

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49120

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 26.VII.1962 (P 99 369)

Pierwszeństwo: 08.IX.1961 dla zastrz. 1
Francja
13.VI.1962 dla zastrz. 2
Francja

Opublikowano: 8.III.1965

Kl. 12 q, 26

MKP

UKD

C07c
99/

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A., Paryż (Francja)

OTEKA

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-aza-tiaksantenu

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-aza-tiaksantenu o wzorze ogólnym 1, jak również ich soli addycyjnych oraz czwartorzędowych soli amoniowych.

We wzorze 1, **A** oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2—6 atomów węgla, taki aby atom węgla połączony z pierścieniem azatiaksantenowym był drugorzędowy lub trzeciorzędowy, a **Z** oznacza rodnik dwualkiloaminowy niskocząsteczkowy, albo zawierający azot nasycony pierścień heterocykliczny związany z rodnikiem węglowodorowym poprzez atom azotu na przykład pirolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy.

Według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 można otrzymać jednym z następujących sposobów:

a) działaniem zdolnego do reakcji estru o wzorze **X—A—Z**, w którym **X** oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub reszta estru siarkowego lub sulfonowego, na przykład metanosulfonowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego, a **A** i **Z** mają znaczenie podane poprzednio, na pochodną 1-aza-tiaksantenu o wzorze ogólnym 2, w którym **M** oznacza atom metalu alkalicznego.

Reakcję tę korzystnie jest prowadzić w rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny (benzen lub toluen), eter (eter etylowy

2

lub tetrahydrofuran) lub ich mieszanina w temperaturze 0—150°.

Korzystnie jest stosować pochodną litową 1-aza-tiaksantenu (we wzorze 2, **M** = atom litu) i reakcję prowadzić w temperaturze 10—60°.

b) przez działanie aminy o wzorze ogólnym **HZ** na zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym 3.

Reakcję tę korzystnie jest prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku organicznym z grupy węglowodorów aromatycznych (np. w benzenie) lub alkoholi (np. w etanolu). Zwłaszcza korzystnie jest prowadzić ją w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w obecności nadmiaru aminy o wzorze **HZ**, która służy jednocześnie jako środek kondensujący.

We wzorach **HZ** i 3, symbole **Z**, **A** i **X** mają znaczenie podane poprzednio.

c) przez redukcję grupy karbonylowej w amide o wzorze ogólnym 4, w którym **A'** oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—5 atomów węgla, to znaczy taki, aby rodnik **—A'—CH₂—** był identyczny z **A**, a **Z** ma znaczenie podane poprzednio.

Redukcję tę korzystnie jest prowadzić za pomocą wodoru litowoglinowego w temperaturze otoczenia lub przy lekkim ogrzewaniu, na przykład w temperaturze 20—40°, w obecności lub bez rozpuszczalnika organicznego, takiego jak węglowodór aromatyczny (ksylen) lub eter (tetrahydrofuran).

Pochodne o wzorze 4 można otrzymać za pomocą znanych metod, na przykład działaniem chlorku kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 5 na aminę o wzorze **HZ**. We wzorze **5A'** ma znaczenie podane poprzednio.

d) przez redukcję alkoholi o wzorze ogólnym 6, w którym sycbole **A** i **Z** mają znaczenie podane poprzednio.

Redukcję tę prowadzi się według metod klasycznych, korzystnie za pomocą kwasu jodowodorowego lub związku jodowanego, wytwarzającego kwas jodowodorowy in situ, w rozpuszczalniku organicznym takim jak kwas octowy i w obecności fosforu.

Alkohole o wzorze 6, w którym rodnik **A** zawiera co najmniej 3 atomy węgla w łańcuchu prostym między rodnikiem **Z** a pierścieniem 1-azatiaksantenu, można wytworzyć działaniem pochodnej metaloorganicznej, w której rodnik organiczny ma wzór **—A—Z**, przy czym **A** i **Z** mają znaczenie podane poprzednio, na 1-aza-10-keto-tiaksanten o wzorze 7, po czym otrzymany produkt hydrolizuje się. Korzystnie jest zwłaszcza stosować związek magnezoorganiczny i prowadzić reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak eter, tetrahydrofuran lub benzen. Hydrolizę prowadzi się korzystnie w środowisku praktycznie obojętnym, na przykład przez działanie wodnym roztworem chlorku amonowego.

e) przez uwodornienie pochodnych etylenowych o wzorze ogólnym 8, w którym **B** oznacza rodnik alkilidenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2—6 atomów węgla, a **Z** ma znaczenie podane poprzednio.

Korzystnie jest prowadzić redukcję katalityczną w obecności niklu Raney'a lub platyny Adams'a.

Pochodne etylenowe o wzorze ogólnym 8 otrzymuje się przez odwodnienie alkoholi o wzorze 6. Reakcję tę można prowadzić za pomocą klasycznych środków odwadniających, a zwłaszcza za pomocą roztworu chlorku acetylu w chloroformie, chlorku tionylu, chlorowodoru w roztworze alkoholowym, kwasu siarkowego, chlorku cynkowego, kwaśnego siarczanu potasowego.

f) Pochodne o wzorze 1, w których rodnik **A** zawiera co najmniej 3 atomy węgla w łańcuchu prostym między pierścieniem 1-aza-tiaksantenu a rodnikiem **Z**, można otrzymać dodatkowo następującą metodą:

Na pochodną 1-aza-tiaksantenu o wzorze ogólnym 9, w którym **Hal** ma znaczenie podane poprzednio działa się związkiem magnezoorganicznym o wzorze ogólnym **Hal—Mg—B'—Z**, w którym **Hal** oznacza atom chlorowca, **B'** oznacza rodnik alkilidenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 3—6 atomów węgla, z których co najmniej trzy znajdują się w łańcuchu prostym między rodnikiem **Z** i atomem magnezu, a **Z** ma znaczenie podane poprzednio.

Reakcję tę korzystnie jest prowadzić w rozpuszczalniku organicznym obojętnym, z grupy węglowodorów aromatycznych (benzen) lub eterów (eter etylowy lub tetrahydrofuran), w temperaturze zwykłej lub przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, posiadające atom węgla asymetrycznego w pozycji 10 pierście-

nia 1-azatiaksantenu otrzymuje się w postaci mieszanin racemicznych. Związki optycznie czynne można wydzielić za pomocą znanych sposobów, takich jak tworzenie soli z kwasami optycznie czynnymi.

Nowe pochodne 1-azotiaksantenu o wzorze ogólnym 1, można ewentualnie oczyścić za pomocą metod fizycznych (takich jak destylacja, krystalizacja, chromatografia) lub chemicznych (takich jak wytworzenie soli, następna krystalizacja i rozkład ich w środowisku alkalicznym). Przy operacjach tych charakter anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest, aby sól była zdefiniowana i dawała się łatwo krystalizować.

Nowe produkty wytworzone według wynalazku można przekształcić w sole addycyjne z kwasami oraz w czwartorzędowe sole amoniowe. Sole addycyjne można otrzymać działaniem nowych produktów na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się na przykład alkohole, etery, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Jako rozpuszczalnik nieorganiczny stosuje się korzystnie wodę. Utworzoną sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe można otrzymać działaniem nowych produktów na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze normalnej lub szybciej przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 posiadają ciekawe właściwości farmakologiczne. Okazały się one zwłaszcza bardzo skuteczne jako środki antyhistaminowe, spazmolityczne, środki na kaszel i znieczulające. Największe znaczenie mają te w których wzorze symbol **Z** oznacza resztę dwumetyloaminową, a zwłaszcza produkt w którym łańcuch **—AZ** oznacza $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$.

W celach terapeutycznych stosuje się nowe związki w postaci zasad, bądź w postaci soli addycyjnych albo czwartorzędowych soli amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych, to znaczy nie toksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych, farmaceutycznie dopuszczalnych, można wymienić sole kwasów mineralnych (takie jak chlorowodoroki, siarczany, azotany, fosforany) lub organicznych (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany metyleno-bis- β -hydroksynaftoesany) lub podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady czwartorzędowych soli amoniowych, farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić pochodne kwasów nieorganicznych lub organicznych, takie jak metylochloorki, — bromki, — jodki lub etylochloorki, — bromki, — jodki, allilochloorki, — bromki, — jodki, benzylochloorki, bromki, — jodki, metylo- lub etylosulfoniany, benzenosulfoniany, lub podstawione pochodne tych związków.

Przytoczone przykłady nie ograniczając wynalazku wyjaśniają jak stosować go w praktyce.

Przykład I. W ciągu 3 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając mieszaninę 0,9 g 1-aza-10-hydroksy-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-

-tiaksantenu, 2,9 cm³ 57%-ego kwasu jodowodorowego, 2,9 cm³ kwasu octowego lodowatego i 0,4 g fosforu czerwonego. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór odstawia się na okres 15 godzin, po czym przesącza się go w celu usunięcia nadmiaru fosforu i zagęszcza pod słabą próżnią do połowy początkowej objętości. Koncentrat rozcieńcza się w 20 cm³ wody, po czym alkalizuje 5 cm³ 10 n NaOH w obecności 25 cm³ benzenu. Otrzymany roztwór dekantuje się, a warstwę wodną ekstrahuje 25 cm³ benzenu. Połączone wyciągi benzenowe przesącza się, zadaje roztworem 2,5 g podsiarczynu sodowego w 50 cm³ wody dla usunięcia jodu, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymaną pozostałość oleistą (0,617 g) rozpuszcza się w mieszaninie 98 cm³ cykloheksanonu i 2 cm³ benzenu i otrzymany roztwór przesącza przez kolumnę zawierającą 18,5 g tlenku glinowego specjalnego dla chromatografii, po czym eluuje mieszaniną cykloheksanu i benzenu (98:2) i odparowuje rozpuszczalniki. W ten sposób otrzymuje się 0,296 g 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-tiaksantenu w postaci żółtego oleju.

Szczawian wytworzony w acetonie i przekrystalizowany z etanolu ma temperaturę topnienia 189°.

Wyjściowy 1-aza-10-hydroksy-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-tiaksanten otrzymuje się w sposób następujący:

Do 13,5 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się kolejno 6 g wiórków magnezowych i 3,3 cm³ bezwodnego eteru, po czym mieszając w strumieniu suchego azotu, 0,33 g chlorku rtęciowego. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się kryształek jodu i 3 cm³ bromku etylu, a następnie w ciągu półtorej godziny, utrzymując temperaturę poniżej 45°, 124 cm³ roztworu 25,8 g 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu w bezwodnym tetrahydrofuranie. Miesza się nadal w ciągu 2 godzin, po czym otrzymaną mieszaninę reakcyjną, po przesączeniu wlewa do zawiesziny 9,7 g 1-aza-10-keto-tiaksantenu (wytworzonego z 2-karboksy-3-fenylotiopiridyny według S. Kruger'a i F. G. Man'a, J. Chem. Soc. p. 3906 (1954)) w 230 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu. Temperatura podnosi się do 50° i roztwór zabarwia na fioletowo. Ogrzewa się go w ciągu 2 godzin do temperatury 50°, po czym odstawia do ochłodzenia na okres 15 godzin. Następnie mieszając, dodaje oziębiony do temperatury około 0° roztwór 16,4 g chlorku amonowego w 250 cm³ wody destylowanej. Otrzymany roztwór dekantuje się i warstwę wodną przemywa 4 razy po 300 cm³ eteru. Połączone wyciągi organiczne przemywa się wodą, a następnie szuszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Rozpuszczalniki odparowuje się, otrzymany olej (15 g) rozpuszcza w 750 cm³ cykloheksanu i roztwór przesącza przez kolumnę zawierającą 310 g specjalnego tlenku glinowego do chromatografii. Następnie eluuje się cykloheksanem, po tym mieszaniną benzenu i cykloheksanu (1:9) i odparowuje rozpuszczalniki. W ten sposób otrzymuje się 9,4 g 1-aza-10-hydroksy-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-tiaksantenu w postaci żółtego oleju.

Szczawian wytworzony w acetonie i przekrystalizowany z etanolu ma temperaturę topnienia 177—178°.

Przykład II. 4,1 g 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropylideno)-tiaksantenu rozpuszcza się w 50 cm³ etanolu i uwodornia pod ciśnieniem, w temperaturze normalnej w obecności 1,1 g platyny Adams'a i 50 cm³ etanolu. Absorpcja woodru odbywa się w ciągu 11 godzin. Po odsączeniu katalizatora odparowuje się etanol. Pozostałość oleistą (4,027 g) rozpuszcza się w 100 cm³ acetonu i otrzymany roztwór przesącza, po czym zadaje roztworem 1,27 g kwasu szczawowego w 23 cm³ acetonu. Produkt krystalizuje. Po oziębieniu odsącza się kryształki, przemywa acetonem i eterem i suszy. Sposobem tym otrzymuje się 4,7 g szczawianu 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-tiaksantenu, który po przekrystalizowaniu z etanolu ma temperaturę topnienia 187—189°.

Wyjściowy 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropylideno)-tiaksanten otrzymuje się następująco:

Do roztworu 3,2 g 1-aza-10-hydroksy-10-(3-dwumetyloaminopropyl)-tiaksantenu w 16 cm³ chloroformu (wolnego od alkoholu) dodaje się mieszając 3,35 g chlorku acetylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod słabą próżnią. Otrzymuje się pozostałość ciemnobrazową (4,5 g), którą rozpuszcza się w 30 cm³ wody destylowanej. Otrzymany roztwór zadaje się węglem aktywnym, przesącza i alkalizuje 10 cm³ 5 n NaOH. Powstaje olej, który ekstrahuje się eterem. Otrzymany roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 2,107 g 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropylideno)-tiaksantenu w postaci oleju o barwie kasztanowej. Olej ten rozpuszcza się w 20 cm³ acetonu i zadaje roztworem 1,715 g kwasu pikrynowego w 10 cm³ acetonu. Produkt krystalizuje. Po oziębieniu odsącza się kryształki, przemywa eterem i suszy. W ten sposób otrzymuje się 3,6 g pikrynianu 1-aza-10-(3-dwumetyloaminopropylideno)-tiaksantenu, o temperaturze topnienia 192—193°.

Szczawian wytworzony w acetonie i przekrystalizowany z etanolu ma temperaturę topnienia 172°.

Przykład III. Mieszaninę 9,5 g 1-aza-10-hydroksy-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropyl)-tiaksantenu, 30 cm³ 57%-go kwasu jodowodorowego, 30 cm³ kwasu octowego lodowatego i 3,7 g czerwonego fosforu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając, w ciągu 3 godzin.

Po oziębieniu oddziela się fosfor przez odsączenie, roztwór rozcieńcza 120 cm³ wody, alkalizuje za pomocą 60 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 400 cm³ chlorku metyle. Roztwór organiczny suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Otrzymaną pozostałość o wadze 9 g rozpuszcza się w 180 cm³ cykloheksanu, roztwór przesącza przez kolumnę o średnicy 3 cm i długości 40 cm, zawierającą 180 g tlenku glinowego i eluuje 3 litrami cykloheksanu.

Po odparowaniu do sucha połączonych eluatów otrzymuje się 6,4 g 1-aza-10-(3-dwumetyloamino-2-metylopropyl)-tiaksantenu, w postaci jasnożółtego oleju.

Szczawian wytworzony w acetonie stanowi biały krystaliczny proszek, o temperaturze topnienia 188 — 190°.

1-aza-10-hydroksy-10- (3-dwumetyloamino-2-metylopropylo)-tiaksanten, stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się przez kondensację chlorku 2-metylo- 3-dwumetyloamino-propylomagnezowego z 1-aza-10-ketotiaksantem. Stanowi on jasnożółty olej. Szczawian tego związku ma postać białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 146 — 148°.

Przykład IV. Wytwarza się roztwór butylo-litu z 1,2 g litu i 9,6 g bromku butylu w 45 cm³ bezwodnego eteru.

Roztwór ten wlewa się w przeciągu 13 minut do zawiesziny 12 g 1-aza-tiaksantenu w 240 cm³ bezwodnego eteru. Reakcja jest egzotermiczna. Całość w ciągu 1½ godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną.

Po ochłodzeniu do temperatury około 20° w ciągu 10 minut wkrapla się roztwór 7,1 g 2-dwumetyloamino-chloroetanu w 25 cm³ bezwodnego eteru i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin.

Otrzymany roztwór przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Otrzymałą pozostałość o wadze 15,6 g rozpuszcza się w 300 cm³ cykloheksanu, roztwór przesącza przez kolumnę o średnicy 3,5 cm i wysokości 30 cm, zawierającą 300 g tlenku glinowego i eluuje 2,5 litrami cykloheksanu, a następnie 2 litrami mieszaniny cykloheksanu i benzenu (9 : 1), 3 litrami mieszaniny cykloheksanu i benzenu (1 : 1) i na koniec 4 litrami czystego benzenu.

Przez odparowanie do sucha połączonych eluatów otrzymuje się 9 g 1-aza-10-(2-dwumetyloamino-etylo)-tiaksantenu w postaci jasnożółtego oleju.

Szczawian wytworzony w acetonie stanowi biały krystaliczny proszek o temperaturze topnienia 211 — 213°.

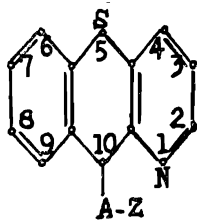
Wyjściowy 1-aza-tiaksanten o temperaturze topnienia 90 — 91° otrzymuje się przez redukcję 1-aza-10-keto-tiaksantenu za pomocą wodzianu hydrazyny w glikolu trójetylenowym w obecności stężonego wodorotlenku potasowego.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV z 1,85 g litu, 14,8 g bromku butylu, 18,5 g 1-azatiaksantenu i 12,4 g 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu, otrzymuje się 20 g surowego produktu, który rozpuszcza się w 400 cm³ cykloheksanu i który oczyszcza się za pomocą chromatografii w kolumnie o średnicy 3,5 cm i wysokości 40 cm, zawierającej 400 g tlenku glinowego, eluując 10 litrami cykloheksanu.

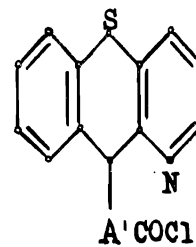
W ten sposób otrzymuje się 4,5 g 1-aza-10-(2-dwumetyloaminopropylo)-tiaksantenu, w postaci jasnożółtego oleju, którego szczawian wytworzony w izopropanolu, stanowi białokremowy proszek krystaliczny, o temperaturze topnienia 167 — 169°.

Zastrzeżenia patentowe

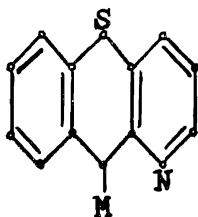
1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-azatiaksantenu o wzorze ogólnym 1, w którym **A** oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2 — 6 atomów węgla, taki aby atom węgla połączony z pierścieniem azatiaksantenowym był drugorzędowy lub trzeciorzędowy, a **Z** oznacza niskocząsteczkowy rodnik dwualkiloaminowy lub zawierający azot, nasycony pierścień heterocykliczny związany z rodnikiem węglowodorowym poprzez atom azotu, na przykład pirolidynowy, piperidynowy, lub morfolinowy, **znamienny tym**, że redukuje się alkohole o wzorze 6, w którym **A** i **Z** mają znaczenie podane poprzednio albo uwodornia się pochodną etylenową o wzorze 8, w którym **B** oznacza rodnik alkilidenowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2 — 6 atomów węgla, a **Z** ma znaczenie podane poprzednio, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasem lub w czwartorzędowe związki amoniowe.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że działa się związkiem o wzorze **X—A—Z**, w którym **X** oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, a **A** i **Z** mają znaczenie podane poprzednio, na związek o wzorze 2, w którym **M** oznacza atom metalu alkalicznego.



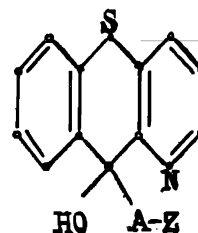
WZÓR 1



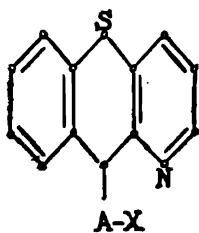
WZÓR 5



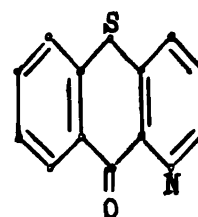
WZÓR 2



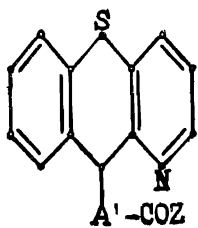
WZÓR 6



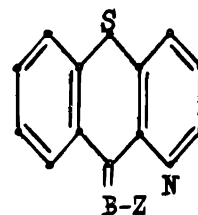
WZÓR 3



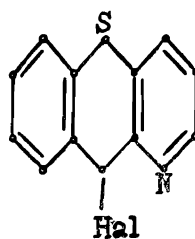
WZÓR 7



WZÓR 4



WZÓR 8



WZÓR 9