ogrzewa się w bombie stalowej w temperaturze 160°C w ciągu 18 godzin. Następnie bombę ochładza się i zawartość przesącza. Osad rozpuszcza się w 400 ml wrzącego, 75%-owego wodnego roztworu metanolu zakwaszonego 2n kwasem solnym, roztwór traktuje węglem drzewnym, przesącza na gorąco i ochładza. Powstały w ten sposób osad odsącza się i suszy otrzymując 19 g wódzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład V. 2,4,7-trójamino-6-etylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 20,0 g 2,4-dwuamino-7-chloro-6-etylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 7,30 g wódzianu chlorowodoru 2, 4, 7-trójamino-6-etylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład VI. 2,4,7-trójamino-5-fenyl-6-propylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 15,0 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-fenyl-6-propylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 8,8 g wódzianu chlorowodoru 2, 4, 7-trójamino-5-fenyl-6-propylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 8,8 g wódzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-fenyl-6-propylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład VII. 2,4,7-trójamino-6-butylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Metodą podaną w przykładzie IV z 13,0 g 2,4-dwuamino-6-butylo-7-chloro-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 8,2 g chlorowodoru 2, 4, 7-trójamino-6-butylo-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład VIII. 2,4,7-trójamino-6-benzyl-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 20 g 2, 4-dwuamino-6-benzyl-7-chloro-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 10,7 g chlorowodoru 2, 4, 7-trójamino-6-benzyl-5-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład IX. 2,4,7-trójamino-5-metylo-6-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 15,0 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-metylo-6-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 2,6 g dwuwódzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-metylo-6-fenylpirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład X. 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-(p-metylofenyl)-pirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 20 g 2,4-dwuamino-7-chloro-6-metylo-5-(p-metylofenyl)-pirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 13,2 g półwodzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-(p-metylofenyl) pirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład XI. 2,4,7-trójamino-5-(p-metoksyfenyl)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Metodą podaną w przykładzie IV z 20 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-(p-metoksyfenyl)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 13,1 g wódzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-(p-metoksyfenyl)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Przykład XII. 2,4,7-trójamino-5-(3,4-dwuchlorofenilo)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 20 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-(3,4-dwuchlorofenilo) -6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 13,7 g wodzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-(3,4-dwuchlorofenilo)-6-metylopirydo [2,3-d]-pirymidyny.

Przykład XIII. 2,4,7-trójamino-5-(o-chlorofenilo)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyna.

Sposobem podanym w przykładzie IV z 23,9 g 2,4-dwuamino-7-chloro-5-(o-chlorofenilo)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny otrzymuje się 10,0 g wodzianu chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-(o-chlorofenilo)-6-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Dalsze przykłady omawiają sposób wytwarzania preparatów farmaceutycznych zawierających związek o wzorze 1.

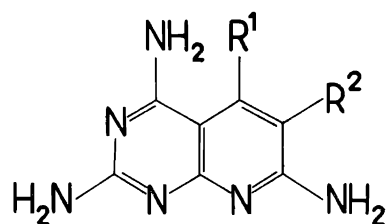
Przykład XIV. Z mieszaniny 50 mg chlorowodoru 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny, 75 mg laktozy, 50 mg skrobi i 4 mg stearynianu magnezowego wytwarza się tabletki metodą granulowania na wilgotno i tabletkowania.

Przykład XV. Mieszaninę 100 mg chlorowodoru 2,4,7-trójamino-6-benzylo-5-metylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny, 150 mg laktozy, 50 mg skrobi i 4 mg stearynianu magnezowego przerabia się na tabletki metodą granulowania na wilgotno i tabletkowania.

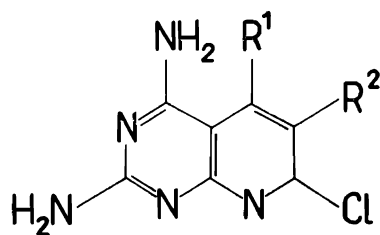
Przykład XVI. Mieszaninę 100 mg chlorowodoru 2,4,7-trójamino-5-fenylopirydo-[2,3-d]-pirymidyny, 150 mg laktozy, 50 mg skrobi i 4 mg stearynianu magnezowego przerabia się na tabletki metodą granulacji na wilgotno i tabletkowania.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo-[2,3-d]-pirymidyny o wzorze 1, w którym R^1 oraz R^2 , takie same lub różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, aralkilowy lub ewentualnie podstawiony rodnik arylowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R^1 oraz R^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z amoniakiem, po czym otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza niepodstawioną grupę fenylową lub grupę fenylową podstawioną jednym albo kilkoma atomami chlorowca, grupami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, grupami alkoksylowymi o 1—4 atomach węgla lub grupami nitrowymi, a R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy lub etylowy, związek o wzorze 2, w którym R^1 oraz R^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z amoniakiem.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,4,7-trójamino-6-metylo-5-fenilo-pirydo [2,3-d]-pirymidyny; 2,4-dwuamino-7- chloro- 6-metylo-5- fenylopirydo-[2,3-d]-pirymidynę poddaje się reakcji z amoniakiem.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w naczyniu zamkniętym i w obecności obojętnego rozcieńczalnika, będącego równocześnie rozpuszczalnikiem dla związku o wzorze 2.



Wzór 1



Wzór 2