



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.³ C07D 471/04
A61K 31/44

Zgłoszono: 84 01 19 (P. 245805)

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-metylo-3-piperydynometylo-3,4- -dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu

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

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 2-metylo-3-piperydynometylo-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 się 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-on o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem piperydyny i formaliny w temperaturze 363 K.

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 w postaci wolnej zasady Mannicha o działaniu farmakologicznym. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje w badaniach farmakologicznych działanie hipotensyjne. Związek ten podawany szczurom już w dawce 10 mg/kg powoduje spadek ciśnienia, który narasta z upływem minut, osiągając po 60 minutach od podania 60 mm Hg. W zakresie wpływu związku na czynność oddechową u szczurów, zwalnia ją o około 40% w dawce 10 mg/kg. Związek ten w sposób statystycznie znamieny w dawce 10 mg/kg znosi wzrost obwodowego oporu naczyniowego wywołanego podaniem 50 mcg noradrenaliny oraz zapobiega temu wzrostowi. W badaniach nad wpływem związku na izolowane odcinki jelita cienkiego królika, związek wykazuje słabe działanie myolityczne przy stężeniu $10 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^3$. Toksyczność przybliżona związku oznaczona w teście po podaniu dootrzewnowym u myszy wynosi 400 mg/kg.

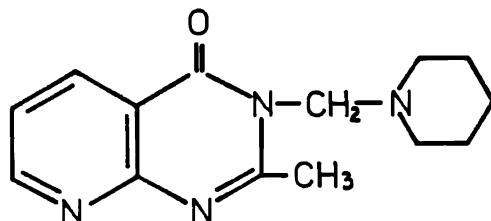
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

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 schładza, 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. 1 g (0,0062 mola) wytworzonego związku rozpuszcza się w 10 cm^3 metanolu, do roztworu wkrapla się 2 cm^3 (0,071 mola) 40% formaliny

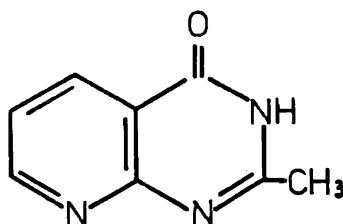
i 2 cm³ (0,03 mola) piperydyny. Mieszaninę rozpuszczalnika oddestylowuje się, z pozostałości wyodrębnia się krystaliczny produkt, który przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,35 g, co stanowi 84,5% wydajności teoretycznej, 2-metylo-3-piperydynometylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu. Związek ten jest bezbarwną krystaliczną substancją o temperaturze topnienia 475–476 K, rozpuszczalną w metanolu, dimetylosulfotlenku, tetrahydrofuranie, zaś nierozpuszczalną w wodzie, eterze etylowym i naftowym, która nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 2-metylo-3-piperydynometylo-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 piperydyny i formaliny w temperaturze 363 K.



WZÓR 1



WZÓR 2