



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47686

Kl. 12 p, 1/01
Kl. internat. C 07 d

David Liberman

Paryż, Francja

31/48

MS

Sposób wytwarzania tioamidu kwasu S-oksy- α -etyloizonikotynowego

Patent trwa od dnia 6 grudnia 1961 r.

Pierwszeństwo: 3 lutego 1961 r. (Francja)

Tioamid kwasu α -etyloizonikotynowego jest pożytecznym preparatem w leczeniu gruźlicy. Jego jedyną wadą jest szkodliwe działanie gastryczne u 20 procent chorych. (N. Rist, D. Liberman i Coll. C. R. Acad. 1956 r. 2187, 242; Rev de la Tub. 1958 r., 278, 22; Am. Rev. Tub. 1959 r., 1, 79).

Stwierdzono, że można wytworzyć pochodną tioamidu kwasu α -etyloizonikotynowego o wzorze przedstawionym na rysunku, która zachowując działanie gruźliczostatyczne in vitro wolna jest od wspomnianej niedogodności.

Należy przypuszczać, nie uważając tej hipotezy za ograniczenie wynalazku, że przejście siarki do wyższego stopnia utlenienia oddala tworzenie się in vivo siarkowodoru lub siarczków, które były głównym powodem nietolerancji gastrycznej tioamidu kwasu α -etyloizonikotynowego.

Sposób według wynalazku polega na utlenianiu tioamidu kwasu α -etyloizonikotynowego wodą utlenioną, korzystnie w środowisku bezwodnej pirydyny. W praktyce wodę utlenioną dodaje się powoli do roztworu tioamidu w pirydynie w temperaturze otoczenia i w trakcie mieszania, po czym odpędza się pirydynę, pozostawiając roztwór w wrzącym etanolu, otrzymany roztwór oziębia i otrzymuje kryształki, które następnie odsąca się.

Przytoczony przykład przedstawia sposób wytwarzania.

Przykład:

14 g tioamidu kwasu α -etyloizonikotynowego, o temperaturze topnienia 166° rozpuszcza się w 60 ml bezwodnej pirydyny. Następnie wprowadza się po kropli, w temperaturze 20° , w trakcie mieszania 10,5 ml 30 procentowej wody utlenionej, przy czym temperatura samorzutnie

podnosi się do około 30° i roztwór zabarwia się na pomarańczowo. Pirydynę odpędza się pod próżnią, a pozostałość roztwarza się w 30 ml wrzącego absolutnego alkoholu, przesącza w celu usunięcia znikomych ilości nierozpuszczalnej substancji i roztwór utrzymuje przez noc na lodzie. Utworzone kryształki oddziela się przez odsączenie i przekrystalizowuje je w benzenie.

Otrzymuje się 8 — 10 g jasnożółtego związku, topniejącego w temperaturze 130°. Mieszanina tego związku z tioamidem kwasu α -etyloizonikotynowego, nie utlenionym, ma temperaturę topnienia około 110°.

Toksyczność związku otrzymanego sposobem według wynalazku sprawdzona na białej myszy jest dwa razy mniejsza od toksyczności tioamidu nie utlenionego. Jego działanie gruzliczostaticzne (w stosunku do szczepu jadowitego H 37 R) jest takie same, bądź 0,9 γ na ml. Działanie in vivo u myszy jest także takie same. Próby tolerancji u człowieka były zadawalające. Można stosować do leczenia ludzi chorych na gruźlicę przez podawanie doustnie, zwłaszcza w postaci tabletek w dawkach po 0,25 g

substancji czynnej, w połączeniu ze środkami używanymi zazwyczaj do tabletek oraz drogą doodbytniczą (czopki).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tioamidu kwasu S-oksy- α -etyloizonikotynowego o wzorze przedstawionym na rysunku, znamienny tym, że tioamid kwasu α -etyloizonikotynowego utlenia się wodą utlenioną, korzystnie w środowisku bezwodnej pirydyny.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do roztworu tioamidu w pirydynie dodaje się powoli wody utlenionej, w temperaturze otoczenia i w trakcie mieszania, po czym odpędza się pirydynę, pozostałość roztwarza we wrzącym etanolu, otrzymany roztwór pozostawia w zimnie i wyosabnia kryształki utworzonego związku.

David Liberman

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

