



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149846

**[C] (45) PATENT MEDDELT
4. JULI 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 401/14

(21) Patensøknad nr. 782408
(22) Inngitt 11.07.78
(24) Løpedag 11.07.78

(41) Alment tilgjengelig fra 15.01.79
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 26.03.84
(30) Prioritet begjært 12.07.77, Storbritannia, nr. 29281/77

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive nye 2-substituerte-4- [4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridylmetyl)-1-piperaziny]-6-metylpyrimidiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES, (S.C.R.A.S.),
264, rue du Faubourg Saint-Honoré,
F-75008 Paris,
Frankrike.

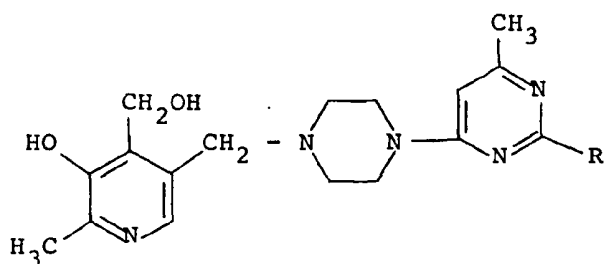
(72) Oppfinner ALAIN BEGUIN,
Meudon,
Frankrike.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

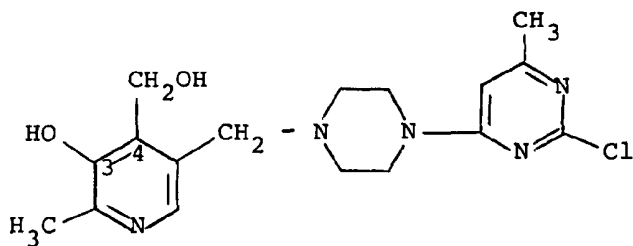
Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye 2-substituerte-4-[4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridylmetyl)-1-piperaziny]-6-metylpyrimidiner som er av særlig interesse på grunn av sin aktivitet overfor atherom.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har den generelle formel:



hvor R betyr et piperidinoradikal eller et 4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperaziny-radikal, og terapeutisk godtagbare salter derav.

De nye forbindelser fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at i et polart oppløsningsmiddel under tilbakeløpskjøling omsettes piperidin eller 4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazin med det tilsvarende klorid:



hvor -OH og -CH₂OH-gruppene i 3- og 4-stillingene i pyridoksin-delen på forhånd er blokkert, og derefter oppvarmes den således fremstilte forbindelse ved ca. 70-90°C for å bryte opp blokkeringen av nevnte -OH og -CH₂OH-grupper.

Forbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen og deres farmasøytisk godtagbare salter er av særlig interesse på grunn av sin anti-atheromatiske virkning som, totalt betraktet, generelt er bedre enn hva tilfellet er med standard referanse-

forbindelser så som acetylsalicylsyre og salter derav, etyl-p-klor-fenoksy-isobutytrat, nikotinsyre og salter derav og 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidin.

Forskjellige forsøk har vist en meget gunstig virkning av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen på:

(a) det vaskulære og parietale aspekt ved atherom (undersøkelse av ødem ved ovalbumin og karagenin på rotter; senkning av den kapillare permeabilitet på rotter);

i) Rottepoteødem fremkalt med karragenin.

Ved oral administrering reduserer forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen i vesentlig grad ødem fremkalt ved injeksjon i poten av karragenin, slik som målt ved plethysmografi.

<u>Dose i mg/kg</u>	<u>Prosentvis reduksjon av ødem ved hjelp av forbindelsen ifølge</u>	
	<u>eksempel 1</u>	<u>eksempel 2</u>
125	21	38
250	39	52
500	45	45

ii) Ødem fremkalt av ovalbumin.

Ved en dose på 300 mg/kg pr. os hindrer begge produkter fullstendig tilsynekomst av ødem i den første time.

I annen time viser behandlede rotter ødem av samme grad som hos kontrollen. Det antas derfor at forbindelsene har en anti-autakoid virkning (bradykinin, serotonin, histamin).

(b) blodplate-aspektet (plodplate-klebrighet in vitro; blodplate-agglutinasjon in vitro ved kollagen, adrenalin og adenosin-difosfat; blodplate-agglutinerings in vivo på hamsters kinnpung);

i) In vitro virkning på blodplateagglutinerings fremkalt av adenosin-difosfat, adrenalin og kollagen. For begge forbindelser som ble anvendt i form av sitt hydroklorid, var minimum hemmende konsentrasjon på 9 forskjellige plasmaer:

- mot ADP: mellom 5×10^{-4} og 5×10^{-6} M
- mot adrenalin: mellom 5×10^{-4} og 5×10^{-6} M
- mot kollagen: mellom 5×10^{-4} og 5×10^{-5} M.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen påvirker ikke blodplateagglutinerings. De påvirker heller ikke den tid som er nødvendig for trombedannelse som vist i den følgende tabell (tid for kontrollen 390 sek.).

Konsentrasjon	Eksempel 1	Eksempel 2
$2 \cdot 10^{-4}$ M	415 s	421 s
$2 \cdot 10^{-5}$ M	404 s	405 s
$2 \cdot 10^{-6}$ M	392 s	391 s

Ingen fibrinolytisk virkning er iaktatt.

ii) In vivo virkning ved prøven med hamsters kinnpung. Ved en dose på 100 mg/kg pr. os, oppløst i propylenglykol, hemmer begge forbindelser moderat dannelsen av tromber som vist ved den følgende tabell:

Tid	<u>35</u>	<u>40</u>	<u>45</u>	<u>50</u>	<u>over 55</u>
Prosentvis hemning med forbindelsen ifølge					
eksempel 1	23	23	20	NS	-
eksempel 2	23	27	33	21	NS

NS = uvesentlig

(c) det fibrolipide aspekt (triton-undersøkelse på rotter for triglycerider og kolesterol og eksperimentelle hyperlipemi- og hyperkolesterolemi-undersøkelser på kaniner).

Det er f.eks. lagt merke til ved de sistnevnte undersøkelser på kaniner, at de behandlede dyr viser en senkning av de totale lipider under de verdier som finnes for kontroll dyr, mens dyr som bare har mottatt den hyperlipide diett uten behandling, viser en meget betydelig økning av lipemi. Dette skjer f.eks. ikke med etyl-p-klorfenoksy-isobutytrat.

Ved triton-undersøkelsen er den beskyttelse som oppnås ved hjelp av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, for de samme doser, 3 ganger bedre enn den som oppnås med etyl-p-klorfenoksy-isobutytrat og 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidin og kan sammenlignes med den som oppnås med nikotinsyre.

Dette gjelder for forbindelsene ifølge begge de følgende eksempler.

Forbindelsen ifølge eksempel 2 og dens salter synes å være mer aktive og er funnet å virke meget tilfredsstillende på det samme terapeutiske område, som vist ved de følgende forsøk:

d) Virkning av de lipide parametere på normale rotter (metoden ifølge K.M. Baggaley & al, J. of Medical Chemistry 1977 20, nr. 11, s. 1388-1393).

Ved administrering til normale rotter senker de ikke kolesterolmengden og den totale lipidmengde, i motsetning til 2-metyl-2-[4-(4'-klorbenzoyl)-fenoksy]-propionsyre-isopropylester; hvilket er en betydelig fordel.

e) Virkning på dyslipemi fremkalt av faste hos kaniner. (metode ifølge Ammerman C. B. & al., Am. J. Phys. 1961 - 200, s. 75-79).

Faste fremkaller hos kaniner en økning av triglycerider, kolesterol og β -lipoproteiner i blodet. Hos dyr behandlet med forbindelsen ifølge eksempel 2 eller salter derav, holder mengdene av disse faktorer seg tilnærmet normale, mens hos dyr behandlet med 2-metyl-2-[4-(4'-klorbenzoyl)-fenoksy]propionsyre-isopropylester, holder bare kolesterol og β -lipoproteinmengdene seg normale, mens triglyceridmengdene øker sterkt (over de mengder som oppnås med kaniner som ikke har fått mat og som ikke er behandlet).

Forbindelse og dose i mg/kg	Cholesterol g/l	$\Delta\%$	p-lipoproteiner optisk tetthet	$\Delta\%$	triglycerider g/l	$\Delta\%$
Kontroller	2,64 (1,73-3,54)		0,233 (0,132-0,333)		1,01 (0,82-1,20)	
Eksempel 1 412	2,17 (1,52-2,81)	-18 NS	0,163 (0,101-0,225)	-30	0,68 (0,39-0,97)	-33
Kontroller	2,35 (1,85-2,84)		0,180 (0,125-0,235)		1,09 (0,60-1,58)	
Eksempel 2 412	1,67 (1,08-2,26)	-29	0,100 (0,046-0,155)	-44	0,68 (0,47-0,89)	-38
Kontroller	2,34 (1,60-3,08)		0,363 (0,276-4,50)		0,98 (0,73-1,23)	
Ref* 275	2,01 (1,33-2,69)	-14 NS	0,288 (2,11-3,65)	-21 NS	2,07 (1,15-2,99)	+111

* 2-metyl-2-[4-(4'-klorbenzoyl)fenoksy]propionsyre-
isopropylester

NS = uvesentlig

Toksisiteten hos forbindelsene ifølge eksempelene 1 og 2 er undersøkt per os på rotter og mus: ingen dødsfall hos mus ved den maksimale dose på 4 g/kg og 20% dødsfall på rotter ved den maksimale dose på 3 g/kg. Disse verdier bekrefter forbindelsenes lave toksisitet.

For behandling av mennesker er de effektive doser per os fra 1,5 til 10 g aktiv forbindelse pr. dag.

Foretrukne preparater omfatter tabletter og gelatinkapsler inneholdende 0,25 til 1 g aktiv forbindelse.

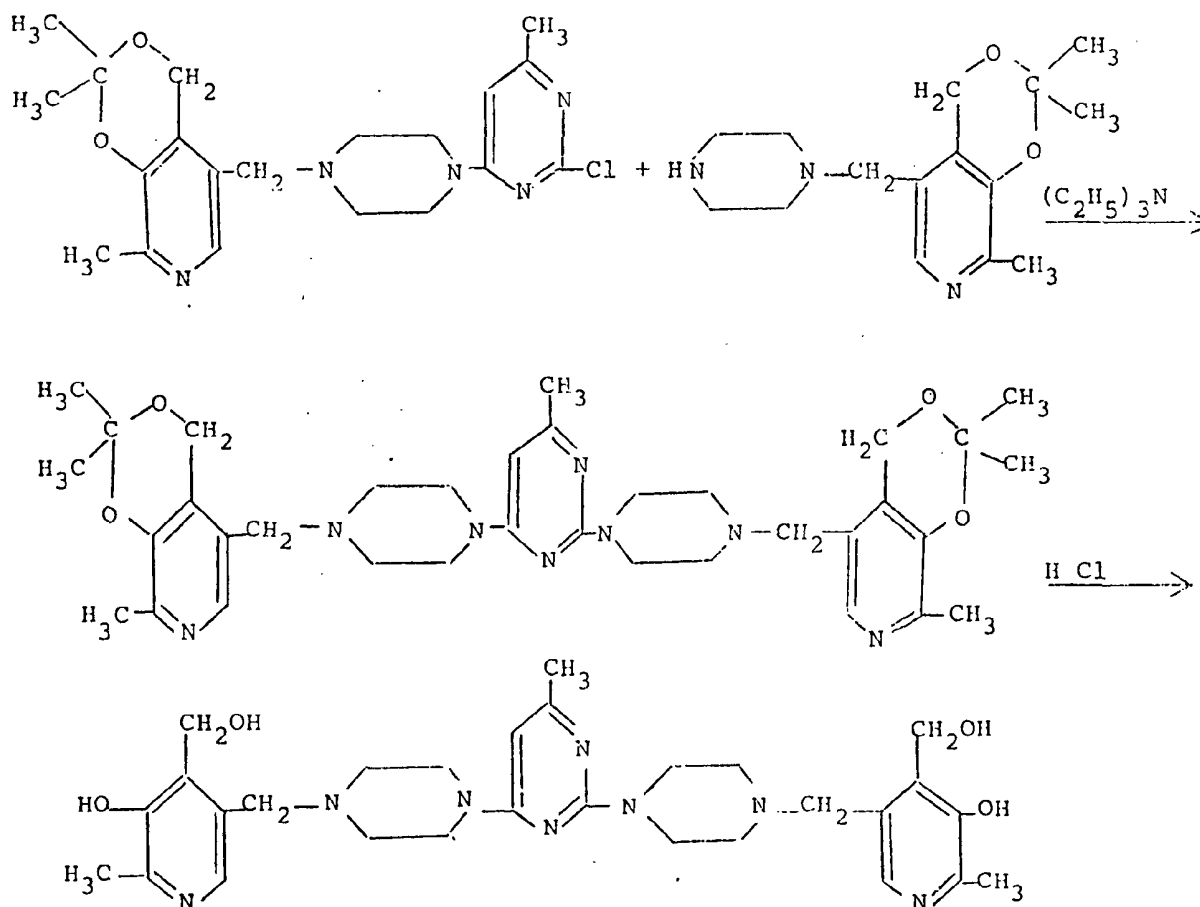
De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

149846

6

Eksempel 1Bis-2,4-[4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridylmetyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin

Reaksjonsskjema:



I en 10 liters reaktor utstyrt med oppvarmnings-, avkjølings- og røre-anordninger, ble anbragt 277 g (1 mol) 0,0'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-(N-piperazinylmetyl)-pyridin, 3 liter tørr acetonitril, 404 g (1 mol) 2-klor-4-[4-(0,0'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin og 102 g (1 mol) trietylamin. Blandingen ble omrørt og tilbake-løpsbehandlet i 40 timer og derefter avkjølt til 5°C.

Det utfelte bunnfall ble vasket med dietyleter og derefter med vann inntil det var fritt for kloridioner, og ble tørret for å gi 515 g (ca. 80% utbytte) bis-2,4-[4-(O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin.

Forbindelsen 2-klor-4-[4-(O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin som ble anvendt som utgangsmateriale, ble erholdt ved omsetning av O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-(N-piperazinylmetyl)-pyridin med 2,4-diklor-6-metylpyridin i støkiometriske mengder under betingelser lik de som er beskrevet ovenfor, bortsett fra at tilbakeløpsbehandlingen ble foretatt i bare 20 timer.

2,4-diklor-6-metylpyridin ble erholdt ved klorering av metyluracil under anvendelse av fosforoksyklorid.

O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-(N-piperazinylmetyl)-pyridin ble erholdt ved blokkering av hydroksyl- og hydroksymetyl-gruppene i 3- og 4-stillingene i pyridoksin med aceton i nærvær av saltsyre og omsetning av det resulterende blokkerte pyridoksin med piperazin.

Det fremstilte bis-2,4-[4-(O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin ble behandlet med saltsyre under omrøring ved ca. 80°C i 3 timer. Denne behandling brøt isopropyliden-broene, og man fikk 435 g (ca. 77% utbytte) av det ønskede produkt, som var et hvitt pulver med smeltepunkt på ca. 240°C med spaltning. Analyse viste en god overensstemmelse med formelen $C_{29}H_{40}N_8O_4$.

Forbindelsen ble funnet å være uoppløselig i vann, etanol, kloroform og transcutanol ved romtemperatur, men oppløselig i dimetylsulfoksyd ved de samme betingelser.

Dimaleatet og monocitratet fremstilles lett på vanlig måte. Disse salter er oppløselige i vann.

Eksempel 2

2-piperidino-4-[4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyll]-6-metylpyrimidin

Eksempel 1 ble gjentatt, bortsett fra at O,O'-isopropylidenyl-2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-(N-piperazinylmetyl)-pyridin ble erstattet med 1 mol piperidin. Man fikk det

149846

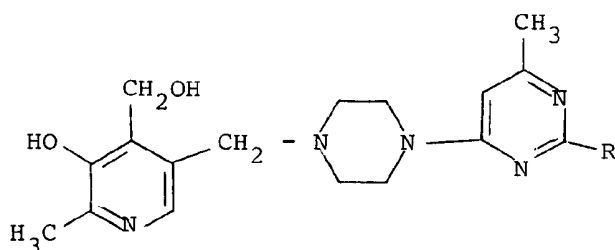
8

ønskede produkt som var et hvitt pulver med smeltepunkt 208°C , i et utbytte på ca. 76%. Analyse viste en god overensstemmelse med formelen $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$. Forbindelsen ble funnet å være uoppløselig ved romtemperatur i vann, men oppløselig i kloroform, etanol, transcutanol og dimetylsulfoksyd.

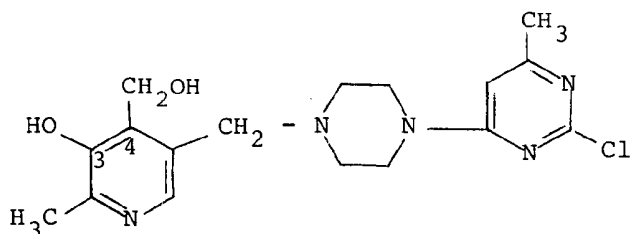
Det tilsvarende monocytrat er et hvitt stoff som smelter ved $118-121^{\circ}\text{C}$ (Tottoli), er temmelig oppløselig i vann ved romtemperatur hvis det er erholdt ved krystallisering, eller meget oppløselig i vann hvis det er erholdt ved lyofilisering.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-substituerte-4-[4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridylmetyl)-1-piperazinyl]-6-metylpyrimidiner med formelen



hvor R betyr et piperidinoradikal eller et 4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazinyl-radikal, og terapeutisk godtagbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t i e t p o l a r t o p p l ø s n i n g s - m i d d e l u n d e r t i l b a k e l ø p s k j ø l i n g o m s e t t e s p i p e r i d i n e l l e r 4-(2-metyl-3-hydroksy-4-hydroksymetyl-5-pyridyl-metyl)-1-piperazin med det tilsvarende klorid med formelen:



hvor -OH og $-\text{CH}_2\text{OH}$ -gruppene i 3- og 4-stillingene i pyridoksin-delen på forhånd er blokkert, og derefter oppvarmes den således erholdte forbindelse ved ca. $70-90^{\circ}\text{C}$ for å bryte blokkeringen av nevnte -OH og $-\text{CH}_2\text{OH}$ -grupper.