



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 06 01 (P. 242303)

Pierwszeństwo _____

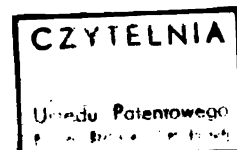
Zgłoszenie ogłoszono: 84 07 30

Opis patentowy opublikowano: 1986 06 30

Int. Cl.³ C07D 513/04//

A61K 31/425

A61K 31/44



Twórcy wynalazku: Tadeusz Zawisza, Wiesław Malinka

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

Sposób wytwarzania nowych 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onów o wzorze ogólnym I, w którym R oznacza grupę metylową, metoksykarbonylową, benzoilową lub acetylową. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność biologiczną.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onów o wzorze ogólnym I, w którym R oznacza grupę metylową, metoksykarbonylową, benzoilową lub acetylową polega na tym, że nityl kwasu 4,6-dimetylo-2-merkaptopirydynowego ogrzewa się w stężonym kwasie siarkowym w temperaturze 363–373 K, a otrzymany 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-on o wzorze 2 poddaje się następnie reakcji metylowania lub acylacji.

Farmakologiczne badania skринingowe związków wytworzonych sposobem według wynalazku prowadzono na myszach i szczurach. Wyniki badań wykazały, że związki hamują agresję zwierząt izolowanych, wykazują słaby synergizm z heksoborbitalem, wywierają działania przeciwserotoniczne w teście head-twitch oraz wykazują działanie ochronne w odniesieniu do fazy drgawek klonicznych w teście maksymalnego szoku elektrycznego. LD₅₀ związków podanych zwierzętom doświadczalnym dootrzewnowo w formie 1% zawiesiny w tylozie wahało się w granicach 476–957 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w pięciu przykładach wykonania.

Przykład I. 16,4 g (0,1 mola) 3-cyano-4,6-dimetylo-2-merkaptopirydyny rozpuszcza się w 70 ml stężonego kwasu siarkowego (d~1,83) i przy mieszaniu ogrzewa w 373 K przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu roztwór wylewa się na 300 g lodu i neutralizuje 25% roztworem amoniaku, chłodząc przez dodawanie lodu do zobojętnianego roztworu. Osad wydzielający się w trakcie neutralizacji rozpuszcza się przez dodanie nadmiaru amoniaku i uzyskuje końcową objętość roztworu 0,6–0,7 litra. Po przesączeniu filtrat zakwasza się kwasem octowym, a wydzielony osad odsącza po dwóch godzinach. Uzyskuje się 13,0–14,5 g produktu, o temperaturze topnienia 467–469 K z wydajnością 72–80% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 1,8 (0,01 mola) 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onu, wytworzonego jak podano w przykładzie I, w 20 ml 5% wodnego roztworu węglanu sodowego umieszcza się na wodno-lodowej łaźni chłodzącej i przy mieszaniu wkrapla 0,95 ml (0,01 mola) siarczanu dimetylowego. Mieszanie kontynuuje się przez czas 0,5 godziny i odsącza 1,3 g wydzielonego osadu o temperaturze topnienia 383–390 K. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z eteru naftowego uzyskując 1,0 g 2H-2,4,6-trimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onu, o temperaturze topnienia 392–394 K, z wydajnością 52% wydajności teoretycznej.

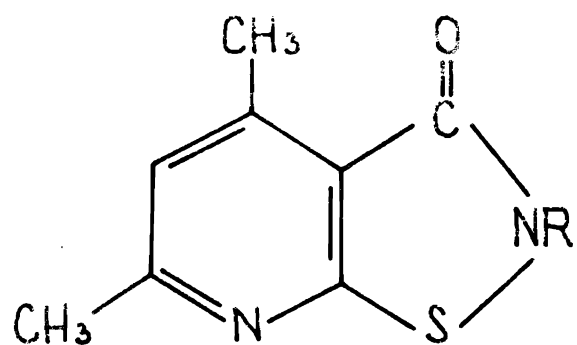
Przykład III. 1,8 g (0,01 mola) związku, wytworzonego jak w przykładzie I, w 20 ml 5% wodnego roztworu węglanu sodowego umieszcza się na łaźni chłodzącej i przy mieszaniu wkrapla 0,8 ml (0,01 mola) chloromrówczanu metylowego. Mieszanie kontynuuje się przez 0,5 godziny i odsącza 1,8 g wydzielonego osadu, o temperaturze topnienia 423–426 K. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z octanu etylu. Otrzymuje się 1,5 g 2H-2-metoksykarbonylo-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onu, o temperaturze topnienia 432–434 K, z wydajnością 66% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 1,8 g (0,01 mola) związku, wytworzonego jak w przykładzie I, w 18 ml bezwodnika octowego miesza się w temperaturze 333–343 K przez czas 0,5 godziny. Po ochłodzeniu odsącza się 2,0 g 2H-2-acetylo-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onu, o temperaturze topnienia 475–477 K, z wydajnością 90% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 1,8 g (0,01 mola), związku wytworzonego jak w przykładzie I, w 10 ml chlorku benzoilu ogrzewa się w 373 K przez 2 godziny i pozostawia na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę rozcieńcza się nadmiarem eteru etylowego, wydzielony osad odsącza się i przemywa rozcieńczonym roztworem amoniaku. Otrzymuje się 2,5 g surowego osadu o temperaturze topnienia 490–494 K, który oczyszcza się przez krystalizację z benzenu. Uzyskuje się 2,1 g 2H-2-benzoilo-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onu, o temperaturze topnienia 492–494 K, z wydajnością 78% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

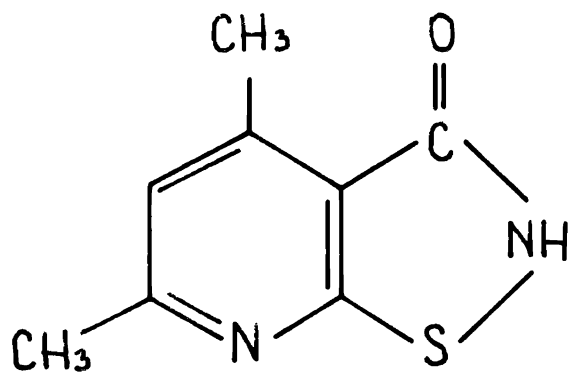
Sposób wytwarzania nowych 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-onów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę metylową, metoksykarbonylową, benzoilową lub acetylową, **znamienny tym**, że nityl kwasu 4,6-dimetylo-2-merkaptonikotynowego ogrzewa się w stężonym kwasie siarkowym w temperaturze 363–373 K, a otrzymany 2H-4,6-dimetylopirydo-[3,2-d] -izotiazolin-3-on o wzorze 2 poddaje się następnie reakcji metylowania lub acylacji.



Gdzie:

$R = \text{CH}_3, \text{COOCH}_3,$
 $\text{COC}_6\text{H}_5, \text{COCH}_3$

Wzór 1



Wzór 2