



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

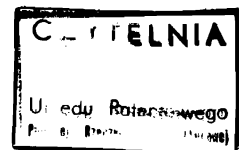
Int. Cl.³ C07D 471/04

Zgłoszono: 84 01 18 (P. 245824)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 84 12 03

Opis patentowy opublikowano: 1986 11 29



Twórcy wynalazku: Leonard Kuczyński, Jadwiga Sołoducho, Aleksander Mrozikiewicz,
Teresa Bobkiewicz-Kozłowska

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

Sposób wytwarzania nowego 2-p-chlorostyrylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 2-p-chlorostyrylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu, o wzorze 1, charakteryzującego się działaniem hipotensyjnym.

Ze stanu techniki nie są znane sposoby wytwarzania styrylopo pochodnej pirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 2-p-chlorostyrylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu o wzorze 1 polega na tym, że na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem acetamidu w temperaturze 403–413 K i otrzymuje 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-on o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem p-chloro-benzaldehydu w temperaturze pokojowej.

Na podstawie stanu techniki nie można było z góry przewidzieć, że uzyska się reakcję przebiegającą pomiędzy reagentami użytymi w sposobie według wynalazku i że otrzyma się produkt o działaniu farmakologicznym. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje w badaniach farmakologicznych działanie hipotensyjne. Związek ten podawany szczurom w dawce 50 mg/kg powoduje spadek ciśnienia, który narasta z upływem minut, osiągając po 60 minutach od podania 30 mm Hg. Związek ten powoduje zwolnienie częstości oddechu, które po upływie 60 minut wynosi 57 częstości na minutę. Toksyczność przybliżona związku oznaczona w teście po podaniu dootrzewnowym u myszy wynosi 300 mg/kg.

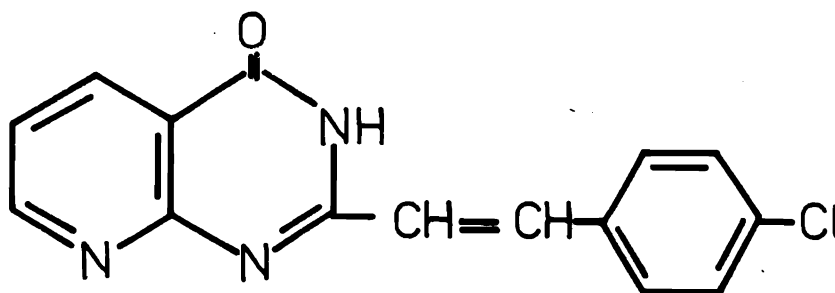
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Mieszaninę 10 g (0,072 mola) 2-aminonikotynoamidu ogrzewa się z 5 g (0,08 mola) acetamidu w temperaturze 403–413 K w czasie 4 godzin, a następnie ochładza, odfiltruje osad i przemywa acetonem, po czym przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 10,57 g 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu. Mieszaninę 1 g (0,006 mola) tak wytworzonego związku, 20 cm³ kwasu octowego i 1,12 g (0,008 mola) p-chlorobenzaldehydu miesza się w temperaturze pokojowej 4 godziny. Nadmiar rozpuszczalnika oddestylowuje się, z pozostałości po ochłodzeniu wyodrębnia się krystaliczny produkt, który przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 0,71 g, co stanowi 81% wydajności teoretycznej, 2-p-chlorostyrylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-

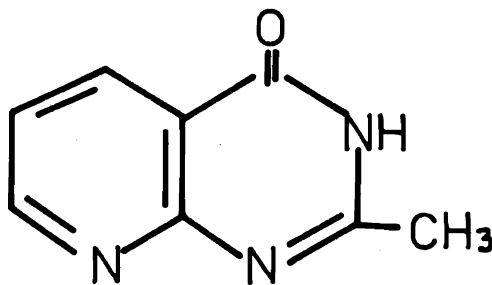
-pirymidyn-4-onu. Związek ten jest żółtą, krystaliczną substancją o temperaturze topnienia 458 K, rozpuszczalną w metanolu, dimetylosulfotlenku, tetrahydrofuranie, słabo w etanolu, zaś nierozpuszczalną w wodzie, benzenie, eterze etylowym i naftowym, która nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 2-p-chlorostyrylo-3,4-dihydropirydo- [2,3-d]-pirymidyn-4-onu o wzorze 1, **znamienny tym**, że na 2-aminonikotynoamid działa się nadmiarem acetamidu w temperaturze 403–413 K i otrzymuje 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-on o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem p-chlorobenzaldehydu w temperaturze pokojowej.



WZÓR 1



WZÓR 2