



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46197

Kl. 12 o, 23/01

Chinoïn Gyógyszer — és Vegyészeti Termékek Gyára r.t.*)

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania nowych sulfamidów

Patent trwa od dnia 9 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 17 sierpnia 1959 r. (Węgry).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza wodór lub grupę acylową, R — pierścień heterocykliczny, a A — ewentualnie podstawiony pierścień aromatyczny lub heterocykliczny.

Związki te posiadają wartościowe właściwości terapeutyczne. Nowe związki otrzymuje się jeżeli związki o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza ewentualnie podstawiony pierścień heterocykliczny, a R^1 wodór lub grupę acylową poddaje się reakcji z dwuazowymi aminami.

Przy szczególnie korzystnej postaci wykonania wynalazku stosuje się związki, w których R oznacza grupę tiazolową, pirymidynową, lub pirydynową.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są inż. György Csernely, inż. György Lugosi, Prof. Dr Endre Jeney i inż. dr Tibor Zsolnay.

Pierścień heterocykliczny może również zawierać podstawniki, np. grupy alkilowe. Szczególnie korzystne jest jeżeli substancję wyjściową zastosuje się 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazol lub 2-(p-acetyloaminobenzenosulfamido)-4-metylotiazol. W ostatnim przypadku grupę acylową można usunąć z produktu znanymi metodami.

Wymienione wyżej substancje wyjściowe poddaje się według wynalazku reakcji z zdwuazowanymi aromatycznymi aminami, z zdwuazowanymi podstawionymi aminami aromatycznymi lub z zdwuazowanymi aminami heterocyklicznymi.

Szczególnie korzystne jest stosowanie zdwuazowanej aniliny ewentualnie pochodnej aniliny. Stosowanie zdwuazowanej chloroaniliny, alkoksyaniliny, lub alkiloaniliny daje wartościowe produkty. Szczególnie wartościowe pro-

dukty uzyskuje się, jeżeli stosuje się pochodne podstawione w pozycji para, np. p — chloroanilinę.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku alkalicznym np. w obecności wodorotlenków alkalicznych, wodorotlenku amonowego, węglanów alkalicznych lub ziem alkalicznych itd.

Korzystne jest wytworzyć świeżo zdwuazowaną aminę przed reakcją i dodać do wodnego roztworu zawierającego rozpuszczony w wodzie sulfamid. Korzystnie roztwór zawierający sulfamid uprzednio alkalizuje się. Otrzymuje się produkt z dobrą wydajnością. Reakcję można także prowadzić w obecności rozpuszczalników organicznych.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki stanowią wartościowe środki farmaceutyczne, można je również stosować do wytwarzania leków. Tak np. można je skutecznie stosować przeciw szczepom *Staphylococcus aureus*, które dotychczas uważano za odporne wobec wszystkich znanych pochodnych sulfamidów, i których większa część jest odporna na większość antybiotyków.

Szczególnie korzystne jest stosowanie tych związków przy leczeniu ran np. w przypadku Furunculosis, Impetigo, Sykosis Barbae, jak też przy leczeniu ran pooperacyjnych w przypadku ropieni np. przy operacji uszu, przy Chronicus Otitis, przy czym zwalczą się gramododatnie bakterie. Środek leczniczy można równie zastosować przy leczeniu pyodermy, przy infekcjach oczu, oparzeniach i w celu zabezpieczenia przed infekcją innych różnych ran. Przy leczeniu oczu szczególnie korzystne jest to, że oczy pacjenta, względnie służówka nie zostają uszkodzone przez środek leczniczy, tak, że środki według wynalazku można z korzyścią stosować również u pacjentów, którzy wrażliwi są na inne maści do oczu.

Związki te działają również przeciw *Streptococcus* — i *Pneumokokom*, jak też na szczep *Staphylococcus aureus haemolyticus*.

Przypuszcza się, że mechanizm działania związków wytworzonych sposobem według wynalazku różni się zasadniczo od mechanizmu działania znanych pochodnych sulfamidowych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci proszków do zasypywania ran, w postaci maści do oczu, maści do ran, wodnych zawiesin, aerozoli jak też jako drażetki rozpuszczalne w jelitach.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku podane są w przykładach.

Przykład I. 2,53 g p-chloroaniliny miesza

się roztworem 7,5 ml wody i 5,4 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ochłodzeniu lodem wkrapla się w temperaturze 0—2°C 1,4 g azotynu sodowego rozpuszczonego w wodzie, który uprzednio schłodzono lodem. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 10 minut.

Tak wytworzony roztwór zdwuazowanej p-chloroaniliny dodaje się wśród energicznego mieszania do roztworu oziębionego lodem otrzymanego z 5,4 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazolu w 10 ml 30%-owego ługu sodowego zawierającego 16,5 ml acetonu. Powstaje ciemnoczerwony roztwór, który po oczyszczeniu węglem zwierzęcym sączy się. Po około 15 minutach nastawia się wartość pH na 5,5 za pomocą roztworu kwasu octowego, przy czym wytrąca się jasno żółty osad. Po godzinie osad odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 7,43 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylo-5-(p-chlorofeniloazo)-tiazolu z wydajnością około 90%. Produkt zabarwiony jest jasno-żółto. Temperatura topnienia 242—243°C.

Analiza: S % = 15,88 (15,72 teorii)

N % = 17,05 (17,20 teorii)

Przykład II. 1,87 g aniliny rozpuszcza się w roztworze 50 ml wody i 5,4 ml stężonego kwasu solnego. W 30 ml wody rozpuszcza się 1,4 g azotynu sodowego i dodaje w temperaturze 0—2°C przy ciągłym chłodzeniu lodem. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 10 minut.

Otrzymany roztwór zawierający zdwuazowany chlorowodorek aniliny dodaje się przy silnym mieszaniu do roztworu 5,4 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazolu w 100 ml 3%-owego ługu sodowego. Pomarańczowo-żółty roztwór zadaje się po kilku minutach 150 ml wody i po krótkim odstaniu zubożetnia 25%-wym roztworem kwasu octowego. Po godzinie produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 6,70 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylo-5-(fenylo)-tiazolu z wydajnością około 90%. Temperatura topnienia 236°C.

Analiza: S % = 17,5 (17,14 teorii)

N % = 17,56 (18,76 teorii)

Przykład III. 2,15 g p-toluidyny rozpuszcza się w roztworze 4,5 ml stężonego kwasu solnego i 50 ml wody. Roztwór chłodzi się lodem, po czym dodaje się w temperaturze od 0 do +2°C roztworu 1,4 g azotynu sodowego w 30 ml wody przy ciągłym chłodzeniu lodem.

Po około 10 minutach mieszania roztwór, który zawiera zdwuazowany chlorowodorek p-toluidyny, zadaje się 5,4 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazolu, który uprzednio

rozpuszczono w 100 ml 3%-wego ługu sodowego. Powstaje pomarańczowo-żółty roztwór. Po dodaniu 150 ml wody zubojeźnia się go 25%-wym roztworem kwasu octowego. Wydziela się jasno-żółty produkt, który po godzinie odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 7 g 2-(p-aminobenzenosulfamido) - 4 - metylo-5-(p-toliloazo - tiazolu. Temperatura topnienia 242°—243°C.

Analiza: S % = 16,99 (16,53 teorii)

N 2 = 17,56 (18,08 teorii)

Przykład IV. 2,53 g p-chloroaniliny dwuazuje się w roztworze 5,4 ml stężonego kwasu solnego i 50 ml wody za pomocą 1,4 g azotynu sodowego, jak opisano w poprzednich przykładach.

Otrzymany roztwór wprowadza się do roztworu 6,26 g 2-p-acetyloaminobenzenosulfamido-4-metylotiazolu i 100 ml 3%-wego ługu sodowego. Powstaje pomarańczowo-żółty roztwór, który zadaje się 150 ml wody, a następnie zubojeźnia 20%-wym kwasem octowym, przy czym wytrąca się jasno-żółty produkt. Produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 5,9 g 2-(p-acetyloaminobenzenosulfamido) -4- metylo-5-(p-chlorofenyloazo)-tiazolu. Temperatura topnienia 240°C.

Przykład V. 2,53 g p-chloroaniliny dwuazuje się 1,4 g azotynu sodowego jak podano wyżej. Roztwór zawierający zdwuazowany chlorowodorek p-chloroaniliny dodaje się do 5,0 g p-aminobenzenosulfamidopirydyny w 100 ml 3%-wego ługu sodowego. Powstaje pomarańczowo-żółty roztwór, z którego postępując jak w poprzednich przykładach otrzymuje się 6,1 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-5-(p-chlorofenyloazo)-pirydyny. Temperatura topnienia 170°C (rozkład).

Przykład VI. 1,87 g aniliny dwuazuje się 1,4 g azotynu sodowego w roztworze kwasu solnego. 5,56 g p-aminobenzenosulfamido-4,6-dwumetylopirymidyny w 100 ml 3%-wego ługu sodowego zadaje się roztworem zawierającym zdwuazowany chlorowodorek aniliny. Z pomarańczowo-żółtego roztworu otrzymuje się sposobami opisanymi w powyższych przykładach 6,5 g jasno-żółtej 2-(p-aminobenzenosulfamido) -4,6-dwumetylo-5-(fenyloazo)-pirydyny. Temperatura topnienia 200—201°C (rozkład).

Przykład VII. 2,74 g etoksyaniliny dwuazuje się za pomocą 1,4 g azotynu sodowego w roztworze kwasu solnego sposobem opisanym w przykładzie I.

Roztwór zawierający zdwuazowany chlorowodorek p-etoksyaniliny wprowadza się do roz-

tworu 5,4 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazolu w 100 ml 3%-wego ługu sodowego. Po dodaniu 150 ml wody zubojeźnia się go 25%-wym roztworem kwasu octowego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 7,0 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylo-5-(p-etoksyfenyloazo) - tiazolu. Produkt można oczyścić przez ogrzewanie do wrzenia z dużym nadmiarem metanolu. Temperatura topnienia 223—224°C (rozkład).

Przykład VIII. 2,86 g naftyloaminy dwuazuje się w roztworze kwasu solnego za pomocą 1,4 g azotynu sodowego, jak opisano w przykładzie I.

Roztwór zawierający zdwuazowany chlorowodorek α-naftyloaminy dodaje się do roztworu 5,4 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazolu w 100 ml 3%-wego roztworu ługu sodowego. Po dodaniu 150 ml wody zubojeźnia się 25%-owym roztworem kwasu octowego, po czym wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 7% g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylo-5-1-naftyloazo) - tiazolu. Produkt można oczyścić przez ogrzewanie do wrzenia z dużym nadmiarem metanolu. Temperatura topnienia 216°C (rozkład).

Przykład IX. 2,53 g p-chloroaniliny dwuazuje się jak opisano w przykładzie I, 1,4 g azotynu sodowego, po czym otrzymany roztwór dodaje się do roztworu 5,1 g 2-(p-aminobenzenosulfamidotiazolu w 100 ml 3%-wego roztworu ługu sodowego. Po dodaniu 150 ml wody zubojeźnia się kwasem solnym, po czym wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 6,75 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-5-(p-chlorofenyloazo)-tiazolu. Produkt można oczyścić jak w przykładzie VIII. Temperatura topnienia 250° C (rozkład).

Przykład X. 2,15 g p-toluidyny dwuazuje się jak w przykładzie I, za pomocą 1,4 g azotynu sodowego, po czym tak otrzymany roztwór dodaje się do roztworu 6,84 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-fenylo-5-(p-metylofenyloazo)-tiazolu w 100 ml 3%-wego roztworu ługu sodowego. Po dodaniu 150 ml wody zubojeźnia się rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 7,8 g 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-fenylo-5-(p-metylofenyloazo)-tiazolu. Produkt można oczyścić przez ogrzewanie do wrzenia z nadmiarem metanolu. Temperatura topnienia 150°—151°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfamidów o

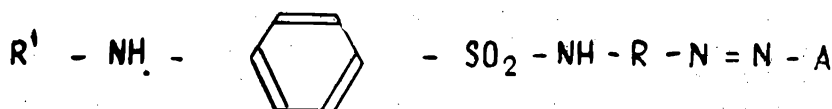
- wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza wodór lub grupę acylową, R — pierścień heterocykliczny, a A — pierścień aromatyczny lub heterocykliczny, znamienny tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdwuazowanymi aminami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związek, w którym A oznacza pierścień tiazolowy, pirydynowy lub pirymidynowy.
 3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że poddaje się reakcji 2-(p-aminobenzenosulfamido)-4-metylotiazol ze zdwuazowanymi aminami.
 4. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że poddaje się reakcji 2 (p-aminobenzenosulfamido)-pirymidynę ze zdwuazowanymi aminami.
 5. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym,

że podaje się reakcji 2-(p-aminobenzenosulfamido)-pirymidynę ze zdwuazowanymi aminami.

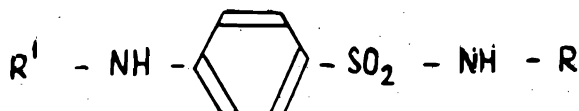
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że stosuje się zdwuazowane aminy aromatyczne lub zdwuazowane podstawione aminy aromatyczne.
7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że jako zdwuazowaną aminę stosuje się anilinę, chloroanilinę, alkiloanilinę lub alkoksyanilinę.
8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że jako zdwuazowaną aminę stosuje się -p-chloroanilinę, p-metyloanilinę lub p-alkoksyanilinę.

Chinoín Gyógyszer — és
Vegyészeti Termékek Gyára r. t.

Zastępca mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy



WZÓR 1



WZÓR 2

