

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

113296

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.01.79 (P. 213166)

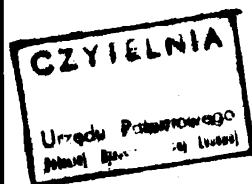
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.12.79

Opis patentowy opublikowano: 27.02.1982

Int. Cl².

C07D 279/06//
A61K 31/54



Twórcy wynalazku: Tadeusz Zawisza, Tadeusz Jakóbiec, Edwin Wagner,
Jerzy Giełdanowski, Stefania Halina Kowalczyk-Bronisz
Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5] H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5] H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego, o wzorze przedstawionym na rysunku. Wymieniony związek wykazuje silne działanie biologiczne, zwłaszcza przeciwzapalne i immunostymulujące.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku jest związkiem nowym i jest pochodną znanego kwasu 2-imino-4-keto[3,5]H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego. Z publikacji: R. Zimmerman: Einfache Synthese von 2-Imino-4-oxo-3,5 H 1,3-thiazin-6-carbonsäureestern, Angewandte Chemie, t.74, str.906, 1962, znany jest sposób wytwarzania kwasu 2-imino-4-keto[3,5]H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego, polegający na reakcji niepodstawionego tiomocznika z maleinianem dwuetylowym w alkoholach wobec chlorowodoru lub bromowodoru. W wyniku reakcji otrzymuje się estry, zależnie od rodzaju użytego alkoholu jako rozpuszczalnika, które poddane hydrolizie 5N kwasem solnym w 80°C prowadzą do otrzymania wolnego, wyżej wymienionego kwasu.

Kwas ten nie wykazuje właściwości biologicznych predestynujących go do terapii.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5] H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego, o wzorze przedstawionym na rysunku. Istota wynalazku polega na tym, że alliliotiomocznik poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu maleinowego w obecności niepolarnego rozpuszczalnika i silnego bezwodnego kwasu mineralnego jako katalizatora, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w czasie 6 do 12 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a otrzymaną sól kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5] H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksyowego przeprowadza się w wolny kwas w środowisku o pH około 6,5, po czym poddaje się go krystalizacji z izopropanolu. Najkorzystniejszy przebieg reakcji uzyskuje się, stosując równomolarnie ilości reagentów oraz 0,4 do 0,6 mola katalizatora w stosunku do 1 mola reagentów.

Podczas badań okazało się, że jeżeli podstawiony rodnikiem allilowym tiomocznik poddaje się reakcji z bezwodnikiem maleinowym, w warunkach według sposobu zgodnego z wynalazkiem, otrzymuje się od razu wolny kwas z rodnikiem allilowym w położeniu 2.

Uzyskany tym sposobem kwas wykazuje silne działanie biologiczne, co nie mogło być z góry przewidywane na podstawie znanego stanu techniki. Właściwości biologiczne-badane w testach in vivo na szczurach i myszach

wykazały działanie przeciwzapalne i immunostymulujące związku, przy czym otrzymane wyniki porównywano z butapirazolem jako preparatem odniesienia. Związek ten wprowadzany zwierzętom doświadczalnym dożyłkowo w dawce dwukrotnie wyższej od butapirazolu wykazał w teście ksylenowym zdecydowane działanie antyprzekrwienne i całkowicie zapobiegał rozwojowi zapalenia poksylenowego. Efekt w tym teście przewyższał dwukrotnie efekt preparatu odniesienia.

W teście karageninowym działanie związku jest porównywalne z butapirazolem. Badany związek przy swoim korzystnym działaniu przeciwzapalnym ma własności immunostymulujące. W teście Jernego ilość komórek produkujących przeciwciała typu 195, izolowanych ze śledzion myszy immunizowanych, ulega zwiększeniu aż o 100% w porównaniu do grupy kontrolnej. Preparat odniesienia nie wykazuje żadnego działania w tym teście. Po dożyłkowym wprowadzeniu nie obserwuje się działań ubocznych związku wytworzonego sposobem według wynalazku.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania. 0,1 mola allilotiomicznika rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego acetonu i wkrapla 0,05 mola 100% kwasu siarkowego. Do tego roztworu wprowadza się porcją 0,1 mola bezwodnika kwasu maleinowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w czasie około 10 godzin. Następnie oddestylowuje się aceton, a pozostałość rozpuszcza się przy chłodzeniu w nadmiarze 20% amoniaku, odbarwia węglem aktywnym i odsąca. Po oziębieniu przesącz zakwasza się nadmiarem kwasu solnego. Klarowny roztwór ponownie odbarwia się węglem aktywnym i po odsączeniu od węgla dodaje 10% amoniak, aż do uzyskania pH około 6,5. W rezultacie tego wypadu osad, który po odsączeniu i wysuszeniu krystalizuje z izopropanolu. Uzyskuje się krystaliczny kwas 2-alliloimino-4-keto[3,5]H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksylowy, o temperaturze topnienia 170–171°C, z wydajnością 65% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5]H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksylowego, o wzorze przedstawionym na rysunku, z n a m i e n n y t y m, że allilotiomicznik poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu maleinowego w obecności niepolarnego rozpuszczalnika i silnego bezwodnego kwasu mineralnego jako katalizatora, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w czasie 6 do 12 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a otrzymaną sól kwasu 2-alliloimino-4-keto[3,5]H-czterohydro-1,3-tiazyno-6-karboksylowego przeprowadza się w wolny kwas w środowisku o pH około 6,5, po czym poddaje się go krystalizacji z izopropanolu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się równomiarne ilości reagentów.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się 0,4 do 0,6 mola katalizatora w stosunku do 1 mola reagentów.

