



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07D 513/04
//A61K 31/54

Zgłoszono: 19.05.80 (P. 224371)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1983



Twórcy wynalazku: Tadeusz Zawisza, Wiesław Malinka, Tadeusz Jakóbiec,
Marian Wilimowski

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

Sposób wytwarzania 3H-2-alliloimino-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyn-4-onu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3H-2-alliloimino-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyn-4-onu o wzorze przedstawionym na rysunku.

Wymieniony związek jest związkiem nowym, charakteryzującym się działaniem deprymującym na ośrodkowy układ nerwowy, przy małej toksyczności.

Według wynalazku sposób wytwarzania 3H-2-alliloimino-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyn-4-onu o wzorze przedstawionym na rysunku, polega na reakcji estru etylowego kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego z N-allilotiomocznikiem w rozpuszczalniku organicznym w podwyższonej temperaturze, najkorzystniej w 60–80°C.

Właściwości biologiczne wytworzonego związku badano in vivo na myszach i szczurach. Wyniki skринingowych badań farmakologicznych wykazały, że działa on deprymująco na ośrodkowy układ nerwowy. Potwierdzone to zostało w testach ruchliwości spontanicznej, synergizmu z heksabarbitalem, antagonizmu z pentetrazolem, działania przeciwserotoninowego i potęgującego ośrodkowy wpływ DOPA. Podczas badań okazało się, że związek ten, jako jedyny z grupy pirydotiazyn-1,3 dodatkowo znosi objawy stereotypii apomorfinoiowej oraz wykazuje wyraźne działanie przeciwbólowe. Objawy stereotypii apomorfinoiowej preparat znosi całkowicie w dawce stanowiącej 0,1 LD₅₀. Działanie przeciwbólowe związku określono w teście gorącej płytki. Preparat opóźniał czas występowania reakcji na bodziec bólu o 50%, a efekt przeciwzapalny utrzymywał się przez 150 minut. Wysoką aktywność biologiczną wymienionego związku potwierdzają również wyniki badań w innych testach. Preparat ten w dawce 0,016 LD₅₀ przedłuża sen wywołany heksabarbitalem jeszcze o 25%, natomiast w dawce stanowiącej 1/12 LD₅₀ w sposób skuteczny hamuje drgawkotwórcze działanie pentetrazolu. Związek wykazuje również działanie przeciwserotoninowe, znosząc jeszcze w dawce 1/40 LD₅₀ drżenie łapy i większość objawów towarzyszących. Toksyczność ostrą preparatu oznaczono przy dwóch drogach podania: doustnie i dootrzewnowo. Przy podaniu dootrzewnowym LD₅₀ wynosi 1600 mg/kg, natomiast przy podaniu doustnym związek działa toksycznie w dawce powyżej 2500 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Roztwór 4,0 g (0,02 mola) estru etylowego kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego i 2,3 g (0,02 mola) N-allilotiomocznika w 40 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się we wrzeniu przez 2 godziny. Następnie roztwór zagęszcza się przez destylację, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml wody. Roztwór wodny wyklóca się z eterem etylowym, alkalizuje wodnym roztworem amoniaku i odsąca 3,5 g 3H-2-alliloimino-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyn-4-onu o temperaturze topnienia 209–212°C. Osad krystalizuje się z benzenu otrzymując 3,0 g produktu, co stanowi 65% wydajności teoretycznej, który topnieje w temperaturze 212–214°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 3H-2-allyloimino-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyn-4-onu o wzorze przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu 2-chloro-6-metylonikotynowego poddaje się reakcji z N-allylotiomocznikiem, w rozpuszczalniku organicznym, w podwyższonej temperaturze, najkorzystniej w 60-80°C.

