

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Egz. SŁUŻBOWY

OPIS PATENTOWY

67 157

Patent dodatkowy
do patentu _____

KL. 12o,17/03

Zgłoszono: 23.I.1968 (P 124 852)

Pierwszeństwo: 24.I.1967 Węgry

MKP C07c 157/06

Opublikowano: 5.VII.1973

CZYTELINA

UKD
Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Lajos Toldy, Sándor Solyom, István Toth,
István Koczka

Właściciel patentu: Egypt Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiomocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tiomocznika o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę pirydylową lub aryloalkilową o 1-5 atomach węgla w łańcuchu alkilowym lub grupę fenyłową, podstawioną jednym lub więcej podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkilowa podstawiona chlorowcem, niższa grupa alkoksylowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, chlorowiec, niższa grupa alkiloaminowa, niższa grupa alkilo-amino-alkoksylowa, hydroksylowa i/lub karboksylowa, R₁ oznacza niższą grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

W szczególności wynalazek dotyczy związków, w których podstawnik R stanowi grupę 4-etoksyfenylową, 4-n-butoksyfenylową, 4-izoamylksyfenylową, 4-/β-dwumetyloamino/etoksyfenylową, 4-dwumetyloaminofenylołą, 2,6-dwumetylofenylową, 2,6-dwuchlorofenylołą, 3-trójfluorometylofenylową, 4-karboksyfenylową, 3-hydroksy-4-karboksyfenylową, grupę 2-pirydylołą, grupę aryloalkilową np. β-fenylizopropylową, a R₁ jest grupą metylową, etylową, propylową, butylową, izoamylową, allilową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się w reakcji pierwszorzędowych amin o wzorze ogólnym R-NH₂ w którym R ma wyżej podane znaczenie, z izotiocyanianami o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

2

Reakcję najkorzystniej prowadzi się w podwyższonej temperaturze w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, aceton lub podobne.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się znanymi metodami, na przykład w reakcji odpowiednich estrów kwasu chlorowęgłowego z izotiocyanianami, na przykład izotiocyanianem potasu lub amonu.

Sposób według wynalazku dotyczy otrzymywania wszystkich stereoizomerów i mieszanin stereoizomerów określonych wyżej związków.

Ze związków o wzorze ogólnym 1 w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie można wytwarzać środki farmakologiczne, w skład których wchodzi tylko te związki albo ich mieszaniny z innymi aktywnymi biologicznie substancjami i ewentualnie z nośnikami, środkami wiążącymi, wypełniaczami, środkami powierzchniowo-czynnymi, zapachowymi i innymi dodatkami stosowanymi w produkcji środków leczniczych znanymi metodami.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się cennymi właściwościami farmakologicznymi. Wykazują one działanie przeciwgruźlicze. Stwierdzono, że szczególnie korzystnymi właściwościami charakteryzują się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R stanowi grupę 4-alkoksyfenylową, a R₁ grupę alkilową. I tak na

przykład N-4-izoamyluksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik i N-4-izoamyluksyfenilo/-N'-n-propoksykarbonylotiomocznik wstrzymują rozwój bakterii gruźlicy na pożywce Dubos'a in vitro o stężeniu 0,8y/ml. Działanie przeciwgruźlicze tych związków stwierdzono także w badaniach przeprowadzonych na myszach i świnkach morskich.

Podobnym działaniem tuberkulostatycznym odznaczają się N-3-hydroksy-4-karboksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik i N-3-hydroksy-4-karboksyfenilo/-N'-n-propoksykarbonylotiomocznik; związki te wykazują działanie inhibujące w stężeniach 0,2 — 0,4y/ml.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml, zaopatrzonej w mieszało, wkraplać i rurkę wypełnioną chlorkiem wapniowym, rozpuszcza się 10,7 g 4-izoamyluksyaniliny w 35 ml bezwodnego acetonu. Następnie wkrapla się w ciągu 30 minut, przy mieszaniu, roztwór 7,85 g etoksykarbonylotiocyanianu w 15 ml bezwodnego acetonu. W czasie wkraplania utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 25—30°C, a następnie miesza się całość w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Powstały krystaliczny osad odsadza się i przemywa kilkoma mililitrami alkoholu metylowego. Osad ten rekrystalizuje się, po rafinacji węglem aktywowanym, z 60 ml absolutnego alkoholu etylowego, uzyskując N-4-izoamyluksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik w ilości 11,4 g, o temperaturze topnienia 122°C. Z przesączu można odzyskać dodatkowe ilości produktu.

Wyjściowy etoksykarbonyloizotiocyanian jest produktem znanym; może być on otrzymany metodą opisaną w Bull. Chem. Soc. Japan 36, 1218 (1963).

Z odpowiednich amin o wzorze ogólnym 2 i etoksykarbonyloizotiocyanianów można otrzymać opisaną metodą, stosując jako rozpuszczalniki aceton lub benzen, następujące związki:

N-4-etoksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 141 — 142°C,

N-4-n-butoksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 128°C,

N-[4-p-dwumetyloamino/-etoksyfenilo]-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 125 — 126°C,

N-4-dwumetyloaminofenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 193°C,

N-2,6-dwumetylofenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 205 — 206°C,

N-2,6-dwuchlorofenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 205°C,

N-3-trójlfluorometylofenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 99°C,

N-β-feniloizopropilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 57°C,

N-2-pirydylo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 102°C,

N-5,6'-benzo-1', 4'-dioksam-2-ylometylo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik, o temperaturze topnienia 116°C.

Z 4-izoamyluksyaniliny i n-propoksykarbonylo-

izotiocyanianu otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego N-4-izoamyluksyfenilo/-N'-n-propoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 91°C. Wyjściowy propoksykarbonyloizotiocyanian jest związkiem nieopisanym w literaturze, otrzymuje się go w sposób analogiczny jak etoksykarbonylotiocyanian. Temperatura wrzenia tego związku pod ciśnieniem 0,3 mm Hg wynosi 35—39°C.

Przykład II. Roztwór 6,5 g etoksykarbonyloizotiocyanianu w 10 ml bezwodnego acetonu lub bezwodnego benzenu wkrapla się w ciągu godziny do zawiesiny 7,6 g kwasu 4-aminosalicylowego w 30 ml bezwodnego acetonu albo bezwodnego benzenu. Następnie całość miesza się w ciągu 2 godzin utrzymując temperaturę 50°C. Po schłodzeniu mieszaniny powstały krystaliczny produkt odsadza się i przemywa dwukrotnie alkoholem etylowym, porcjami po 10 ml. Po rafinacji węglem aktywowanym i rekrystalizacji z alkoholu etylowego uzyskuje się 6,3 g N-3-hydroksy-4-karboksyfenilo/-N-etoksykarbonylotiomocznika o temperaturze topnienia 224°C.

Z kwasu 4-aminibenzoowego i etoksykarbonyloizotiocyanianu otrzymuje się w podobny sposób N-4-karboksyfenilo/-N'-etoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 224—225°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się z kwasu 4-aminosalicylowego i n-propoksykarbonyloizotiocyanianu N-3-hydroksy-4-karboksyfenilo/-N'-n-propoksykarbonylotiomocznik o temperaturze topnienia 215°C.

Zastrzeżenia patentowe

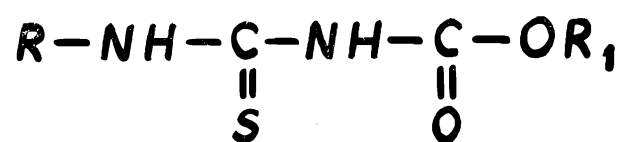
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiomocznika o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę pirydylową, aryloalkilową o 1-5 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, grupą fenylową podstawioną jednym lub więcej podstawnikami takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkilowa podstawiona chlorowcem, niższa alkoksylowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, chlorowlec, niższa grupa alkiloaminowa, niższa grupa alkiloamino-alkoksylowa, grupa hydroksylowa i/lub karboksylowa a R₁ oznacza niższą grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, **znamienny tym**, że pierwszorzędowe aminy o wzorze ogólnym R-NH₂ w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z izotiocyanianem o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma znaczenie wyżej podane.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-izoamyluksyanilinę poddaje się reakcji z etoksykarbonyloizotiocyanianem.

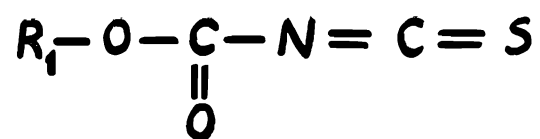
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-izoamyluksyanilinę poddaje się reakcji z n-propoksykarbonyloizotiocyanianem.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze wyższej od temperatury otoczenia.



WZÓR 1



WZÓR 2

ERRATA

Łam 1, wiersz 17
jest: 4-(β-dwumetyloamino)etoksyfenylową,
powinno być: 4-(β-dwumetyloamino)-etoksyfenylową,
Łam 4, wiersz 21
jest: 6,3 g N-(3-hydroksy-4-karboksyfenylo)-N-etoksy-
powinno być: 6,3 g N-(3-hydroksy-4-karboksyfenylo)-N'-etoksy-
Łam 4, wiersz 43
jest: aloksylowa o łańcuchu
powinno być: grupa aloksylowa o łańcuchu
