

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,4/05

Zgłoszono: 27.XII.1968 (P 130 849)

Pierwszeństwo: 29.XII.1967 Szwajcaria

MKP C07d 93/12

Opublikowano: 25.IX.1973

Współtwórcy wynalazku: Jany Renz, Jean-Pierre Bourquin, Hans Winkler, Pierre Gagnaux, Simon Guldemann, Leo Ruesch, Gustav Schwarb

Właściciel patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania tienobenzotiazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 4-{3-[4-(2-hydroksyetylo) piperazyńlo-1]propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno[2,3-b] [1,4] benzotiazyny o wzorze ogólnym 1 ewentualnie w postaci soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Znane sposoby wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1 polegają na tym, że kondensację 6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny z 3-[1-(2-hydroksyetylo)-piperazyńlo-4]-1-chloropropanem prowadzi się w obecności środka wiążącego kwasy w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji lub na tym, że kondensację 6-trójfluorometylo-4-(3-chlorowcopropylo)-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny z 4-(2-hydroksyetylo)-piperazyną prowadzi się w obecności środka wiążącego kwasy w warunkach ogrzewania i w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji. W porównaniu z wymienionymi znanymi sposobami nowy sposób wytwarzania stanowi znaczny postęp techniczny.

Związek o wzorze ogólnym 1 otrzymywany znanymi sposobami zawiera zawsze różne produkty uboczne i nie może być oczyszczany drogą kwasowych soli addycyjnych, a jedynie na drodze destylacji wysokoprężniowej w wyższych temperaturach lub za pomocą chromatografii.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się od razu substancję pozbawioną produktów ubocznych przeprowadzając oczyszczanie poprzez kwasowe

2

sole addycyjne, co jest bardzo korzystne, szczególnie dla wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1 na skalę techniczną, gdyż unika się kosztownego i czasochłonnego oczyszczania przez destylację w wysokiej próżni względnie chromatografii. Ponadto w porównaniu z obydwojema znanymi opisanymi sposobami uzyskuje się w sposobie według wynalazku znacznie wyższą wydajność.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że 1-acetylo-4-(3-chloropropylo) piperazynę o wzorze ogólnym 2 kondensuje się z 6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyną o wzorze ogólnym 3 w obecności zasadowego środka kondensującego i w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji uzyskując 4-{3-(4-acetylopiperazyńlo-1)propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazynę o wzorze ogólnym 4. Związek ten pod wpływem hydrolyzy alkalicznej przekształcony zostaje w 4-{3-(piperazyńlo-1)propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazynę o wzorze ogólnym 5, na który działa się tlenkiem etylenu, w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, uzyskując w ten sposób 4-{3-[4-(2-hydroksyetylo) piperazyńlo-1]-propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazynę.

Podczas kondensacji -1-acetylo-4-(3-chloropropylo)-piperazyny z 6-trójfluorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyną korzystne jest zastosowanie drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowe-

go lub wodorotlenku potasowego jako zasadowego środka kondensującego oraz stosowanie węglowodorów aromatycznych, zwłaszcza toluenu lub ksylenu jako rozpuszczalników obojętnych w warunkach reakcji. Kondensację tę prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Czas trwania reakcji wynosi około 10–20 godzin.

Hydrolizę alkaliczną 4-[3-(4-acetylopiperazylo-1)-propylo]-6-trójfliuorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4]benzotiazyny prowadzi się na przykład za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych, korzystnie przez podgrzewanie w etanolowym roztworze ługu potasowego pod chłodnicą zwrotną. Czas trwania reakcji wynosi około 5–6 godzin.

W reakcji 4-[3-(piperazylo-1)-propylo]-6-trójfliuorometylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4]benzotiazyny z tlenkiem etylenu stosuje się rozpuszczalniki, które w warunkach reakcji są związkami obojętnymi, na przykład niższe alkohole, jak etanol. Tlenek etylenu doprowadza się do roztworu w ciągu około 5 godzin w temperaturze około 40°C.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że w warunkach reakcji pierwszego etapu prowadzenia syntezy grupa acetylowa zachowana jest ilościowo prawie całkowicie, podczas gdy w drugim etapie syntezy ulega praktycznie całkowitemu zmydleniu pomimo, że obydwa etapy syntezy przeprowadza się w analogicznych warunkach, to jest w obecności identycznych zasad.

Wytworzony związek o wzorze ogólnym 1 oczyszcza się w ten sposób, że przeprowadza się go w odpowiednią sól. Przykładowo jako kwasy organiczne i nieorganiczne, za pomocą których można wytworzony związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadzić w odpowiednią sól, wymienić należy następujące kwasy nieorganiczne: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub kwas siarkowy i organiczne: kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas winowy, kwas metasulfonowy itp.

1-acetylo-4-(3-chloropropylo)-piperazynę o wzorze ogólnym 2 stosowaną jako produkt wyjściowy można wytwarzać na przykład w ten sposób, że kondensuje się 1-acetylopiperazynę z 1-bromo-3-chloropropanem w obecności środka wiążącego kwasy, jak na przykład węglan potasu i w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład acetonie.

Sposoby wytwarzania produktów wyjściowych nie przedstawione w niniejszym opisie, są znane.

W niżej podanych przykładach, które wyjaśniają sposób wytwarzania, a które w żaden sposób nie ograniczają zakresu wynalazku, wszystkie wartości temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Punkty topnienia są korygowane.

W następujących przykładach podano sposób wytwarzania 4-{3-(4-2-hydroksyetylo(piperazylo-1)propylo)-6-trójfliuorometylo-4H-tieno (2,3b) (1,4)benzotiazyny.

Przykład I. Mieszaninę składającą się z 633 g 6-trójfliuorometylo-4H-tieno (2,3-b) (1,4) benzotiazyny o temperaturze topnienia 162–164°C, 148 g drobno sproszkowanego wodorotlenku sodu i 4200 ml toluenu miesza się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, przeprowadzając reakcję przy zastosowaniu oddzielnika wody. Następ-

nie w ciągu pół godziny wkrapla się roztwór 562 g 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyliny wytwarzanej z czystego chlorowodoru w 700 ml toluenu i podgrzewa przez dalsze 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu przemywa się 2 krotnie, używając każdorazowo po 700 ml wody, a następnie ekstrahuje się roztworem kwasu winowego. Roztwór ten sporządza się rozpuszczając 370 g kwasu winowego w 2000 ml wody.

Ekstrakt uzyskany przy użyciu kwasu winowego przemywa się 700 ml toluenu, alkalizuje 610 ml stężonego ługu sodowego i ekstrahuje za pomocą 2700 ml toluenu. Roztwór toluenowy przemywa się dwukrotnie roztworem kwasu winowego używając każdorazowo roztwór sporządzony przez rozpuszczenie 16 g kwasu winowego w 1500 ml wody, a następnie przemywa 600 ml wody, po czym zagęszcza się. W wyniku tego otrzymuje się pozostałość składającą się z surowej 4-(3-4-acetylopiperazylo-1(propylo)-6-trójfliuorometylo-4H-tieno-(2,3-b) (1,4) benzotiazyny, którą bezpośrednio poddaje się dalszej przeróbce. Wydajność wynosiła 80%.

Przykład II. Reakcję zmydlenia przeprowadza się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną 805 g 4-(3-4-acetylopiperazylo-1(propylo)-6-trójfliuorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny, 290 g wodorotlenku potasu i 2200 ml etanolu. Reakcję zmydlenia prowadzi się w ciągu pięciu i pół godziny podczas mieszania. Roztwór reakcyjny zagęszcza się do połowy objętości, a następnie dodaje 2900 ml toluenu i 3000 ml wody.

Roztwór wytrząsa się dokładnie po czym oddziela warstwę toluenową. Warstwę tę ekstrahuje się za pomocą roztworu sporządzonego przez rozpuszczenie 600 g kwasu winowego w 3400 ml wody. Ekstrakt który otrzymano za pomocą roztworu kwasu winowego alkalizuje się przez dodanie 1200 ml stężonego ługu sodowego i ekstrahuje za pomocą 2900 ml toluenu. Roztwór toluenowy przemywa się dwukrotnie wodą, używając każdorazowo po 1000 ml wody, po czym odparowuje się. 693 g pozostałości powstałej po odparowaniu roztworu rozpuszcza się na gorąco w 5000 ml absolutnego etanolu i szybko dodaje ciepły roztwór kwasu maleinowego, sporządzony przez rozpuszczenie 425 g kwasu maleinowego w 1400 ml absolutnego etanolu. Następnie rozcieńcza się za pomocą 2500 ml absolutnego etanolu. Po ochłodzeniu do 5°C odsąca się i suszy. W ten sposób otrzymuje się czysty dwumaleinian-4-(3-)piperazylo-1(propylo)-6-trójfliuorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny. Temperatura topnienia związku 141–143°C. Wydajność wynosiła 90%.

Przykład III. Do roztworu sporządzonego przez rozpuszczenie 544 g 4-(3-piperazylo-1(propylo)-6-trójfliuorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny w 2200 ml etanolu w temperaturze 40°C dodaje się w ciągu 5 godzin tlenek etylenu. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w próżni. Pozostałość po zagęszczeniu rozpuszcza się w 4900 ml absolutnego etanolu i do tego roztworu wlewa się szybko, przy silnym mieszaniu, gorący roztwór kwasu maleinowego, sporządzony przez rozpuszczanie 400 g kwasu maleinowego w 1400 ml

absolutnego etanolu. Po ochłodzeniu odsącza się i suszy. W ten sposób otrzymuje się czysty dwumaleinian-4-{3-(4-)-2-hydroksyetylo (piperazyńlo-1)propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno (2,3-b) (1,4)benzotiazyny. Temperatura topnienia związku 163—165°C. Wydajność wynosiła 86%.

1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyna używana jako produkt wyjściowy wytwarzana może być w następujący sposób: 880 g 1-bromo-3-chloropropanu wkrapla się w ciągu 1 godziny do mieszaniny składającej się z 512 g 1-acetylopiperazyny o temperaturze topnienia 52°C, 600 g węgla potasowego i 2000 ml acetonu. Przez ochłodzenie utrzymywana jest temperatura 35°C. Utrzymując temperaturę 35°C roztwór miesza się przez dalsze 16 godzin. Następnie sączy, przesącza rozcieńcza przy użyciu 1000 ml acetonu i związek wytrąca się w postaci chlorowodoru przez wprowadzenie do roztworu gazowego chlorowodoru. W ten sposób otrzymuje się czysty chlorowodorek 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyny. Temperatura topnienia związku 167—169°C. Wydajność wynosiła 95%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-{3-(4-)-2-hydroksyetylo (piperazyńlo-1)propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny o wzorze 1, **znamienny tym**, że przeprowadza się kondensację 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyny o wzorze ogólnym 2 w obecności zasadowego środka kondensującego i w rozpuszczalniku, który jest obojętny w warunkach reakcji z 6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyną o wzorze ogólnym 3 otrzymując 4-(3-)-4-acetylopiperazyńlo-1(propylo)-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazynę o wzorze ogólnym 4, którą w wyniku hydrolizy alkalicznej przeprowadza się w 4-(3-)-piperazyńlo-1(propylo)-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazynę o wzorze ogólnym 5, z której pod działaniem tlenku etylenu w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji powstaje 4-{3-(4-)-2-hydroksyetylo(piperazyńlo-1)propylo}-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyna o wzorze ogólnym 1, którą ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazy-

ny o wzorze ogólnym 2 z 6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyną o wzorze ogólnym 3 prowadzi się stosując wodorotlenek sodowy jako zasadowy środek kondensacyjny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyny o wzorze ogólnym 2 z 6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyną o wzorze ogólnym 3 prowadzi się stosując wodorotlenek potasowy jako zasadowy środek kondensujący.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik obojętny w warunkach reakcji stosuje się węglowodory aromatyczne.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że stosuje się toluen lub ksylen.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację 1-acetylo-4-(3-chloropropylo)piperazyny o wzorze ogólnym 2 z 6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyną o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę 4-(3-)-4-acetylopiperazyńlo-1(propylo)-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny o wzorze ogólnym 4 prowadzi się za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych.

8. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że stosuje się wodorotlenek potasu.

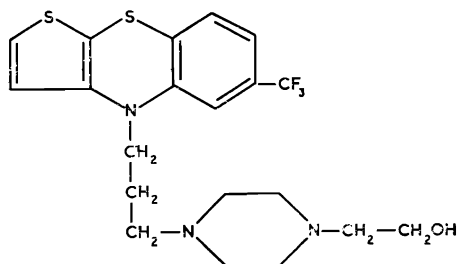
9. Sposób według zastrz. 1, 7 i 8, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór wodorotlenku potasu w etanolu.

10. Sposób według zastrz. 1, 7—9, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze wrzenia roztworu.

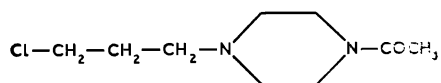
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddając reakcji 4-(3-)-piperazyńlo-1(propylo)-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazynę o wzorze ogólnym 5 z tlenkiem etylenu stosuje się niższe alkohole jako rozpuszczalniki obojętne w warunkach reakcji.

12. Sposób według zastrz. 1 i 11, **znamienny tym**, że stosuje się etanol.

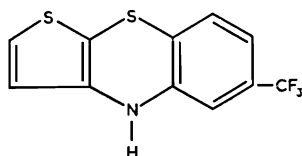
13. Sposób według zastrz. 1, 11 lub 12, **znamienny tym**, że wprowadzanie tlenku etylenu do etanolowego roztworu 4-(3-)-piperazyńlo-1(propylo)-6-trójfluorometylo-4H-tieno(2,3-b) (1,4)benzotiazyny o wzorze ogólnym 5 odbywa się w temperaturze około 40°C.



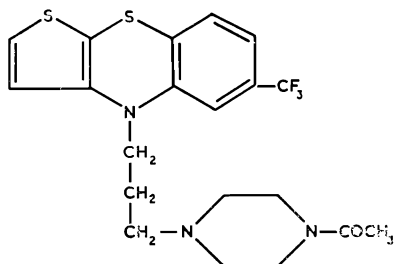
WZÓR 1



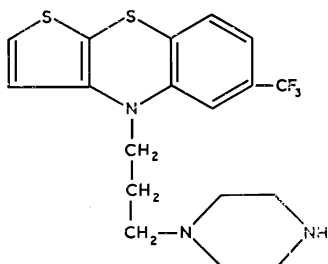
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5