



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

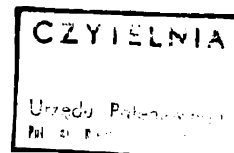
Int. Cl.³ C07D 239/32

Zgłoszono: 19.11.80 (P. 227972)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.10.81

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1984



Twórcy wynalazku: Zdzisław Machoń, Ryszard Jasztold-Howorko, Marian Wilimowski

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

Sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoilo-aminopirymidyno-6-karboksylowego o wzorze 1. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje działanie na ośrodkowy układ nerwowy oraz silne działanie przeciwzapalne.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o wzorze 1, polega na reakcji benzoilowania chlorkiem kwasu p-chlorobenzoiesowego kwasu 2,4-dihydroksy-5-aminopirymidyno-6-karboksylowego, w wyniku której otrzymuje się kwas o wzorze 2, na który działa się chlorkiem tionylu i otrzymuje laktam o wzorze 3, który następnie poddaje się reakcji z cykloheksyloaminą. Nowy cykloheksyloamid o wzorze 1 wytwarza się także z kwasu o wzorze 2, który ogrzewa się z bezwodnikiem octowym, a otrzymany lakton o wzorze 4 poddaje się reakcji z cykloheksyloaminą w roztworze bezwodnych alkoholi alifatycznych. Wynalazek dotyczy także sposobu, w którym kwas o wzorze 2 poddaje się reakcji z cykloheksyloaminą z dimetyloformamidzie lub pirydynie w obecności dicykloheksylokarbodiimidu i po odsączeniu wydzielonego dicykloheksylo mocznika otrzymuje się od razu związek o wzorze 1.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku wykazuje działanie na ośrodkowy układ nerwowy, wyrażające się u zwierząt doświadczalnych hamowaniem ruchliwości spontanicznej oraz ruchliwości pobudzonej amfetaminą, działaniem przeciwserotominowym oraz silną aktywnością potęgującą działanie DOPA. Ponadto wykazuje on działanie przeciwzapalne, określone między innymi hamowaniem biosyntezy prostaglandyn oraz w charakterystycznym teście karageninowym, w którym wykazano zmniejszenie obrzęku łapy tylnej szczura w 60% po upływie 1 godziny. Według przeprowadzonych badań związek ten, w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych i przeciwzapalnych charakteryzuje się bardzo niską toksycznością LD₅₀, przy podaniu doustnym 3000 mg/kg, a przy podaniu dootrzewnowym 667 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach wykonania.

Przykład I. A) Do zawiesiny 7 g kwasu 2,4-dihydroksy 5-aminopirymidyno-6-karboksylowego w 100 ml pirydyny bezwodnej dodaje się przy mieszaniu i chłodzeniu 6 ml chlorku p-chlorobenzoilu. Następnie po 15 minutach mieszaninę ogrzewa się przez 1 godzinę na łaźni

wodnej w temperaturze 85°C. Po ochłodzeniu odsącza się produkt, który krystalizuje z dimetyloformamidu. Otrzymuje się 5,2 g kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 327–330°C, przy wydajności 41%.

B) Do zawiesiny 2 g kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego w 35 ml benzenu bezwodnego dodaje się 2,6 ml chlorku tionylu i 7 kropli dimetyloformamidu, a następnie ogrzewa się we wrzeniu w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny odsącza się 1,6 g laktamu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 312–314°C, przy wydajności 85%.

C) Do zawiesiny 2 g laktamu kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego w 45 ml etanolu absolutnego dodaje się 4,5 ml cykloheksyloaminy w 15 ml etanolu absolutnego i ogrzewa przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie po ochłodzeniu odsącza się biały osad, który przekrystalizowuje się z metanolu, uzyskując 1,5 g cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 243–245°C, przy wydajności 55%.

Przykład II. A) 2 g kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego ogrzewa się z 80 ml bezwodnika octowego pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny odsącza się 1,5 g osadu laktonu, kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 315–317°C, przy wydajności 79%.

B) Do zawiesiny 3 g laktonu kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego w 60 ml etanolu absolutnego dodaje się 6 ml cykloheksyloaminy w 20 ml etanolu absolutnego i ogrzewa przez 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie po ochłodzeniu odsącza się biały osad, który krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 2,1 g cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 243–245°C, przy wydajności 51%.

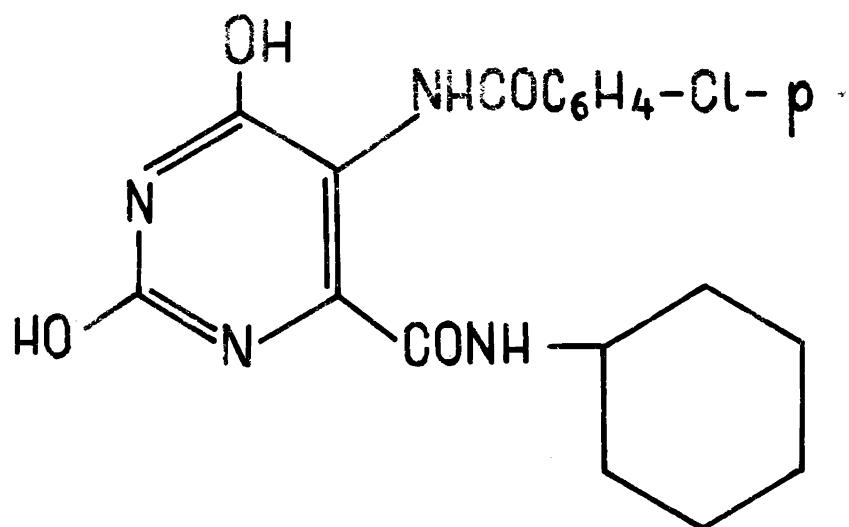
Przykład III. Do roztworu kwasu 2,4-dihydroksy-5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego w 80 ml dimetyloformamidu dodaje się roztwór 2,5 g dicykloheksylokarbodiimidu w 10 ml dimetyloformamidu i ogrzewa się do wrzenia, po czym pozostawia na 5 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie odsącza się wydzielony dicykloheksylomocznik, a do przesączu dodaje się 6 ml cykloheksyloaminy i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę, a następnie pozostawia na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Amid wytrąca się wodą, uzyskując 1,8 g cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia 243–245°C z wydajnością 46%.

Zastrzeżenia patentowe

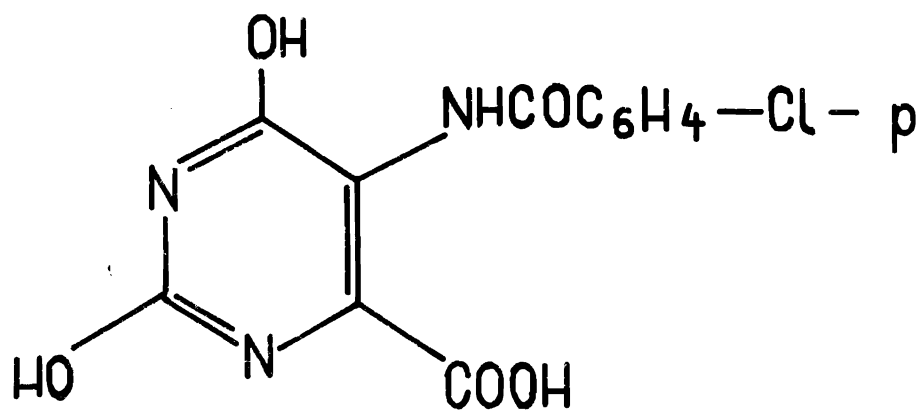
1. Sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że kwas 2,4-dihydroksy 5-aminopirymidyno-6-karboksylowy poddaje się reakcji benzoilowania chlorkiem kwasu p-chlorobenzooesowego, a na otrzymany kwas o wzorze 2 działa się chlorkiem tionylu i otrzymamy laktam o wzorze 3, poddaje się następnie reakcji z cykloheksyloaminą.

2. Sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że kwas 2,4-dihydroksy 5-aminopirymidyno-6-karboksylowy poddaje się reakcji benzoilowania chlorkiem kwasu p-chlorobenzooesowego, a na otrzymany kwas o wzorze 2 działa się bezwodnikiem octowym, zaś otrzymany lakton o wzorze 4 poddaje się reakcji z cykloheksyloaminą w roztworach bezwodnych alkoholi alifatycznych.

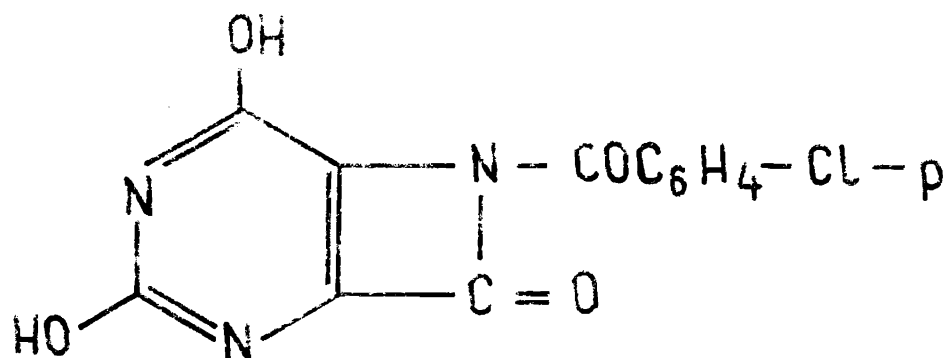
3. Sposób wytwarzania nowego cykloheksyloamidu kwasu 2,4-dihydroksy 5-p-chlorobenzoiloaminopirymidyno-6-karboksylowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że kwas 2,4-dihydroksy 5-aminopirymidyno-6-karboksylowy poddaje się reakcji benzoilowania chlorkiem kwasu p-chlorobenzooesowego a otrzymany kwas o wzorze 2 poddaje się reakcji z cykloheksyloaminą w dimetyloformamidzie lub pirydynie w obecności dicykloheksylokarbodiimidu i odsącza wydzielony dicykloheksylomocznik.



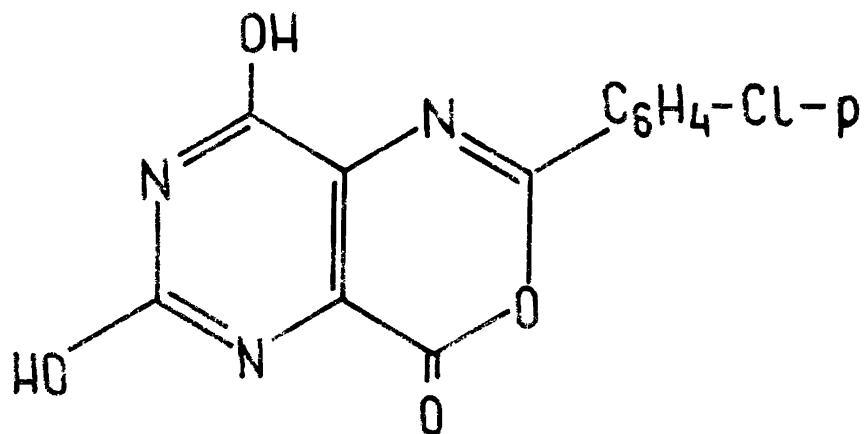
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4