



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.02.75 (P.177899)

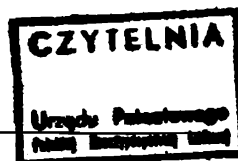
Pierwszeństwo: 09.02.74 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 29/42

Int. Cl.²
C07D 211/76



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodopirydonów-2

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy, chemicznie oryginalny sposób wytwarzania nowych 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodopirydonów-2, mogących znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze, zwłaszcza jako środki działające na naczynia wieńcowe i przeciw nadciśnieniu.

Wiadomo, że reakcja estru dwuetylowego kwasu benzylidenomalonowego z estryem etylowym kwasu 3-aminokrotonowego prowadzi do 3,4-dwuwodopirydonu, (schemat 1), [Knoevenagel, Fries, Ber. 31, 761 (1896)].

Nowe 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodopirydony-2 o wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającym ewentualnie 1-2 atomy tlenu, R₂ oznacza rodnik węglowodorowy nasycony lub nienasycony, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo cykliczny, albo rodnik arylowy, zawierający ewentualnie 1-3 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak grupa alkilowa, alkoksylowa, atom chlorkowa, grupa nitrowa, cyjanowa, trifluorometylowa, karbonyloalkylowa albo SO₂-alkilowa (n=0-3), albo oznacza rodnik naftylowy, chinolidowy, izochinolidowy, pirydylowy, pirymidylowy, benzylowy, albo furylowy, a R₃ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, albo rodnik arylowy, ewentualnie podstawiony grupą alkilową, alkoksylową, azidową, trifluorometylową albo atomem chlorkowa, wytwarza się przez reakcję 4-gidroksy-1,3-dihydro-

2

nów-5 o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, z estrami kwasu amidynooctowego o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, w obecności obojętnych rozpuszczalników organicznych, ewentualnie w obecności katalitycznych ilości alkoholu metylu alkalicznego w temperaturze 20-200°C.

Nowe 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodopirydony-2 o wzorze ogólnym 1 wykazują silne i długotrwałe właściwości rozszerzające naczynia wieńcowe i działanie przeciw nadciśnieniu.

Niespodziewanie stwierdzono, że w reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku powstają nowe 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodopirydony-2 o wzorze ogólnym 1 z tak dobrą wydajnością i o tak wysokim stopniu czystości, ponieważ zgodnie ze stanem techniki należałoby oczekiwać addycji funkcji amidynowej do α, β-nienasyconej funkcji karbonylowej z wytworzeniem dwuwodopirydonów o wzorze 4, zgodnie ze schematem reakcji 2 [E. F. Silversmith, J. Org. Chem. 27, 4690 (1962)].

Podczas prowadzenia sposobu według wynalazku nie obserwuje się jednak oczekiwanego tworzenia się związków o wzorze 4.

Ważną cechą sposobu według wynalazku jest uzyskiwanie wysokich wydajności i produktów o znacznej czystości, przy czym sposób ten można prowadzić praktycznie przy nieznacznych nakładach technicznych i bardzo ekonomicznie.

Jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się 2-

-fenylo-4-/3'-nitrobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5 i ester etylowy kwasu amidynooctowego, wtedy przebieg reakcji można przedstawić za pomocą schematu 3.

We wzorze 2 R_2 oznacza korzystnie rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo cykliczny nasycony, zawierający do 6 atomów węgla, rodnik fenyłowy zawierający 1—2 jednakowych albo różnych podstawników, takich jak grupa alkilowa, alkoksylowa, każda o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca, zwłaszcza fluoru lub chloru, grupa nitrowa, cyjanowa, trójfluorometylowa, karboalkoksylowa o 1—4 atomach węgla w grupie alkoksylowej albo grupa SO_n -alkilowa, przy czym n oznacza 0 albo 2, a grupa alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, albo oznacza rodnik naftylowy, chinolilowy, pirydyłowy, tenylo-~~owy~~ albo furylowy, a R_3 oznacza korzystnie rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza o 1—2 atomach węgla, albo rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkilową, alkoksylową, każdą o 1—2 atomach węgla, albo grupą nitrową, trójfluorometylową, atomem fluoru, chloru albo bromu.

Stosowane w sposobie według wynalazku 4-ylideno-1,3-oksazolinony-5 o wzorze 2 są znane albo można je wytworzyć znanymi sposobami (Org. Reactions, tom. XV).

Jako przykłady 4-ylideno-1,3-oksazolinonów-5 można wymienić 2-fenylo-4-benzylideno-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-benzylideno-1,3-oksazolinon-5, 2-fenylo-4-/3'-nitrobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-/4'-chlorofenylo/-4-/4''-chlorobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-/4'/metoksyfenylo/-4-etylideno-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/2'-trójfluorometylo-benzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-fenylo-4-/2'-cyjanobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/2'-naftylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/α-pirydyłometylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-etylo-4-/2'-nitrobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-izopropyl-4-benzylideno-1,3-oksazolinon-5, 2-/4'-metylofenylo-4-benzylideno-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/4'-metylobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-/4'-chlorofenylo/-4-/3''/4''-dwuchlorobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/2'-fluorobenzylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-metylo-4-/2'-tenylylideno/-1,3-oksazolinon-5, 2-etylo-4-/2'-furfurylideno/-1,3-oksazolinon-5.

We wzorze 3 R_1 oznacza korzystnie rodnik alkilowy albo alkenylovyy o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, zawierającym do 6 atomów węgla który ewentualnie zawiera w łańcuchu 1 atom tlenu. Amidyny stosowane w sposobie według wynalazku są znane albo można je wytworzyć znanymi sposobami [S. M. Mc. Elvain, B. E. Tate, J. A. C. S. 73, 2760 (1951)].

Jako przykłady amidyn można wymienić ester metylowy kwasu amidynooctowego, ester etylowy kwasu amidynooctowego, ester n-propylowy kwasu amidynooctowego, ester izopropylowy kwasu amidynooctowego, ester propangilowy kwasu amidynooctowego, ester butylowy kwasu amidynooctowego, ester β-metoksyetylowy kwasu amidynooct-

wego, ester (α- albo β)-etoksyetylowy kwasu amidynooctowego.

Amidyny można stosować w postaci wolnej albo w postaci ich soli, na przykład chlorowcowodor-
5 ków, z soli uwalnia się je za pomocą środków zasadowych, na przykład alkoholanów metali alkalicznych.

Jako rozcieńczalniki stosuje się wszystkie obojętne rozpuszczalniki organiczne. Do nich należą
10 zwłaszcza alkohole, takie jak metanol, etanol, propanol, etery, takie jak dioksan, eter etylowy albo kwas octowy lodowaty, pirydyna, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy albo acetonitryl.

15 Temperaturę reakcji można zmieniać w szerokim zakresie. W zasadzie reakcję prowadzi się w temperaturze 20—200°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

20 Reakcję można prowadzić pod ciśnieniem normalnym, lecz również pod ciśnieniem podwyższonym. W zasadzie stosuje się ciśnienie normalne.

Substancje biorące udział w reakcji, wprowadza się w ilościach molowych.

25 Nowe związki są substancjami nadającymi się do stosowania jako leki. Posiadają one szeroki i wielostronny zakres działania farmakologicznego.

W szczególności w doświadczeniach na zwierzętach można wykazać następujące zasadnicze dział-
30 łania:

1. Związki wywołują przy podaniu pozajelitowym, doustnym i podjęzykowym wyraźne i utrzymujące się długo rozszerzenie naczyń wieńcowych. To działanie na naczynia wieńcowe zostaje
35 wzmocnione przez jednoczesny azotyno-podobny efekt odciążający serce. Wpływają one lub zmieniają przemianę materii w sercu w sensie zaoszczędzania energii.

2) Związki obniżają ciśnienie krwi u zwierząt normotonicznych i hipertonicznych, mogą więc
40 być stosowane jako środki przeciw nadciśnieniu.

3) Pobudliwość układu wytwarzającego bodźce i przewodzącego bodźce w obrębie serca zostaje
45 obniżona tak, że w wyniku przy dawkach leczniczych pojawia się dające się stwierdzić działanie przeciw migotaniu.

4) Napięcie mięśni gładkich naczyń ulega silnemu obniżeniu pod wpływem tych związków. To rozkurczowe działanie na naczynia może objawiać
50 się w całym układzie naczyń albo też w mniej lub więcej ograniczonych obszarach naczyń, jak na przykład ośrodkowy układ nerwowy.

5) Związki te posiadają silne działanie rozkurczowe na mięśnie, uwidaczniające się na mięśniach gładkich żołądka, przewodu jelitowego, uk-
55 ładku moczopłciowego i układu oddechowego.

6) Związki wpływają na poziom cholesterolu względnie lipidów we krwi.

60 Nowe substancje czynne można w znany sposób przeprowadzać w zwykłe stosowane postaci leku, takie jak tabletki, kapsułki, drażetki, pigułki, granulaty, aerozole, syropy, emulsje, zawiesiny i roztwory, przy zastosowaniu obojętnych, nie-
65 toksycznych, farmaceutycznie odpowiednich nośników albo rozpuszczalników. W tych przypad-

Kach leczniczo czynna substancja powinna występować w stężeniu około 0,5—00% wagowych całej mieszaniny, to znaczy w ilościach wystarczających do osiągnięcia podanego zakresu dawkowania.

Postacie leku wytwarza się na przykład drogą rozcieńczenia substancji czynnych rozpuszczalnikami i/lub nośnikami, ewentualnie przy zastosowaniu środków emulgujących i/lub dyspergujących, przy czym na przykład w przypadku użycia wody jako rozcieńczalnika ewentualnie można stosować organiczne rozpuszczalniki jako rozpuszczalniki pomocnicze.

Jako substancje pomocnicze można na przykład wymienić wodę, nietoksyczne organiczne rozpuszczalniki, takie jak parafiny, na przykład frakcje ropy naftowej, oleje roślinne, na przykład olej arachidowy, olej sezamowy, alkohole, na przykład alkohol etylowy, gliceryna, glikole, na przykład glikol propylenowy, glikol polietylenowy, stałe nośniki, takie jak naturalne mączki mineralne, na przykład kaoliny, glinki, talk, kreda, syntetyczne mączki mineralne, na przykład wysoko zdyspergowany kwas krzemowy, krzemiany, cukry, na przykład cukier trzcinowy, mlekowy, gronowy, środki emulgujące, takie jak emulgatory niejonotwórcze i anionowe, na przykład estry polioksyetylenowe kwasów tłuszczowych, estry polioksyetylenowe alkoholi tłuszczowych, alkilosulfoniany, środki dyspergujące, na przykład lignina, lugi posiarzynowe, metyloceluloza, skrobia i poliwinylopirolidon i środki zwiększające poślizg, na przykład stearynian magnezowy, talk, kwas stearynowy, siarczan sodowy i laurylosiarczan sodowy.

Związki te stosuje się w zwykły sposób, zwłaszcza doustnie lub pozajelitowo, zwłaszcza doustnie albo dożylnie. W przypadku stosowania doustnego tabletki mogą oczywiście zawierać poza wymienionymi nośnikami również cytrynian sodowy, węglan wapniowy i fosforan dwuwapniowy wraz z różnymi substancjami dodatkowymi, takimi jak skrobia, zwłaszcza skrobia ziemniaczana, żelatyna i tym podobne. Ponadto można jednocześnie stosować do tabletkowania środki zwiększające poślizg, takie jak stearynian magnezowy, laurylosiarczan sodowy i talk. W przypadku wodnych zawiesin i/lub eliksirów przewidzianych do stosowania doustnego, można dodawać do substancji czynnych poza wymienionymi wyżej substancjami pomocniczymi, rozmaite substancje poprawiające smak lub barwniki. W przypadku stosowania pozajelitowego można stosować roztwory substancji czynnych przy użyciu odpowiednich ciekłych nośników.

W zasadzie przy stosowaniu dożylnym okazało się korzystne podawanie około 0,5—20 mg/kg, zwłaszcza 1—10 mg/kg wagi ciała na dzień celem osiągnięcia efektu leczniczego; a przy stosowaniu doustnym dawkowanie wynosi około 0,5—100 mg/kg, zwłaszcza 5—50 mg/kg wagi ciała na dzień.

Pomimo to może ewentualnie okazać się pożądane odstępianie od wymienionych ilości, a mianowicie w zależności od wagi ciała zwierząt doś-

wiadczalnych, względnie od sposobu podawania, lecz również w zależności od gatunku zwierząt i ich indywidualnej reakcji na lek, względnie jego postaci i czasu względnie okresu, w którym lek się podaje. Tak więc w niektórych przypadkach może okazać się dostateczna ilość mniejsza od wymienionej ilości minimalnej, podczas gdy w innych przypadkach należy przekroczyć wymienioną górną granicę. W przypadku podawania większych ilości może okazać się godne polecenia rozdzielenie dawki na kilka pojedynczych dawek w ciągu dnia. W medycynie stosuje się ten sam zakres dawek.

Działanie na naczynia wieńcowe niektórych związków o wzorze 1 podaje się jako przykłady w poniższej tablicy.

Tablica

Związek	Wyraźnie rozpoznawalny wzrost nasycenia tlenem w zatoce wieńcowej	
	dawka	czas trwania działania
wzór 5	5 mg/kg dożylnie	30 minut
wzór 9	10 mg/kg dożylnie	30 minut

Działanie na naczynia wieńcowe stwierdzono u psów — mieszańców w znieczuleniu ogólnym z założonym cewnikiem serca przez pomiar wzrostu nasycenia tlenem w zatoce wieńcowej. Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jednak jego zakresu w żadnej mierze.

Przykład I. Przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 6 godzin roztworu 22,2 g 2-metylo-4-/3'-chlorobenzylideno-/1,3-oksazolinonu-5 i 13 g estru etylowego kwasu amidynoocetowego w 200 ml etanolu wytwarza się ester etylowy kwasu 3-acetyloamino-6-amino-4-/3'-chlorofenylo-/3,4-dwuwodoropirydono-/2-/5-karboksyłowego o wzorze 5 o temperaturze topnienia 270°C z 61% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 6 godzin roztworu 17,1 g 2-metylo-4-benzylideno-1,3-oksazolinonu-5 i 13 g estru etylowego kwasu amidynoocetowego w 200 ml etanolu wytwarza się ester etylowy kwasu 3-acetylamino-6-amino-4-fenylo-3,4-dwuwodoropirydonu-/2-/5-karboksyłowego o wzorze 6 o temperaturze topnienia 228°C z 57% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 6 godzin roztworu 29,4 g 2-fenylo-4-/3'-nitrobenzylideno-/1,3-oksazolinonu-5 i 13 g estru etylowego kwasu amidynoocetowego w 350 ml etanolu wytwarza się ester etylowy kwasu 3-benziloamino-6-amino-4-/3'-nitrofenylo-/3,4-dwuwodoropirydono-5-karboksyłowego o wzorze 7 o temperaturze topnienia 152°C z 53% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 6 godzin roztworu 24,9 g 2-fenylo-4-ben-

zylideno-1,3-oksazolinonu-5 i 13 g estru etylowego kwasu amidynooctowego w 350 ml etanolu wytwarza się ester etylowy kwasu 3-benzylloamino-6-amino-4-fenyl-3,4-dwuwodoropirydono-/2/-5-karboksylowego o wzorze 8 o temperaturze topnienia 204°C z 61% wydajności teoretycznej.

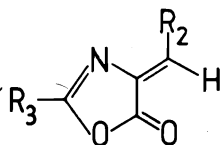
Przykład V. Przez ogrzewanie do wrzenia w ciągu 6 godzin roztworu 23,2 g 2-metylo-4-/3'-nitrobenzylideno-/1,3-oksazolinonu-5 i 13 g estru etylowego kwasu amidynooctowego w 250 ml etanolu wytwarza się ester etylowy kwasu 3-acetyloamino-6-amino-4-/3'-nitrofenyl-/3,4-dwuwodoropirydono-/2/-5-karboksylowego o wzorze 9 o temperaturze topnienia 258°C z 45% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

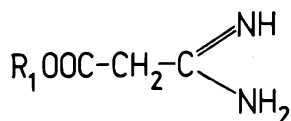
Sposób wytwarzania nowych 3,6-dwuamino-3,4-dwuwodoropirydonów-2 o wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający



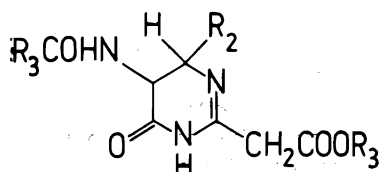
WZÓR 1



WZÓR 2

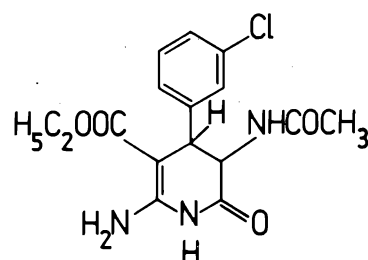


WZÓR 3

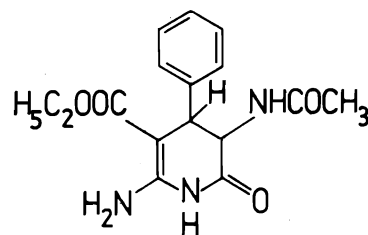


WZÓR 4

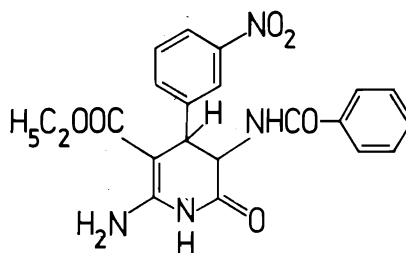
ewentualnie w łańcuchu 1—2 atomy tlenu, R₂ oznacza rodnik węglowodorowy nasycony lub nienasycony, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo cykliczny, albo rodnik arylowy zawierający ewentualnie 1—3 jednakowych lub różnych podstawników, takich jak grupa alkilowa, alkoksylowa, atom chlorowca, grupa nitrowa, cyjanowa, trójfluorometylowa, karboksylaalkoksylowa albo SO_n-alkilowa (n=0—2), albo oznacza grupę naftyłową, chinolilową, izochinolilową, pirydyłową, pirymidylową, tenylową albo furyłową, a R₃ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, albo rodnik arylowy ewentualnie podstawiony grupą alkilową, alkoksyłową, nitrową, trójfluorometyłową albo atomem chlorowca, **znamienny tym**, że 4-ylideno-1,3-oksazolinony-5 o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrami kwasu amidynooctowego o wzorze 3, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, ewentualnie w obecności katalitycznych ilości alkoholatu metalu alkalicznego w temperaturze 20—200°C.



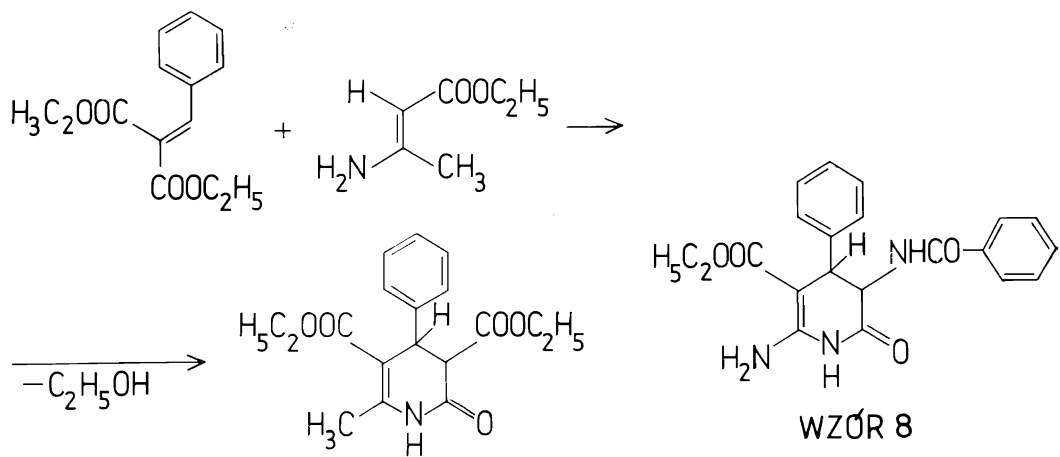
WZÓR 5



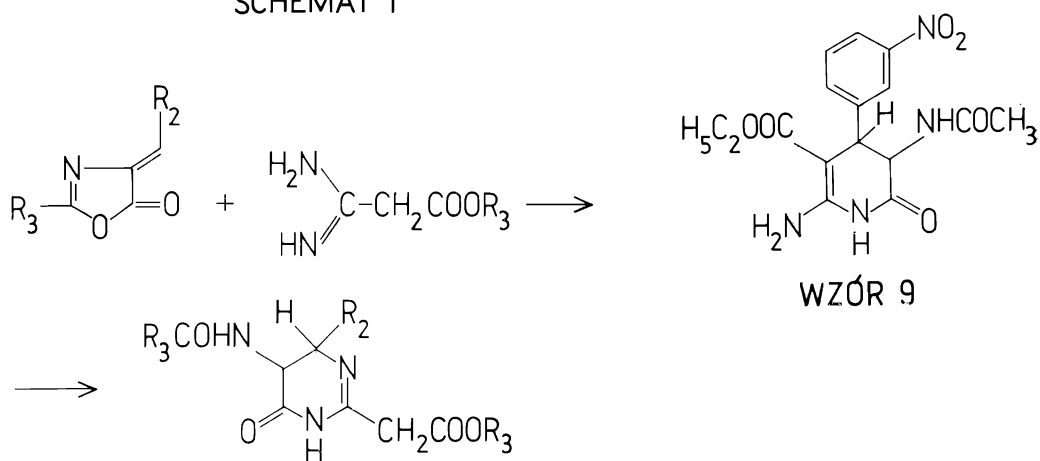
WZÓR 6



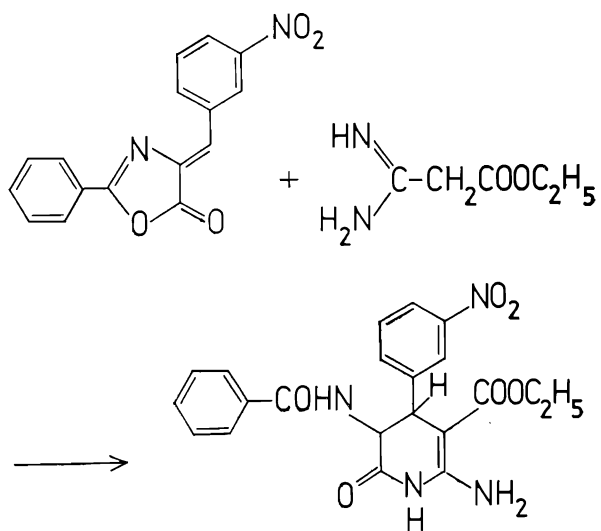
WZÓR 7



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2



SCHEMAT 3