



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

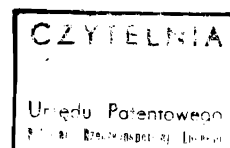
Int. Cl.³ C07D 417/04
//A61K 31/54

Zgłoszono: 19.11.80 (P. 227973)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 02.10.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983



Twórcy wynalazku: Tadeusz Zawisza, Barbara Siwińska, Tadeusz Jakóbiec,
Marian Wilimowski

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

**Sposób wytwarzania
nowych N₂ i N₃ podstawionych pochodnych estru kwasu
3H-2-imino-4-okso-7-metylopirydo-[3,2-e]-1,3-tiazyno-5-karboksylowego**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N₂ i N₃ podstawionych pochodnych estru kwasu 3H-2-imino-4-okso-7-metylopirydo- [3,2-e] -1,3-tiazyno-5-karboksylowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym gdy R oznacza atom wodoru to R₁ oznacza grupę metylową lub allilową, a gdy R oznacza grupę metylową to R₁ oznacza grupę metalową, allilową lub butylową.

Związki utworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, przy znikomym działaniu toksycznym.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych N₂ i N₃ podstawionych pochodnych estru kwasu 3H-2-imino-4-okso-7-metylopirydo- [3,2-e] -1,3-tiazyno-5-karboksylowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, polega na kondensacji estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylo-pirydino-3,4-dwukarboksylowego z tiomocznikiem odpowiednim do rodzaju podstawników R i R₁, jak N-metylotiomocznikiem, N-allilotiomocznikiem, N,N'-dimetylotiomocznikiem, N-metylo-N'-allilotiomocznikiem lub N-metylo-N'-butylotiomocznikiem w bezwodnym metanolu, w obecności etanolowego roztworu chlorowodoru w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, najkorzystniej w czasie 2-3 godzin.

Związki utworzone sposobem według wynalazku charakteryzują się właściwościami deprymującymi ośrodkowy układ nerwowy, przy znikomym działaniu toksycznym, co zostało potwierdzone w badaniach farmakologicznych. Toksyczność ostra tych związków, którą oceniano metodą Lichtfielda i Wilcoxona po podaniu dootrzewnym i doustnym (LD₅₀) wahała się w granicach 710-2000 mg/kg. Wszystkie preparaty w dawce 0,1 LD₅₀ wyraźnie przedłużają sen wywołany heksobarbitalem. Działanie przeciwdrgawkowe sprawdzano w testach: maksymalnego szoku elektrycznego i antagonizmu z pentetrazolem. W teście maksymalnego szoku elektrycznego związki te zapobiegają drgawkom klonicznym u 60-100% badanych zwierząt, podobnie jak fenobarbital, a w teście pentetrazolowym hamują drgawkotwórcze działanie kardiazolu. Ponadto badane preparaty

podawane w dawkach 0,04 i 0,01 LD₅₀ znoszą prawie wszystkie objawy wywołane przez L-5-HTP. W dawce odpowiadającej 0,01 LD₅₀ potęgują one natomiast ośrodkowe działanie DOPA u myszy z zahamowaną aktywnością MAO.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach wykonania.

Przykład I. 2,4 g (0,01 mola) estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego metanolu, dodaje 1,2 g N-metylotiomocznika i zakwasza 0,5 ml etanolu wysyconego chlorowodorem. Roztwór ogrzewa się do wrzenia na łaźni wodnej w ciągu 2–3 godzin. Po ochłodzeniu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Syropowatą pozostałość rozpuszcza się w wodzie i filtruje. Przesącz alkalizuje się wodnym roztworem amoniaku i pozostawia do krystalizacji. Uzyskuje się 1,8 g estru metylowego kwasu 3H-2-metyloimino-4-okso-7-metylopirydo- [3,2-e] [1,3]-tiazyno-5-karboksylowego, co stanowi 70% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 252–253°C.

Przykład II. 7,2 g (0,03 mola) estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 45 ml bezwodnego metanolu, dodaje się 4,35 g N-allilotiomocznika i zakwasza 1,5 ml etanolu wysyconego chlorowodorem. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 5,2 g estru metylowego kwasu 3H-2-alliloimino-4-okso-7-metylopirydo- [3,2-e] [1,3]-tiazyno-5-karboksylowego z wydajnością 66% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 204–206°C.

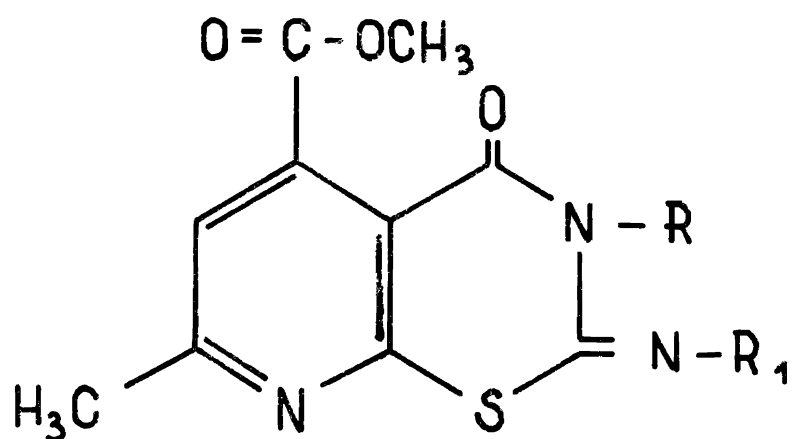
Przykład III. 2,4 g (0,01 mola) estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego metanolu, dodaje się 1,3 g N,N'-dimetylotiomocznika i zakwasza 0,5 ml etanolowego roztworu chlorowodoru. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Uzyskuje się 1,7 g estru metylowego kwasu 3H-2-metyloimino-3,7-dimetylo-4-oksopirydo- [3,2-e] [1,3]-tiazyno-5-karboksylowego z wydajnością 60% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 129–130°C.

Przykład IV. 2,4 g (0,01 mola) estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego metanolu, dodaje się 1,75 g N-metylo-N'-butylotiomocznika i zakwasza 0,5 ml etanolowego roztworu chlorowodoru. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 1,9 g estru metylowego kwasu 3H-2-butyloimino-3,7-dimetylo-4-oksopirydo- [3,2-e] [1,3]-tiazyno-5-karboksylowego, co stanowi 60% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 79–80°C.

Przykład V. 2,4 g (0,01 mola) estru dwumetylowego kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowego rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego metanolu, dodaje się 1,95 g N-metylo-N'-allilotiomocznika i zakwasza 0,5 ml etanolu wysyconego chlorowodorem. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 0,8 g estru metylowego kwasu 3H-2-alliloimino-3,7-dimetylo-4-oksopirydo- [3,2-e] [1,3]-tiazyno-5-karboksylowego z wydajnością 25% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 93–95°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych N₂ i N₃ podstawionych pochodnych estru kwasu 3H-2-imino-4-okso-7-metylopirydo- [3,2-e] -[1,3]-tiazyno-5-karboksylowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym gdy R oznacza atom wodoru to R₁ oznacza grupę metylową lub allilową, a gdy R oznacza grupę metylową to R₁ oznacza grupę metylową, allilową lub butylową, **znamienny tym**, że ester dwumetylowy kwasu 2-chloro-6-metylopirydyno-3,4-dwukarboksylowy poddaje się reakcji kondensacji z tiomocznikiem odpowiednim do rodzaju podstawnika R i R₁, jak N-metylotiomocznikiem, N-allilotiomocznikiem, N,N'-dimetylotiomocznikiem, N-metylo-N'-allilotiomocznikiem lub N-metylo-N'-butylotiomocznikiem w bezwodnym metanolu, w obecności etanolowego roztworu chlorowodoru, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.



Gdzie:

$R = -H, -CH_3$

$R_1 = -CH_3, -CH_2-CH=CH_2, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$