



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

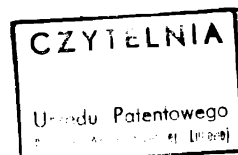
Int. Cl.³ C07D 471/04

Zgłoszono: 84 01 19 (P. 245806)

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- β -hydroksy- γ - -morfolinopropylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu

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

Ze stanu techniki nie są znane sposoby wytwarzania β -hydroksy- γ -morfolinopropylowej pochodnej pirydo-[2,3-d]-pirymidyny.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego 2-metylo-3- β -hydroksy- γ -morfolinopropylo-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 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-on o wzorze 2, na który następnie działa się nadmiarem chlorku β -hydroksy- γ -morfolinopropylowego 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 o działaniu farmakologicznym. Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje w badaniach farmakologicznych działanie hipotensyjne. Związek ten podawany szczurom w dawce 30 mg/kg powoduje spadek ciśnienia, który narasta z upływem minut, osiągając po 60 minutach od podania 50 mm Hg. W zakresie wpływu związku na czynność oddechową u szczurów, powoduje niewielkie zwolnienie częstości oddechu. Związek ten w sposób statystycznie znamieny w dawce 50 mg/kg znosi wzrost obwodowego oporu naczyniowego, wywołanego podaniem 50 mcg noradrenaliny oraz zapobiega temu wzrostowi. Toksyczność przybliżona związku oznaczona w teście po podaniu dootrzewnowym u myszy wynosi 400 mg/kg.

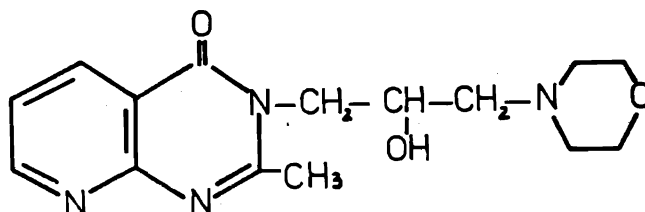
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

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 ochładza, 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. Do 20 cm³ suchego ksylenu i 0,3 g (0,007 mola) amidku sodowego wprowadza się zawiesinę 1 g (0,0062 mola) 2-metylo-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymi-

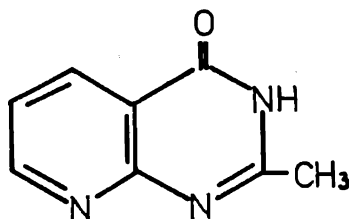
dyn-4-onu w 10 cm³ suchego ksylenu. Mieszaninę reagentów ogrzewa się w lekkim wrzeniu 2 godziny, sól sodową odsącza się, rozpuszcza się ją w 20 cm³ metanolu, a następnie ogrzewa 4 godziny z 1,3 g (0,007 mola) chlorku β -hydroksy- γ -morfolinopropylowego. Odsącza się od nieprzereagowanej soli sodowej, rozpuszczalnik oddestylowuje się, z pozostałości wyodrębnia się krystaliczny produkt, który przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 1,56 g, co stanowi 83% wydajności teoretycznej, 2-metylo-3- β -hydroksy- γ -morfolinopropyl-3,4-dihydropirydo-[2,3-d]-pirymidyn-4-onu. Związek ten jest bezbarwną, krystaliczną substancją o temperaturze topnienia 492–493 K, rozpuszczalną w metanolu, acetonie, dimetylosulfotlenku, tetrahydrofuranie, zaś nierozpuszczalną w benzenie, wodzie, eterze etylowym i naftowym, która nie podlega zmianom pod wpływem powietrza i światła.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 2-metylo-3- β -hydroksy- γ -morfolinopropyl-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 chlorku β -hydroksy- γ -morfolinopropylowego w temperaturze 363 K.



WZÓR 1



WZÓR 2