



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.² C07D 513/04

Zgłoszono: 03.08.78 (P. 215422)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 03.12.79

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1982



Twórcy wynalazku: Tadeusz Zawisza, Anna Milian, Tadeusz Jakóbiec,
Jerzy Gieldanowski

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

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1 dwutlenku 2H-2 alkilo
(alkeno lub aminoalkilo)-4,6-dimetylo-7-hydroksy-8-fenylopirydo [2,3-c]
1,2-tiazyny podstawionych przy atomie tlenu w położeniu 7**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1-dwutlenku 2H-2-alkilo(alkeno lub aminoalkilo)-4,6-dimetylo-7-hydroksy-8-fenylopirydo(2,3-c) 1,2-tiazyny podstawionych przy atomie tlenu w położeniu 7, o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' oznaczają grupę metylową, etylową, allilową, dimetyloaminoetylową, dimetyloaminopropylową, N'-metylopiperazylopropylową, zaś R' także grupę karboetoksymetylową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność immunosupresyjną bądź immunostymulującą, przy na ogół równoczesnym działaniu przeciwzapalnym.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1 dwutlenku 2H-2-alkilo(alkeno lub aminoalkilo)-4,6-dimetylo-7-hydroksy-8-fenylopirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny podstawionych przy atomie tlenu w położeniu 7 o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, polega na kondensacji estru kwasu 2-amino-4,6-dimetylonikotynowego o wzorze ogólnym 3, w którym R'' oznacza grupę metylową, lub etylową, z chlorkiem benzylosulfonowym, a następnie poddaniu otrzymanego estru kwasu 2-benzylosulfonamido-4,6-dimetylonikotynowego o wzorze ogólnym 4, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w obecności wodoru sodu w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze powyżej 60°C, a następnie na reakcji 1,1 dwutlenku 2H-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o wzorze 2, z halogenkami o wzorze RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie a X oznacza atom chlorowca. Wytworzone tym sposobem N₂ — podstawione pochodne 1,1 dwutlenku 2H-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu, o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się ponownie reakcji w rozpuszczalniku organicznym w obecności alkoholanów z halogenkami o wzorze R'X, w którym R' i X mają wyżej podane znaczenie.

Nowy podstawowy układ o wzorze 2, jest praktycznie pozbawiony jakiejkolwiek aktywności farmakologicznej. Nieoczekiwanie okazało się, że wprowadzenie różnorodnych podstawników w położeniu 2, jak również równoczesne wprowadzenie podstawników: metylowego, etylowego, allilowego, dimetyloaminoetylowego, dimetyloaminopropylowego i N'-metylopiperazylopropylowego w położenie 2 i 7 lub także podstawnika karboetoksymetylowego w położenie 7 powoduje, że otrzymane pochodne wykazują aktywność biologiczną.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzane sposobem według wynalazku podawane zwierzętom doświadczalnym na drodze enteralnej i parenteralnej nie wykazują działania miejscowo drażniącego, a siła ich

działania immunotropowego i przeciwzapalnego jest porównywalna, a niektórych nawet przewyższa aktywność fenylobutazonu przyjętego za wzorec. Działanie badanych pochodnych wykazane zostało w teście ksylenowym, katonowym i karageninowym, w których związki te cechuje działanie przeciwzapalne o typie aktywności antyprzekrwiennej.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w poniższych przykładach wykonania. Stężenia roztworów stosowanych w przykładach wyrażone są w procentach wagowych.

Przykład I. 36 g (0,2 mola) estru metylowego kwasu 2-amino-4,6-dimetylonikotynowego i 38 g (0,2 mola) chlorku benzylosulfonowego rozpuszcza się w 400 cm³ bezwodnego benzenu. Do roztworu przy mieszaniu wkrapla się w ciągu 1 godziny 21 g trójetyleaminy w 50 cm³ benzenu i pozostawia w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Następnie temperaturę mieszaniny podnosi się do 50°C i utrzymuje przy ciągłym mieszaniu przez 7 godzin. Odsącza się na gorąco wydzielony chlorowodorek trójetyleaminy, a przesącz ekstrahuje się 200 cm³ 5% kwasu solnego. Roztwór benzenowy odparowuje się do sucha a pozostałość krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 35 g estru metylowego kwasu 2-benzylosulfonamido 4,6-dimetylonikotynowego o temperaturze topnienia 142–143°C.

Przykład II. Roztwór 9,3 g (0,028 mola) estru metylowego wytworzonego w przykładzie I w 40 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się powoli przy mieszaniu do zawiesiny 4,8 g około 50% wodoru sodu w 20 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewa się przez 3 godziny w temperaturze 60–70°C i po oziębieniu wylewa się do 1 litra zimnej wody. Roztwór sączy się i filtrat zakwasza kwasem solnym. Wydzielony produkt krystalizuje się z etanolu. Otrzymuje się 7,2 g 1,1 dwutlenku 2H-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 271–273°C.

Przykład III. 3 g (0,01 mola) związku otrzymanego w przykładzie II wprowadza się przy mieszaniu do roztworu 0,23 g metalicznego sodu w 50 cm³ bezwodnego etanolu. Roztwór ogrzewa się przez 0,5 godziny, oddestylowuje częściowo rozpuszczalnik, a do pozostałości wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór około 0,01 mola chlorku dwumetyloaminoetylowego w 50 cm³ bezwodnego benzenu. Mieszaninę ogrzewa się przez 10 godzin. Odsącza się wydzielony w czasie reakcji chlorek sodu, a filtrat zagęszcza do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 40 cm³ 10% kwasu solnego. Wydzielony bezbarwny krystaliczny produkt w postaci chlorowodoru odsącza się i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 2,8 g chlorowodoru 1,1-dwutlenku 2H-2-dimetyloaminoetylo-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 244–246°C.

Podobnie w zależności od rodzaju wprowadzonego podstawnika otrzymuje się:

a) chlorowodorek 1,1 dwutlenku 2H-2-dimetyloaminopropilo-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyno-7-onu o temperaturze topnienia 257–259°C,

b) dwuchlorowodorek 1,1 dwutlenku 2H-2(N'-metylopiperazylo)propilo-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 272–275°C.

Przykład IV. 5,8 g (0,015 mola) chlorowodoru otrzymanego w przykładzie III rozpuszcza się w 180 cm³ bezwodnego etanolu zawierającego 0,7 g metalicznego sodu. Do ciepłego roztworu wkrapla się w ciągu 0,5 godziny 2,2 g (0,015 mola) jodku metylu w 30 cm³ etanolu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając przez 3 godziny. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika wyklóca się z 50 cm³ wody. Nierozpuszczalny produkt odsącza się i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 3,6 g 1,1 dwutlenku 2H-2(2'-dimetyloaminoetylo)-4,6-dimetylo-7-metoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 232–236°C.

Podobnie w zależności od rodzaju użytego produktu z przykładu III otrzymuje się:

a) 1,1 dwutlenek 2H-2(3'-dimetyloaminopropilo)-4,6-dimetylo-7-metoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 242–244°C,

b) 1,1 dwutlenek 2H-2(3'/N'-metylopiperazylo)propilo-4,6-dimetylo-7-metoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 269–270°C.

Przykład V. 6,0 g (0,02 mola) związku otrzymanego w przykładzie II wprowadza się przy mieszaniu do roztworu 0,46 g metalicznego sodu w 100 cm³ bezwodnego etanolu. Roztwór ogrzewa się do temperatury około 50°C i wkrapla w ciągu 0,5 godziny 2,8 g jodku metylu w 30 cm³ etanolu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu przez 10 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość wyklóca się z 60 cm³ 2,0% roztworu wodorotlenku sodowego. Nierozpuszczalny osad odsącza się i krystalizuje dwukrotnie z metanolu. Otrzymuje się 2,5 g 1,1 dwutlenku 2H-2,4,6-trimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 202–204°C.

Podobnie w zależności od rodzaju wprowadzonego podstawnika uzyskuje się:

a) 1,1 dwutlenek 2H-2-etylo-4,6-dimetylo-8-fenilo-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 163–165°C,

b) 1,1 dwutlenek 2H-2-allylo-4,6-dimetylo-8-fenyl-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o temperaturze topnienia 138–142°C.

Przykład VI. 1,6 g (0,005 mola) związku otrzymanego w przykładzie V rozpuszcza się w 30 cm³ bezwodnego etanolu zawierającego 0,12 g metalicznego sodu. Do roztworu wkrapla się 1 cm³ jodku metylu i ogrzewa do uzyskania reakcji obojętnej przez czas około 3 godzin. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika wyklóca się z 20 cm³ wody. Nierozpuszczalny w wodzie produkt odsacza się i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 1,2 g 1,1 dwutlenku-2,4,6-trimetylo-7-metoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 118–123°C.

Podobnie w zależności od rodzaju użytego produktu z przykładu V otrzymuje się:

a) 1,1 dwutlenek 2H-2-etylo-4,6-dimetylo-7-etoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 159–161°C,

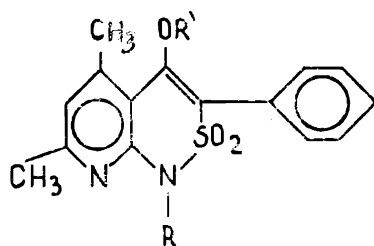
b) 1,1 dwutlenek 2H-2-allylo-4,6-dimetylo-7-allyloksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 101–103°C.

Przykład VII. 1,6 g (0,005 mola) związku otrzymanego w przykładzie V rozpuszcza się w 40 cm³ bezwodnego etanolu zawierającego 0,12 g metalicznego sodu. Do roztworu wkrapla się 0,84 g bromooctanu etylu w 5 cm³ benzenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu przez 4 godziny. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika wyklóca się z 70 cm³ wody. Nierozpuszczalny w wodzie produkt odsacza się i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 1,1 g 1,1 dwutlenku 2H-2,4,6-trimetylo-7-karboetoksymetoksy-8-fenylpirydo (2,3-c)-tiazyny o temperaturze topnienia 130–131°C.

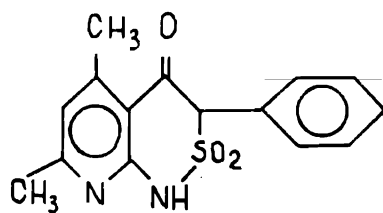
Przykład VIII. 3,2 g (0,01 mola) związku otrzymanego w przykładzie V rozpuszcza się w 80 cm³ bezwodnego etanolu zawierającego 0,23 g metalicznego sodu. Do ciepłego roztworu wkrapla się przez 0,5 godziny około 0,01 mola chlorku dwumetyloaminoetylowego w 80 cm³ benzenu. Roztwór utrzymuje się we wrzeniu przez 5 godzin, następnie odsacza się na gorąco wydzielony chlorek sodu, a przesącz odparowuje do sucha. Pozostały olej rozpuszcza się w bezwodnym etanolu i zakwasza alkoholowym roztworem chlorowodoru. Roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość krystalizuje z mieszaniny etanol-eter etylowy. Otrzymuje się 1,7 g chlorowodoru 1,1 dwutlenku 2H-2,4,6-trimetylo-7-2'-dimetyloaminoetoksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny o temperaturze topnienia 231–233°C.

Zastrzeżenie patentowe

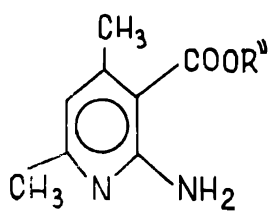
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1 dwutlenku 2H-2-alkilo(alkeno lub aminoalkilo)-4,6-dimetylo-7-hydroksy-8-fenylpirydo (2,3-c) 1,2-tiazyny podstawionych przy atomie tlenu w położeniu 7 o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' oznaczają grupę metylową, etylową, allylową, dimetyloaminoetylową, dimetyloaminopropylową, N'-metylopiperazynylopropylową, zaś R' także grupę karboetoksymetylową, **zamienny** tym, że ester kwasu 2-amino-4,6-dimetylonikotynowego o wzorze ogólnym 3, w którym R'' oznacza grupę metylową lub etylową, kondensuje się z chlorkiem benzylosulfonowym, a otrzymany ester kwasu 2-benzylosulfonamido-4,6-dimetylonikotynowego o wzorze ogólnym 4, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w obecności wodoru sodu, w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze powyżej 60°C, zaś otrzymany 1,1 dwutlenek 2H-4,6-dimetylo-8-fenyl-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazyn-7-onu o wzorze 2, poddaje się reakcji w obecności alkoholanów w rozpuszczalniku organicznym z halogenkami o wzorze RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie a X oznacza atom chlorowca, zaś otrzymane N₂ — podstawione pochodne 1,1 dwutlenku 4,6-dimetylo-8-fenyl-7,8-dihydropirydo (2,3-c) 1,2-tiazynu-7-onu o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się ponownie reakcji w rozpuszczalniku organicznym w obecności alkoholanów z halogenkami o wzorze R'X, w którym R' i X mają wyżej podane znaczenie.



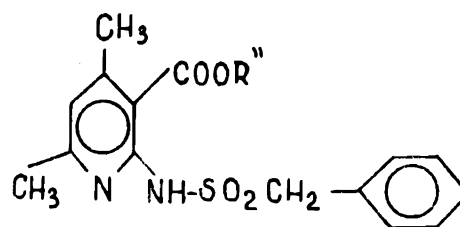
Wzór 1



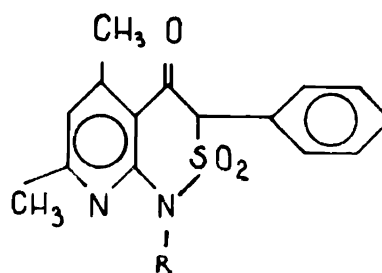
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5