

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

125 682



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 79.04.25 (P. 230180)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 80.12.01

Opis patentowy opublikowano: 1986 01 31

Int. Cl.⁸ C07D 471/04
C07D 487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára
RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej. Opisano wytwarzanie pochodnych 9-karboksy-2-metylo - 6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny przez katalityczne uwodornienie odpowiednich związków nienasyconych (J. Het. Chem. 13, 797, 1976).

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki są nowe, a przedstawia je ogólny wzór 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy; R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy; R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy; R^3 oznacza atom wodoru, rodnik C_{1-4} alkilowy, grupę karboksylową, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, grupę alkoksycarbonylową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej, grupę karbamylową, lub cyjanową, m oznacza atom metalu alkalicznego, n oznacza liczbę 0 lub 1;

Według wynalazku, związki o wzorze 1 o wyżej podanym znaczeniu podstawników oraz ich optycznie czynne antypody i sole otrzymuje się w taki sposób, że na związek o wzorze 2 w którym R, R^1 , R^2 , R^3 i n mają wyżej podane znaczenia, działa się dwusiarczkiem węgla o wzorze CS_2 , w obecności jonów metalu alkalicznego, korzystnie w niższym alkoholu, w temperaturze 0—120°C i ewentualnie wytworzony związek o wzorze 1 przeprowadza w optycznie czynne antypody albo fizjologicznie dopuszczalne sole.

2

Jako alkohol korzystnie stosuje się metanol, etanol, n- lub izopropanol lub n-butanol. Korzystnymi wodorotlenkami metali alkalicznych są wodorotlenek sodu i wodorotlenek potasu. Reakcję korzystnie przeprowadza się w 0 do 120°C. Na 1 mol związku o wzorze 2 stosuje się 1 do 5 moli dwusiarczku węgla.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 2 zawierają czynne atomy wodoru w grupie metylenowej w położeniu β w stosunku do atomów azotu i że te atomy wodoru są reaktywne w reakcjach podstawienia elektrofilowego. Część związków o wzorze 1 wykazuje cenną czynność biologiczną, a inne służą jako materiały wyjściowe w syntezie związków biologicznie czynnych. Związki z atomem azotu w pozycji węzłowej o wzorze 1 i ich dalej rozwinięte pochodne mogą być stosowane w lecznictwie.

Związki o wzorze 1 mogą istnieć w trzech postaciach tautomerycznych, przedstawionych na schemacie 1. Zależnie od natury podstawników, jedna z tych postaci może przeważać lub w danych warunkach dwie postaci tautomeryczne mogą tworzyć mieszaninę równowagową, co można wykazać spektroskopowo. Każda z postaci tautomerycznych może występować jako izomery geometryczne Z—E. W przykładach za nazwę związków przyjęto postacie przeważające.

Wynalazek dotyczy wytwarzania wszelkich możliwych izomerów geometrycznych oraz racemicz-

nych i optycznie czynnych postaci związków o wzorze 1.

Termin „rodnik C_{1-4} alkilowy” oznacza w niniejszym opisie rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym. Termin „grupa C_{1-4} alkoksylokw” oznacza grupę alkoksyłową z rodnikiem alkilowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Stosowane jako materiał wyjściowy heterocykliczne związki o wzorze 2 można otrzymywać sposobami według węgierskich opisów patentowych nr 156119, 158085, 162384, 162373 i 166577 i hollenderskiego zgłoszenia patentowego nr 7212286.

Solami związków o wzorze 1 mogą być sole metali alkalicznych utworzone na grupie karboksylowej, jak sodowe, potasowe, amonowe, metali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu oraz sole z aminami, np. z trójetyloaminą.

Nowe związki o wzorze 1 można stosować przede wszystkim jako farmaceutyczne produkty przejściowe. Można je przeprowadzać w pochodne pirydo[1,2-a]pirymidyny podstawione w położeniu 9 grupą hydrazonową, działając solami aryldwuzastawionymi i otrzymując produkty końcowe wykazujące czynność farmaceutyczną, np. przeciwalergiczną. Niektóre spośród związków o wzorze 1 wykazują czynność PG-antagonistyczną, przeciwbólową, przeciwmiażdżycową, uspokajającą i inne.

Kwas 9-(fenyloaminiotiokarbonylo)-6-metylo-4-keto-1,6,7,8 - czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboskylowy-3-podany dożylnie posiada ED_{50} /ml/kg 9,1.

Jeżeli związki o wzorze 1 stosuje się w lecznictwie, to ich efektywna dawka dzienna wynosi 1–500 mg, a podaje się ją jednorazowo lub podzieloną na dawki mniejsze, zależnie od dziedziny stosowania.

Związki o wzorze 1 mogą być formułowane w drażetki, tabletki, kapsułki, roztwory iniekcyjne, zawiesiny, proszki, czopki lub inne postaci, które mogą zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki dezintegrujące i nośniki.

Przykład I. 5,9 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9 - czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny i 2,3 ml dwusiarczku węgla rozpuszcza się w 35 ml etanolu, a do roztworu wkrapla się, w 25–30°C, roztwór 2,8 g wodorotlenku potasu w 25 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 9,7 g dwupotasowej soli 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(bis - tiolo)metyleno-4-keto-6,7,8,9 - czterowodoro-4H-pirymidyny.

Przykład II. Do roztworu 9,7 g dwupotasowej soli 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(bis - tiolo)metyleno-4-keto - 6,7,8,9 - czterowodoro-4H-pirymidyny (otrzymanej w przykładzie I) w 60 ml etanolu wkrapla się, przy zewnętrznym chłodzeniu, 4,7 ml siarcznanu dwumetylu, po czym miesza całość w ciągu godziny w 40°C. Wytrącone, jasno-żółtej barwy kryształy odsączają się, przemywa wodą i suszy otrzymując 7,1 g (86%) 3-etoksykarbonylo-6-metylo - 9-(metylotiokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, która

po przekrystalizowaniu z benzenu topnieje w 198–199°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{14}H_{18}N_2O_3S_2$: C 51,51%, H 5,56%, N 8,58%, wartości znalezione: C 51,70%, H 5,78%, N 8,48%.

Przykład III. Do 60 ml etanolowego roztworu 9,7 g dwupotasowej soli 3-etoksykarbonylo-6-metylo - 9-(bis - tiolo) - metyleno] - 4-keto - 6,7,8,9 - czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, otrzymanej według przykładu I, dodaje się 4,7 g bromku etylenu. Całość miesza się w ciągu godziny w 40°C, po czym odsączają wytrącony bromek sodu. Ług mączysty odparowuje się do połowy objętości, oziębia, odsączają wytrącone kryształy, przemywa je wodą i suszy. Otrzymuje się 3 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo - (1,3 - ditiolano-2-ylideno)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny. Po krystalizacji z etanolu produkt topnieje w 205–207°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{15}H_{18}N_2O_3S_2$: C 53,23%, H 5,36%, N 8,27%, wartości znalezione: C 53,17%, H 5,41%, N 8,22%.

Przykład IV. 3,26 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(metylotio - tiokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin w 20 ml bezwodnika octowego. Po oziębieniu odsączają się wytrącone kryształy, przemywa benzenem i suszy. Otrzymuje się 1,6 g (57,6%) 3 - etoksykarbonylo-6-metylo-9-(4-3-etoksykarbonylo - 6-metylo)-4-keto - 6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno - 9 - ylideno-(1,3-ditiolano-2-ylideno)-4-keto - 6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, która po krystalizacji z dwumetyloformamidem topnieje w 315–318°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{24}H_{28}N_4O_6S_2$: C 56,10%, H 5,07%, N 10,07%, S 11,52%; wartości znalezione: C 55,89%, H 4,98%, N 10,20%, S 10,80%.

Przykład V. 3,26 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo - 9 - (metylotio - tiokarbonylo) - 4-keto - 1,6,7,8 - czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny i 0,6 g etyldwuaminy w 50 ml benzenu utrzymuje się w ciągu 10 godzin we wrzeniu. Wytrącone żółtej barwy kryształy odsączają się, pokrywa benzenem i suszy.

Otrzymuje się 1,9 g (62%) 3-etoksykarbonylo-6-metylo - 9(2 - imidazolidyno)-4-keto-6,7,8,9 - czterowodoro-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidyny, którą po przekrystalizowaniu z dwumetylofarmamidem topnieje w 25–254°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{18}H_{18}N_4O_3$: C 59,15%, H 5,9%, N 18,40%, wartości znalezione: C 58,91%, H 5,85%, N 18,35%.

Przykład VI. 0,8 g 3-cyjano-4-keto-4,6,7,8-czterowodoropirolo[1,2-a]pirymidyny i 0,6 g dwusiarczku węgla rozpuszcza się w 10 ml etanolu, a do roztworu wkrapla 0,6 g wodorotlenku potasu w 10 ml etanolu. Całość miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Jako produkt otrzymuje się dwupotasową sól 3-cyjano - 9-[(bis-tiolo)metyleno]-4-keto-4,6,7,8-czterowodoro-piolo[1,2-a]pirymidyny.

Przykład VII. Dwupotasową sól 3-cyjano-9-(bis - tiolo/ - metyleno)-4-keto-4,6,7,8-czterowodoro-

-pirolo[1,2-a]pirymidyny, sporządzoną według przykładu VI, rozpuszcza się w 20 ml etanolu, do roztworu dodaje 1,25 g siarczanu dwumetylu i całość miesza w ciągu godziny w 40°C. Wytrącone kryształy odsącza się i przemywa etanolem.

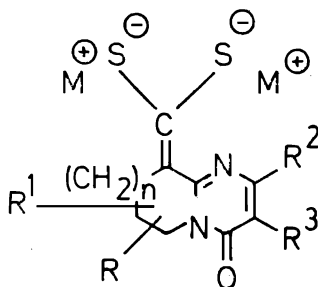
Otrzymuje się 0,46 g (36,5%) 3-cyjano-9-(metylotiotiokarbonylo)-4-keto - 1,4,6,7-czterowodoro-pirololo [1,2-a]pirymidyny o temperaturze topnienia 202—203°C.

Analiza elementarna: wartości obliczone dla $C_{10}H_6N_4OS_2$: C 47,79%, H 3,61%, N 16,72% wartości znalezione: C 48,01%, H 3,52%, N 16,81%.

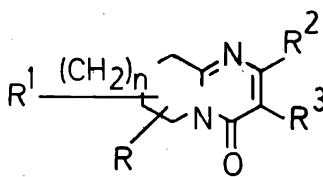
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej o wzorze 1, w którym R, oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy, R¹

oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy, R² oznacza atom wodoru lub rodnik C_{1-4} alkilowy, R³ oznacza atom wodoru, rodnik C_{1-4} alkilowy, grupę karboksylową, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, grupę alkoksykarbonylową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej, grupę karbamylową lub cyjanową, m oznacza atom metalu alkalicznego, n oznacza liczbę 0 lub 1 oraz ich soli i optycznie czynnych antypodów, **znamienny tym**, że na związek o wzorze ogólnym 2, w którym R, R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenie działa się dwusiarczkiem węgla o wzorze CS₂, w obecności jonów metalu alkalicznego korzystnie w niższym alkoholu, w temperaturze 0—120°C i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w optycznie czynne antypody albo fizjologicznie dopuszczalne sole.



WZOR 1



WZOR 2