



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.04.1969 (P. 132795)

Pierwszeństwo: 08.04.1968 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.09.1975

Kl. 12p, 1/01

MKP C07d 31/48

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Michiro Inoue, Hisako Ishikawa, Takio Shimamoto,
Masayuki Ishikawa

Uprawniony z patentu: Zaidan Hojin Dohmyakukohka Kenkyu Shorei-
kai, Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych karbaminianów pochodnych metanopirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych karbaminianów pochodnych metanopirydyny, a zwłaszcza karbaminianów pochodnych metanopirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę aryłową, akryloalkilową, furfurylową, pikolilową lub pirydylową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, a R_4 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze ogólnym $-COOR_5$, w którym R_5 oznacza grupę alkilową lub grupę o wzorze $-CONR_6R_7$, w którym R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe, przy czym R_3 i R_4 mogą tworzyć razem dwuwartościową grupę alkilenową, która ewentualnie zawiera heteroatom.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są stosowane jako farmaceutyki użyteczne w leczeniu stanów zapalnych włącznie ze zmianami reumatycznymi, takimi jak gościec wielostawowy i reumatyczne zapalenie stawów.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 i R_4 mają powyżej podane znaczenie, przy czym R_3 i R_4 mogą tworzyć razem dwuwartościową grupę alkilenową, która ewentualnie zawiera heteroatom, ze związkiem o wzorze ogólnym R_2NCO , w którym R_2 oznacza grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę aryłową, aryloalkilową, furfurylową, pikolilową lub pirydylową.

W sposobie tym związek o wzorze ogólnym 2

2

poddaje się reakcji z równomolową ilością lub z nadmiarem, najlepiej 1,5–2 molami izocyjanianu o wzorze R_2NCO w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, takim jak benzen, toluen, chlorobenzen, nityl kwasu octowego, chloroform, czterowodorofuran lub pirydyna. Reakcję najlepiej prowadzić w temperaturze od pokojowej do 150°C, a zwłaszcza poniżej 100°C. W razie potrzeby stosuje się katalizator, taki jak amina trzeciorzędowa, na przykład trójmetyloamina, trójetyloamina, N-alkilopirydyna lub pirydyna. Zamiast izocyjanianu o wzorze ogólnym R_2NCO można stosować związki, które mogą być przekształcone w taki izocyjanian w warunkach reakcji, w razie potrzeby również z katalizatorem przyspieszającym takie przekształcenie. Na przykład można stosować ogrzewając acyloazydki o wzorze ogólnym R_2CON_3 lub tiolokarbaminiany S-alkilowe o wzorze ogólnym R_2NHCOS -alkil; tiolokarbaminiany S-alkilowe, można też stosować w obecności trójalkilaminy i soli metalu ciężkiego, takiej jak azotan srebra. Sposobem tym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 lecz nie R_2 , oznacza atom wodoru.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można wydzielić i oczyścić zwykłymi sposobami, np. sposobami podanymi w przykładach.

Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady, w których „części” oznaczają części wagowe, o ile nie zaznaczono inaczej, a „części

wagowe" odnoszą się do „części objętościowych” jak gram do mililitra.

Przykład I. Do roztworu 5 części 2-hydroksymetylo-5-sulfonylometyloamidopirydyny w 100 częściach objętościowych pirydyny dodaje się 2 części izocyjanianu metylu. Roztwór pozostawia się na okres 12 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rekrystalizuje z mieszaniny aceton-eter naftowy, otrzymując 5,5 części N-metylokarbaminianu 2-hydroksymetylo-5-sulfonylometyloamidopirydyny o temperaturze topnienia 128°—129°C.

Produkt ma budowę określoną wzorem 5.

Analiza:	C	H	N
Obliczono dla $C_9H_{13}O_4N_3S$:	41,70%	5,06%	16,21%
Stwierdzono:	41,60%	5,13%	15,65%

Przykłady II—IV. W sposób podobny do stosowanego w przykładzie I otrzymuje się następujące produkty z następujących związków wyjściowych i izocyjanianów uzyskując podobną wydajność.

Przykład II. Związek wyjściowy: 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloetyloamidopirydyna. Izocyjanian: izocyjanian metylu. Produkt: N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloetyloamidopirydyny o temperaturze topnienia 99°—100°C (rekrytalizacja z benzenu).

Przykład III. Związek wyjściowy: 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloamidopirydyna. Izocyjanian: izocyjanian metylu. Produkt: N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloamidopirydyny o wzorze 6. Temperatura topnienia 168—169°C (rekrytalizacja z mieszaniny aceton-eter naftowy).

Przykład IV. Związek wyjściowy: 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyna. Izocyjanian: izocyjanian metylu. Produkt: N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny o wzorze 7. Temperatura topnienia 128°C (rekrytalizacja z mieszaniny octan etylu-eter naftowy).

Przykłady V—VIII. W sposób podobny do stosowanego w przykładzie I otrzymuje się następujące produkty z 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny i izocyjanianów.

Przykład V. Izocyjanian: izocyjanian metylu. Produkt: N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny o wzorze 8. Temperatura topnienia 145°—146°C (rekrytalizacja z mieszaniny aceton-eter naftowy).

Przykład VI. Izocyjanian: izocyjanian izopropylu. Produkt ma budowę określoną wzorem 9. Temperatura topnienia 111°—112°C (rekrytalizacja z mieszaniny octan etylu-eter naftowy).

Przykład VII. Izocyjanian: izocyjanian allilu. Produkt: N-allylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny. Temperatura topnienia 108°—109°C (rekrytalizacja z mieszaniny octan etylu-eter naftowy).

Przykład VIII. Izocyjanian: izocyjanian benzylu. Produkt: N-benzylkarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny. Temperatura topnienia 123°—124°C (rekrytalizacja z metanolu).

Przykład IX—XII. W sposób podobny do stosowanego w przykładzie I, otrzymuje się następujące produkty z następujących związków wyjściowych i metyloizocyjanianu.

Przykład IX. Związek wyjściowy o wzorze 10; produkt określa wzór 11. Temperatura topnienia 159°—160°C (rekrytalizacja z mieszaniny octan etylu-eter naftowy).

Przykład X. Związek wyjściowy o wzorze 12; produkt określa wzór 13. Temperatura topnienia 142°—143°C (rekrytalizacja z metanolu).

Przykład XI. Związek wyjściowy o wzorze 14; produkt określa wzór 15. Temperatura topnienia 135°—136°C (rekrytalizacja z mieszaniny octan etylu-eter naftowy).

Przykład XII. Związek wyjściowy o wzorze 16; produkt określa wzór 17. Temperatura topnienia 96°—97°C (rekrytalizacja z acetonu).

Przykład XIII. 3 części 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny, 6 części N- α -furfurylotiolokarbaminianu S-metylowego i 3 części trójetiloaminy dodaje się do zmieszanego roztworu 20 części objętościowych pirydyny i 10 części objętościowych nitrylu kwasu octowego. Do tego roztworu dodaje się roztwór 5,2 części azotanu srebra w 10 częściach objętościowych nitrylu kwasu octowego, chłodząc i mieszając. Po zakończeniu dodawania pozostawia się roztwór na okres 12 godzin, a następnie ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną chloroformem i odsąca osad. Przesącz przemywa się wodą, suszy i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do usunięcia rozpuszczalnika. Otrzymaną pozostałość rekrystalizuje się z mieszaniny octan etylu-eter naftowy, otrzymując 2,5 części kryształów o temperaturze topnienia 88°—89°C. Produkt ma budowę określoną wzorem 18.

Analiza:	C	N	H
Obliczono:	49,55%	5,05%	12,39%
Stwierdzono:	51,87%	5,23%	12,13%

Przykład kliniczny. Karbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloamidopirydyny podaje się doustnie w dawkach 5—30 mg dziennie na kilogram wagi ciała. Dorosli otrzymują 0,3 g, 0,5 lub 1,0 g substancji raz lub dwa razy dziennie. Najbardziej powszechną dawką dla dorosłych jest jeden gram tej substancji raz dziennie, a dla dzieci 30 mg na kilogram wagi ciała raz dziennie. Bez zauważalnych szkodliwych skutków można stosować długotrwałą kurację tą substancją. Działanie kliniczne jest szybkie; po dwunastu godzinach od podania substancji znikł obrzęk, podwyższona temperatura i zaczerwienienie stawów lub wybroczyny występujące przy nieswoistych stanach zapalnych lub schorzeniach reumatycznych, a poranna sztywność obserwowana przy reumatycznym zapaleniu stawów ulegała wyraźnemu zmniejszeniu. Codzienne podawanie wywiera korzystne działanie podczas leczenia różnorodnych stanów zapalnych i plamicowych. Różnorodne zapalenia naczyń podlegają działaniu tego związku, gdy jest on podawany w ciągu długiej kuracji trwającej ponad 5 tygodni.

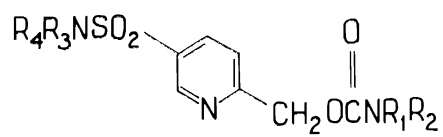
Podobne działanie kliniczne wykazują: N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonyloamido-

pirydyny, karbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylometyloamidopirydyny, N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylometyloamidopirydyny, karbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny, N-metylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny, N-dwumetylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylometyloamidopirydyny i N-dwumetylokarbaminian 2-hydroksymetylo-5-sulfonylodwumetyloamidopirydyny.

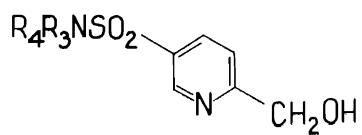
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych karbaminianów pochodnych metanolo-pirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza

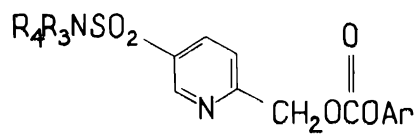
grupe alkilową, niższą grupe alkenylową, grupe aryłową, aryloalkilową, furfuryłową, pikolilową lub pirydylową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupe alkilową, R_4 oznacza atom wodoru, niższą grupe alkilową lub grupe o wzorze ogólnym $-COOR_5$, w której R_5 oznacza grupe alkilową lub grupe o wzorze $-CONR_6R_7$, w której R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe, przy czym R_3 i R_4 mogą tworzyć razem dwuwartościową grupe alkilenową, która ewentualnie zawiera heteroatom, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, przy czym R_3 i R_4 mogą tworzyć razem dwuwartościową grupe alkilenową, która ewentualnie zawiera heteroatom poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym R_2NCO , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.



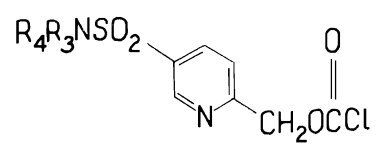
Wzór 1



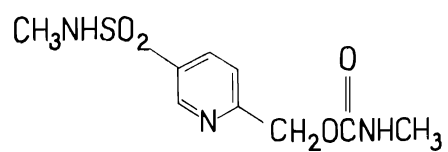
Wzór 2



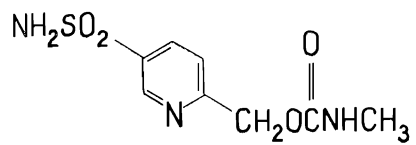
Wzór 3



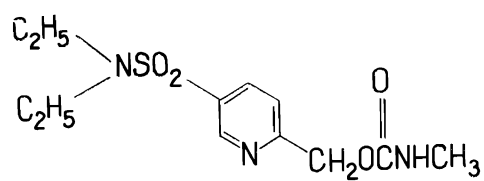
Wzór 4



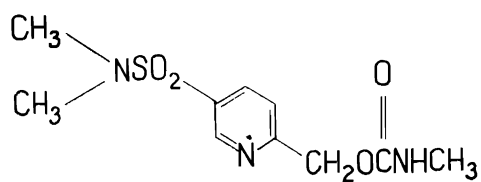
Wzór 5



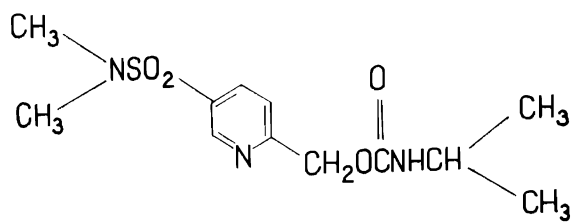
Wzór 6



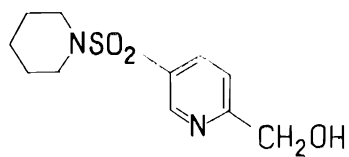
Wzór 7



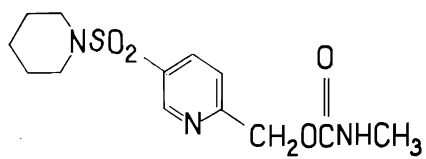
Wzór 8



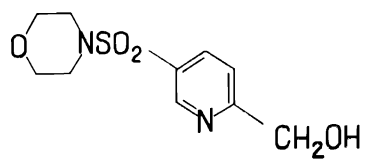
Wzór 9



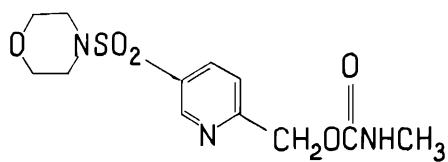
Wzór 10



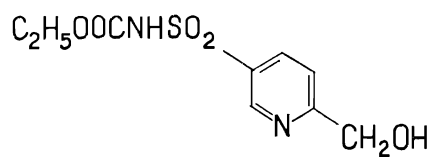
Wzór 11



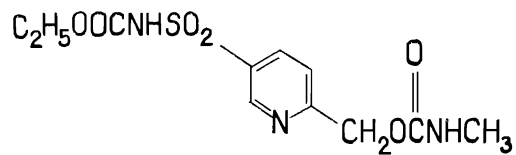
Wzór 12



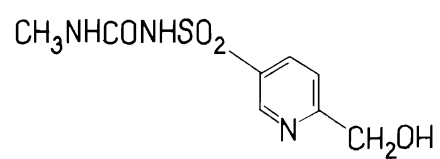
Wzór 13



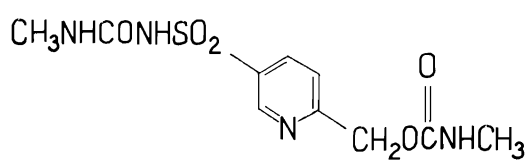
Wzór 14



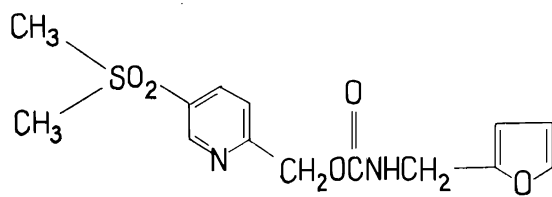
Wzór 15



Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18