

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52614

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 1/01

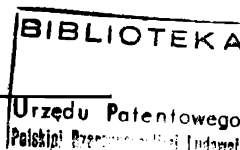
Zgłoszono: 22.VIII.1964 (P 105 538)

Pierwszeństwo: 07.IX.1963 Niemiecka Repu-
blika Federalna

MKP C 07 d 31/48

Opublikowano: 5.I.1967

UKD



Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowego dwusiarczku bis-pirydylo-metylowego

1

Stwierdzono, że dwusiarek bis-pirydylo-metylo-
wy o wzorze 1 jak również jego sole addycyjne z
kwasami i czwartorzędowe sole amoniowe wykazu-
ją działanie przeciwbólowe, przeciwkonwulsyjne,
i uspokajające.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia nowego dwusiarczku bis-pirydylo-metylowego
o wzorze 1 i jego soli addycyjnych z kwasami oraz
jego czwartorzędowych soli amoniowych.

Według wynalazku dwusiarek bis-[4-formylo-
-3-hydroksy-2-metylopirydylo-(5)-metylowy] (dwu-
siarek pirydooksalilu) o wzorze 2, albo betainę
kwasu dwusulfonowego o wzorze 3 poddaje się re-
akcji z formaldehydem.

Związek o wzorze 1 można także otrzymać przez
reakcję pochodnej 5-halogenometylo-2-metylopiry-
dyny o wzorze 4, w którym X oznacza chlorowec,
przede wszystkim Cl lub Br, z nieorganicznym
dwusiarczkiem.

Związek o wzorze 1 można również otrzymać
przez utlenianie 5, 6, 7, 8-czterowodoro-5-hydrok-
sy-4-merkaptometylo-1-metylo-6, 8-dwuoksa-izo-
chinoliny o wzorze 5, ewentualnie wytworzonej
in situ.

Związki o wzorze 1 można następnie w znany
sposób przeprowadzić w odpowiednie sole addy-
cyjne z kwasami albo w czwartorzędowe związki
amoniowe.

Do reakcji ze związkiem o wzorze 2 lub 3 można
użyć formaldehydu w postaci monomeru lub ewen-

2

tualnie w postaci polimeru, na przykład trójoksy-
metylenu albo paraformaldehydu. Reakcję prowa-
dzi się korzystnie w obecności wody i ewentual-
nie obojętnego rozpuszczalnika, jak na przykład
czterowodorofuranu. Temperatury reakcji leżą w
granicach 10—100° C, przy czym najkorzystniejsza
jest temperatura około 70° C. Celowym jest w cza-
sie przebiegu reakcji stosować mieszanie. Reakcja
przebiega całkowicie na ogół w ciągu pół do jednej
godziny. Szybkość reakcji zależy w poszczególnych
przypadkach od wielkości wsadu, temperatury re-
akcji i szybkości mieszania. Szczególnie korzystne
jest ogrzewanie produktu wyjściowego o wzorze
2 albo 3 z wodnym roztworem formaldehydu przez
pewien czas w temperaturze około 70° C. Produkt
końcowy wypada przy studzeniu mieszaniny reak-
cyjnej i ewentualnym rozcieńczeniu roztworu wo-
dą albo, jeśli wychodzi się ze związku o wzorze 2
przy rozcieńczaniu wodnym roztworem środka al-
kalicznego, jak kwaśny węgiel sodowy.

Produkt wyjściowy o wzorze 2 można na przy-
kład wytworzyć przez utlenianie odpowiedniego
dwusiarczku bis-pirydooksalilu za pomocą dwu-
tlenku manganu, zaś produkt wyjściowy o wzorze
3 — na drodze reakcji związku o wzorze 2 z
kwaśnym siarczkiem sodowym.

Jak już wspomniano, związek o wzorze 1 można
także otrzymać na drodze reakcji związku o wzo-
rze 4 z nieorganicznym dwusiarczkiem. Jako nie-
organiczne dwusiarczki stosuje się przede wszyst-

kim dwusiarczek amonowy albo dwusiarczki metali alkalicznych, zwłaszcza dwusiarczki sodowy. Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności organicznego rozpuszczalnika, na przykład niższego alkoholu, jak metanolu, etanolu, izopropanolu albo w obecności eteru, jak czterowodorofuranu, dioksanu albo dwumetyloformamidu. Reakcja przebiega na ogół w temperaturze 0—50°C. Czas reakcji zależy w poszczególnych przypadkach od temperatury, nie przekracza jednak z reguły kilku godzin.

Korzystnie dwusiarczek zawiesza się w rozpuszczalniku i do tej zawiesiny wkrapla się roztwór związku o wzorze 4.

Można również, jak już wspomniano, wytworzyć związek o wzorze 1, gdy 5, 6, 7, 8-czterowodoro-5-hydroksy-4-merkaptometylo-1-metylo-6, 8-dioksa-izochinolinę, ewentualnie wytworzoną in situ, poddaje się działaniu środka utleniającego. Jako środki utleniające przykładowo wymienia się powietrze, tlen, sole żelazowe jak chlorek żelazowy, jod lub nadtlenek wodoru. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, jak metanol, etanol, czterowodorofuran, dioksan albo aceton, lub również w mieszaninie ich między sobą i albo z wodą. Mieszaninę reakcyjną można ewentualnie ogrzać na przykład do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika. Wyodrębnianie związku merkaptanowego nie jest konieczne. Można również na przykład związki halogenowy o wzorze 4 traktować kwaśnym siarczkiem metalu alkalicznego albo siarkowodorem w obecności ługu metalu alkalicznego i na koniec przez mieszaninę reakcyjną przepuszczać powietrze albo tlen, albo dodawać jeden z wymienionych środków utleniających.

Związki o wzorze 1 można następnie w znany sposób przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, których sole są fizjologicznie tolerowane, na przykład kwasy mineralne jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy albo kwasy sulfonowe jak aminosulfonowy, metanosulfonowy lub kwasy organiczne jak kwas bursztynowy, kwas maleinowy lub kwas fumarowy.

Związki o wzorze 1 można także przeprowadzać w czwartorzędowe związki amoniowe w znany sposób, na przykład przez reakcję z halogenkami alkilowymi lub halogenkami aralkilowymi jak jodek metylu, bromek etylu albo jodek etylu, chlorek propylu, bromek propylu, lub jodek propylu, albo też z siarczanami alkilowymi (dwaalkilowymi) jak siarczan metylowy.

Dwusiarczek bis-pirydylo-metylowy o wzorze 1 jest bardzo trwały wobec kwasów. Związek ten ulega rozkładowi dopiero w ostrych warunkach, na przykład przez gotowanie ze stężonym kwasem solnym.

Nowe związki mogą być stosowane same albo w mieszaninie ze znanymi nośnikami środków leczniczych stosowanymi w medycynie i weterynarii. Jako nośniki w grę wchodzi takie substancje organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego i miejscowego i które nie reagują z nowymi związkami jak na przykład woda, oleje roślinne, poliglikole etylenowe, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stea-

rynian magnezowy, talk, wazelina, cholesterol itd. Do pozajelitowego stosowania służą przede wszystkim roztwory, zwłaszcza olejowe lub wodne, jak również zawiesiny, emulsje albo implantaty (substancja czynna osadzona na sproszkowanym nośniku). Do użytku dojelitowego można stosować tabletki lub drażetki, maście lub kremy do użytku miejscowego, które ewentualnie są sterylizowane, albo do których dodaje się środków konserwujących, stabilizujących lub zwilżających albo soli wpływających na ciśnienie osmotyczne lub substancji buforowych. Można również przygotowywać lekarstwa z dwusiarczku bis-pirydylo-metylowego razem z innymi substancjami czynnymi.

Nowe związki stosuje się przeważnie w dawkach 5—500 mg. Nowe substancje nadają się do leczenia zaburzeń mózgowych. Stosuje się je przy terapii witaminą B₆, względnie do usunięcia węglatywnej dystonii, jak również do usunięcia stanów niepokoju i depresji.

Przykład I. 3 g dwusiarczku pirydooksalilu w 15 ml 35-procentowego roztworu formaldehydu ogrzewa się w temperaturze 70°C w ciągu pół godziny. Po ostudzeniu roztwór rozcieńcza się wodą, wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą. Wydajność: 3 g dwusiarczku bis-[5, 6, 7, 8-czterowodoro-5-hydroksy-1-metylo-6,8-dioksa-izochinolinilo-(3)-metylowego]. Temperatura topnienia 155°C. Temperatura topnienia chlorowodoru 153°C.

Przykład II. 6 g betainy kwasu dwusulfonowego dwusiarczku pirydooksalilowego w 15 ml 40-procentowego roztworu formaldehydu ogrzewa się w temperaturze 70°C, aż do całkowitego rozpuszczenia się. Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się roztworem węglanu sodowego, osad odsącza się i przemywa wodą. Wydajność: 3,1 g dwusiarczku bis-[5, 6, 7, 8-czterowodoro-5-hydroksy-1-metylo-6,8-dioksa-izochinolinilo-(3)-metylowego]. Temperatura topnienia 154—155°C.

Przykład III. Roztwór 2 g 5, 6, 7, 8-czterowodoro-4-chlorometylo-5-hydroksy-1-metylo-6, 8-dioksa-izochinolininy w 15 ml absolutnego metanolu wkrapla się w temperaturze 10—15°C w ciągu 10 minut podczas mieszania i chłodzenia lodową wodą zawiesiny 0,6 g dwusiarczku sodowego w 5 ml absolutnego etanolu. Po półgodzinnym mieszanii w temperaturze otoczenia, roztwór ogrzewa się w ciągu 15 minut w temperaturze 40—50°C i na koniec wylewa do 80 ml wody. Osad stanowiący dwusiarczek bis-[5, 6, 7, 8-czterowodoro-5-hydroksy-1-metylo-6,8-dioksa-izochinolinilo-(3)-metylowego] odsącza się, przemywa wodą i oczyszcza chromatograficznie za pomocą obojętnego tlenku glinowego. Temperatura topnienia 155°C.

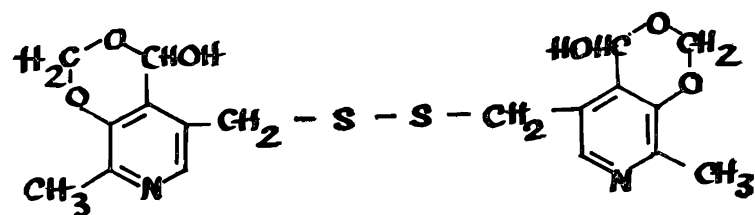
Produkt wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób: mieszaninę 3 g 3-chlorometylo-4-formylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny i 10 cm³ 40-procentowego wodnego roztworu formaldehydu ogrzewa się w temperaturze 70°C w ciągu 30 minut. Po ostudzeniu 5, 6, 7, 8-czterowodoro-4-chloro-metylo-5-hydroksy-1-metylo-6,8-dioksa-izochinolinę wytrąca się przez dodanie nienasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Po przekrystalizowaniu z octanem etylu wolna zasada topi się w temperaturze 135°C. Odpowiedni chlorowodorek po

przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-eter ma temperaturę topnienia 158° C.

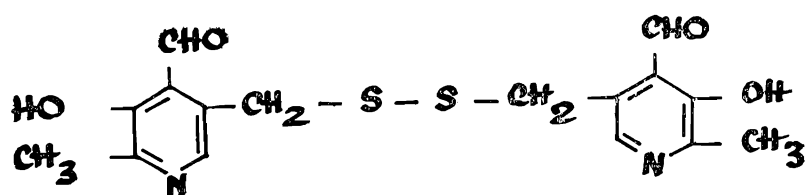
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego dwusiarczku bis-pirydylo-metylowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 lub związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z formaldehydem, albo haloge-

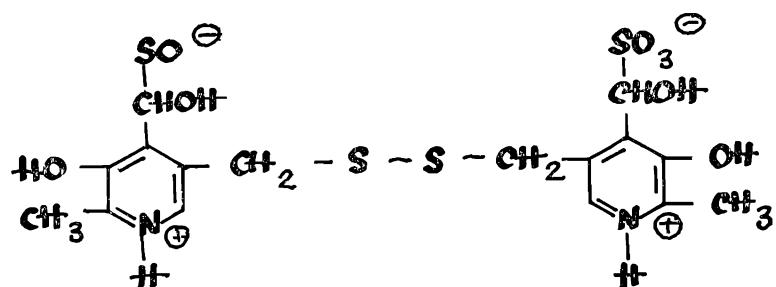
nopochodną o wzorze 4, w którym X oznacza chlorowec, korzystnie chlor lub brom, poddaje się działaniu nieorganicznego dwusiarczku zwłaszcza dwusiarczku sodowego albo związek o wzorze 5 traktuje się środkami utleniającymi, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami albo w czwartorzędowe związki amoniowe.



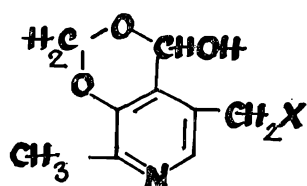
WZÓR 1



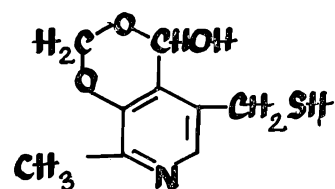
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5