



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 07 21 (P. 235882)

Pierwszeństwo: 80 07 24 dla zastrz. 1
81 05 15 dla zastrz. 2 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 82 12 20

Opis patentowy opublikowano: 1986 10 30

Int. Cl.³ C07D 513/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhône-Poulenc Santé, Courbevoie (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,3,6,7-tetrahydrothiazolo[3,2-a]pirymidynonu-5

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,3,6,7-tetrahydrothiazolo[3,2-a]pirymidynonu-5 o ogólnym wzorze 1, w którym — R oznacza rodnik fenyłowy, alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla ewentualnie podstawiony 1—3 atomami chlorowca, alkenyłowy zawierający 2—4 atomów węgla lub cykloalkilowy zawierający 3—6 atomów węgla a R₁ oznacza atom wodoru, lub też każdy R i R₁, które są jednakowe lub różne, oznacza rodnik fenyłowy lub alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla niepodstawiony, lub też R i R₁ tworzą razem rodnik alkenowy zawierający 4 lub 5 atomów węgla, zaś R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla — lub każdy R i R₁ oznacza atom wodoru a R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, lub też oba R i R₁ oznaczają taki rodnik alkilowy.

Rodniki alkilowe wymienione powyżej oraz te, które będą przytoczone poniżej, mają łańcuch prosty lub rozgałęziony.

Według wynalazku, produkty o wzorze ogólnym 1, mogą być otrzymane działaniem 1,2-dwubromoetanu na 4,5-dihydro-2-tiouracyl o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i R₂ mają znaczenie podane powyżej, w rozpuszczalniku organicznym bezwodnym takim jak dwumetyloformamid w temperaturze zawartej pomiędzy około —10°C i maksimum 15°C, w obecności wodoru alkalicznego

2

4,5-dihydro-2-tiouracyl o wzorze 2 mogą być otrzymane metodą opisaną przez L. S. Sandakheieva i V. P. Mamaeva, Izvest. Sibir. Otdel. Akad. Nauk S.S.S.R. (1961) nr 7, str. 72—76; C. A. 56, 24482.

Nowe produkty o wzorze ogólnym 1 oczyszczają się zwykłymi metodami, takimi jak krystalizacja i chromatografia.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 778 911 znane są 2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pirymidynony-5. Produkty te są opisane jako wykazujące działanie przeciwbólowe.

Nowe produkty o wzorze ogólnym 1 wykazują interesujące własności farmakologiczne, dzięki którym mogą być stosowane w leczeniu choroby reumatycznej a także jako leki przeciwalergiczne. Ponadto posiadają one działanie przeciwbólowe.

Zwłaszcza są one aktywne w dawkach 10—100 mg/kg drogą doustną dla szczura przy obrzęku łapy spowodowanym odwróconą reakcją Arthusa (obrzęk spowodowany przez wstrzyknięcie pod podszewkę 50 µg surowicy z antyowalbuminy króliczej a następnie natychmiastowe wstrzyknięcie dożylnie owalbuminy według techniki D. K. Gemella i współprac., Agents et Actions 9, 107, (1979).

Związki te są również aktywne dla szczura w dawkach wynoszących zazwyczaj 5—10 mg/kg na dzień w ciągu 7 dni drogą doustną przy obrzęku łapy spowodowanym wstrzyknięciem pod podszewkę

wę *Bordetella pertussis* (*Hemophilus pertussis*) u szczura uczulonego na ten antygen, według techniki P. A. Dieppe'go i współprac., *Agents et Actions*, 6, 618 (1976).

Niektóre z tych związków okazały się aktywne w dawkach 20–80 mg/kg na dzień w ciągu 16 dni, przy podawaniu drogą doustną w metodzie eksperymentalnego gościa stawowego u szczura spowodowanego przez wstrzyknięcie pod podeszwę łapy tylnej uzupełniającego środka pomocniczego F. Delbarre'a i współprac. *C. R. Soc. Biol.* 162, 58 (1968).

Działanie przeciwbólowe wyraża się u myszy w dawkach między 1 a 100 mg/kg przy podaniu doustnym techniką E. Siegmund'a i in. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 279 (1957).

Ponadto, związki według wynalazku wykazują niską toksyczność. Toksyczność ostra dla myszy, LD_{50} , wynosi zazwyczaj 300–900 mg/kg lub powyżej 900 mg/kg drogą doustną.

Szczególnie interesujące są produkty o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy nie podstawiony, fenyłowy lub cykloalkilowy a R_1 oznacza atom wodoru lub też R i R_1 tworzą razem rodnik alkilowy a R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy.

Szczególnie interesujące są produkty o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1 lub 2 atomy węgla, fenyłowy lub cykloheksylowy a R_1 oznacza atom wodoru lub też R i R_1 tworzą razem rodnik pięciometylenowy, a R_2 oznacza atom wodoru.

Szczególnie interesujące są zwłaszcza: 7-metylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyna; 7-etylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyna; 7-cykloheksyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyna; 5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-7-spiro(5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyno)-7,1-cykloheksan; 3,7-dwumetylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyna; 7-fenilo-5-keto-2,3,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyna.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 51,7 g wodoru sodu w zawiesinie o stężeniu 64,5% w oleju dodano w ciągu 25 minut do oziębionego do temperatury 8°C roztworu 110 g 4-fenilo-4,5-dihydro-2-tiouracylu w 1200 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 15°C. Po 25 minutach po zakończeniu dodawania, do mieszaniny reakcyjnej wdroplono w ciągu 30 minut 91,7 ml 1,2-dwubromostanu, utrzymując przez cały czas temperaturę poniżej 15°C.

Mieszaninę kontynuowano jeszcze przez 2 godziny, po czym pozwolono na wzrost temperatury mieszaniny do około 20°C. Mieszaninę reakcyjną doprowadzono następnie do pH 5 przez dodanie wodnego 1 n roztworu kwasu solnego, po czym zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem do 0,13 kPa w temperaturze poniżej 50°C. Pozostałość rozpuszczono w 500 ml wody destylowanej, doprowadzono do pH 9 za pomocą wodnego 10 n roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahowano 3 razy łącznie 1400 ml chlorku metylenu. Tak otrzymaną fazę organiczną przemyto 300 ml wody destylowanej, wysuszono nad bezwodnym siarcza-

nem sodu, przesączono i zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymaną pozostałość 111 g rozpuszczono w 1100 ml chlorku metylenu i chromatografowano na kolumnie o średnicy 6,8 cm zawierającej 1100 zasadowego tlenku glinowego (0,05–0,16 mm).

Eluowano chlorkiem metylenu, zbierając frakcje po 250 ml. Pierwsze trzy frakcje usunięto; dalsze trzy frakcje połączono i zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymaną pozostałość (32,5 g) rozpuszczono we wrzącej mieszaninie 70 ml etanolu i 70 ml tlenku izopropylu.

Wytrącone po oziębieniu kryształy odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 2,7 kPa w temperaturze około 20°C. Otrzymano 13,6 g surowego produktu topiącego się w temperaturze 110°C, który połączono z 1,4 g produktu sporządzonego w taki sam sposób w innej operacji i rozpuszczono w 60 ml wrzącego etanolu.

Roztwór przesączono na gorąco i przesącz oziębiony w temperaturze 4°C w ciągu 1 godziny. Wytrącone kryształy oddzielono przez odsączenie, przemyto 5 ml etanolu, następnie 5 ml tlenku izopropylu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem (2,7 kPa) w temperaturze około 20°C w obecności pastylkowanego wodorotlenku potasu. Otrzymano 13 g 5-keto-7-fenilo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo- α [3,2- α]pirymidyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 112°C.

Przykład II. Roztwór 2,8 g 4-metylo-4,5-dihydro-2-tiouracylu w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu wdroplono w trakcie mieszania do zawiesiny w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu 2,1 g wodoru sodu w 50% dyspersji w oleju wazelinowym uważając, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej pozostawała poniżej 15°C.

Po zakończeniu dodawania kontynuowano mieszanie przez 1 godzinę, po czym w trakcie 30 minut wdroplono 3,8 ml 1,2-dwubromoetanu w mieszaninę reakcyjną utrzymując stałą temperaturę poniżej 15°C. Mieszaninę kontynuowano jeszcze przez 2 godziny, po czym stopniowo ogrzano mieszaninę aż do temperatury 100°C utrzymując ją w tej temperaturze przez 5 godzin.

Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zatężono do sucha pod obniżonym ciśnieniem do 2,7 kPa. Otrzymaną pozostałość rozprówadzono w 50 ml wodnego, nasyconego roztworu chlorku sodu i wyekstrahowano 6 razy w sumie 300 ml octanu etylu. Fazy organiczne połączono, przemyto 2-krotnie w sumie 50 ml wodnego roztworu nasyconego roztworu chlorku sodu i zatężono do sucha pod obniżonym ciśnieniem 2,7 kPa w temperaturze 50°C. Otrzymaną pozostałość chromatografowano na kolumnie o średnicy 3 cm wypełnionej 65 g krzemionki (0,040–0,063 mm) eluując octanem etylu pod ciśnieniem 51 kPa i zbierając frakcje o objętości 100 ml.

Po odrzuceniu pierwszych 7 frakcji i zatężeniu pod obniżonym ciśnieniem 2,7 kPa 5 następnych frakcji wyizolowano 0,15 g produktu, który chromatografowano od nowa na kolumnie o średnicy 0,5 cm zawierającej 1,5 g obojętnego tlenku glinu (0,12–0,15 mm). Eluowano mieszaniną chlorku me-

tylenu i cykloheksanu w stosunku objętościowym 50:50, zbierając frakcje o objętości po 5 ml.

Dwie pierwsze frakcje usunięto, osiem następnych frakcji połączono i zateżono do sucha pod obniżonym ciśnieniem 2,7 kPa, w temperaturze 40°C. W ten sposób otrzymano 40 mg 7-metylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyny w postaci białych kryształków o temperaturze topnienia 95°C.

4-metylo-4,5-dihydro-2-tiouracyl można sporządzić sposobem opisanym przez D. Billet'a i C. Mentzer'a w C. R. Acad. Sci. Paris **224**, 1164 (1947).

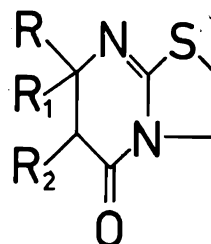
Postępując tak jak w przykładzie I, ale wychodząc z odpowiednich 2-tiouracylów można sporządzić następujące produkty:

Przykład nr	Produkt	Własności fizykochemiczne Temperatura topnienia °C
III	7-etylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a] pirymidyna	60
IV	7-izopropyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a] pirymidyna	50,6
V	5-keto-7-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [2,2-a] pirymidyna	47
VI	7-t-butyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a] pirymidyna	112
VII	7-izobutyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a] pirymidyna	w postaci oleju o współczynniku refraktacji $n_D = 1,545$
VIII	5-keto-7-(1-propenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo[3,2-a]-pirymidyna	olej o temperaturze wrzenia pod ciśnieniem 0,47 kPa
IX	7-cyklopeopyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a]pirymidyna	60
X	7-cykloheksyl-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a]pirymidyna	90
XI	6-metylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a]pirymidyna	76
XII	7,7-dimetylo-5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo [3,2-a]pirymidyna	90
XIII	5-keto-2,3,6,7-tetrahydro-spiro (5H-tiazolo[3,2-a] pirymidyno-7,1'-cykloheksan)	110
XIV	5-keto-7-trifluorometylo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyna	120

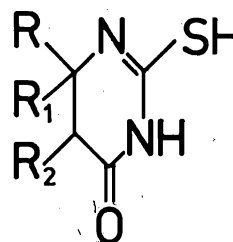
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,3,6,7-tetrahydrotiazolo[3,2-a]pirymidynonu-5 o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy lub alkilowy o 1—4 atomach węgla a R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się 1,2-dibromoetan z 4,5-dihydro-2-tiouracylem o wzorze ogólnym 2, w którym R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym izoluje się otrzymany produkt.

2. Sposób wytwarzania nowej pochodnej 2,3,6,7-tetrahydrotiazolo[3,2-a]pirymidynonu-5 o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla podstawiony 1—3 atomami chlorowca, rodnik alkenylowy o 2—4 atomach węgla lub cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub każdy R i R_1 które są jednakowe lub różne oznaczają rodnik fenyłowy lub alkilowy o 1—4 atomach węgla niepodstawiony lub tworzą razem rodnik alkilenowy o 4—5 atomach węgla a R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, lub R oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy lub alkilowy o 1—4 atomach węgla, R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza atom wodoru lub drugą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub każdy oznacza grupę alkilową, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się 1,2-dwubromoetan z 4,5-dihydro-2-tiouracylem o wzorze ogólnym 2, w którym R, R_1 , R_2 mają znaczenie podane powyżej, po czym wydziela się otrzymany produkt.



WZÓR 1



WZÓR 2