



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

241 932

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 25 05 84
(21) PV 3952-84

(51) Int. Cl. 4

C 07 D 275/06,
A 61 K 31/425

(40) Zveřejněno 22 08 85
(45) Vydáno 01 12 87

(75)
Autor vynálezu

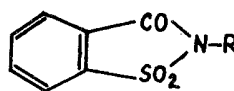
SVOBODA JIŘÍ ing.CSc.; PALEČEK JAROSLAV doc.ing.CSc.;
KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc.; DĚDEK VÁCLAV prof.ing.CSc.;
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA; DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE;
HAMPL FRANTIŠEK ing.; STANĚK JAN ing.CSc.;
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA

(54)

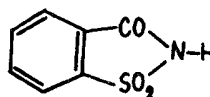
Způsob výroby substituovaných benzisothiazolin-
-3-on-1,1-dioxidů

Způsob výroby derivátů benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxidů obecného vzorce I reakcí sodné nebo draselné soli benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxidu s alkalickými činidly obecného vzorce III v prostředí organických rozpouštědel, který spočívá v tom, že se reakce provádí za přítomnosti 2 až 10 % molových kvarterních amoniových solí nebo polyetherů při teplotě 50 až 150 °C, přičemž molární poměr reakčních složek vzorce II a obecného vzorce III je 1,0 : 1,0 až 1,5, načež se reakční směs po filtraci odpaří dosucha a získaný surový produkt se čistí krystalizací. Způsob je využitelný pro průmyslovou výrobu aminů, lze jej uplatnit při výrobě agrochemikálií a ve farmaceutickém průmyslu při výrobě meziproductů léčiv na bázi oxikamů.

I



II



III

R-X

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxidů obecného vzorce I, kde R představuje alkyl obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, nebo fenylalkyl obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu R^1COCH_2 , kde R^1 je alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenyl.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I jsou důležitými meziprodukty při výrobě aminů /viz např. Methoden der organischen Chemie /Houben-Weyl/, díl XI/1, str. 103, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957/, fungicidů /viz Arzneimit.-Forsch. 14, 1301 /1984// a nacházející uplatnění jako inhibitory lidské leukocytové elastasy /viz J.Biol. Chem. 256, 11603 /1981//. V poslední době nalézají uplatnění jako meziprodukty při výrobě léčiv na bázi oxikamů, které se používají v humánní medicíně jako antirevmatika /viz např. Chronicle of Drug Discovery, J.Wiley, New York 1981, Clinics in Rheumatic Diseases Antirheumatic Drugs II /Ed. Huskinsson/, 6, 585 /1980//.

Doposud se tyto sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se na sodnou sůl benzisothiazolin-3-on-1,1-doxidu vzorce II působí alkylačním činidlem obecného vzorce III



kde R má shora uvedený význam a X značí halogen, s výhodou chlor nebo brom nebo OSO_2OR^2 skupinu, kde R^2 značí methyl nebo ethyl.

Tento způsob /Chem. Ber. 29, 330, 1048 /1896/, 30 /1265 /1897/, 55 3535 /1922// je s minimálními změnami používán doposud /J.Org.Chem. 21, 583 /1956/, J.Pharm.Soc.Japan 72, 270 /1952/, J.Chem.Soc. /1957/, 492, J.Org.Chem. 30, 2241 /1965/. Postup poskytuje relativně nízké výtěžky produktu, vyžaduje dlouhé reakční

doby a vysoké reakční teploty; je tedy z ekonomického hlediska málo výhodný.

Určité zlepšení výtěžků dosahují postupy /viz např. J.Amer. Chem.Soc. 77, 5628 /1955//, J.Org.Chem. 20, 1425 /1955/, J.Pharm. Soc.Japan 75, 153 /1955//, které používají jako rozpouštědlo dimethylformamid při teplotě 100 až 150 °C. Nevýhodou tohoto postupu je použití relativně drahého dimethylformamidu jako rozpouštědla. Produkty se obvykle izolují po zředění reakční směsi vodou a odstranění dimethylformamidu z odpadních vod je technologicky složité a ekonomicky nákladné.

Na tyto známé postupy navazuje způsob podle vynálezu, který přináší do výroby sloučenin obecného vzorce I podstatné zjednodušení a ekonomické zvýhodnění. Reakce sodné nebo draselné soli sloučeniny vzorce II s alkylačním činidlem obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, se provádí v prostředí organického rozpouštědla podle vynálezu za přítomnosti kvarterních amoniových solí nebo polyetherů.

Molární poměr reagujících složek vzorce II a obecného vzorce III

je 1,0 : 1,0 až 1,5, přičemž reakce se provádí při teplotě 50 až 150 °C, s výhodou při 70 až 110 °C. Přítomnost 2 až 10 % molových kvarterních solí, polyetherů zvyšuje podstatným způsobem reakční rychlost a zkracuje výrazně reakční dobu. Jako kvarterních solí se s výhodou používá hexadecyltrimethylamoniumbromid, trioktylmethylamoniumchlorid, benzyldodecyldimethylamoniumbromid, jako polyethery se s výhodou používá cyklických polyetherů, například 18-crown-6, dibenzo-18-crown-6, nebo polyethylenglykol 350-monomethylether, polyethylenglykol 600-dimethylether. Jako organická rozpouštědla se s výhodou používají snadno dostupné aromatické uhlovodíky, benzen, toluen, xylen, dále acetonitril, halogenované uhlovodíky obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a 2 až 6 atomů chloru, s výhodou 1,2-dichlorethan, 1,1,2-trichlorethan, nebo octan ethylnatý, popřípadě jejich směsi. Průběh reakce je možné sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce se rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku a z destilačního zbytku se produkt izoluje a čistí jednoduchou krystalizací.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jeho jednoduché provedení, snadná izolace produktu, který se získá ve vysoké čistotě a výtežku. Dále používá levných a dostupných činidel a rozpouštědel, nevyžaduje nákladná provozní zařízení a bez obtíží jej lze provádět v průmyslových podmínkách. Je tedy technologicky a ekonomicky výhodný.

Způsob podle vynálezu je objasněn na několika příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah a předmět vynálezu.

Příklad 1

Směs 3,1 g sodné soli sloučeniny vzorce II, 1,9 g dimethylsulfátu obecného vzorce III, kde X je skupina OSO_2OR_2 a R_2 je CH_3 , 0,55 g cetyltrimethylamoniumbromidu a 15 ml benzenu byla míchána 4 h při 80°C , filtrována, roztok byl odpařen do sucha a zbytek po krystalizaci poskytl 2,72 g /92 %/ produktu obecného vzorce I, kde R je CH_3 , t.t. 130 až 131°C .

Příklad 2

Směs 2,21 g draselné soli látky vzorce II, 1,79 g n-heptylbromidu obecného vzorce III, kde R je C_7H_{15} a X je Br, 3 g polyethylenglykolu 350-monomethyletheru a 20 ml xylenu byla refluxována 4 h, filtrována a odpařena do sucha. Zbytek po krystalizaci z methanolu poskytl 2,39 g /85 %/ produktu obecného vzorce I, kde R je C_7H_{15} , t.t. 37 až 38°C .

Příklad 3

Směs 2,05 g sodné soli látky vzorce II, 1,27 g benzylchloridu obecného vzorce III, kde R je $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ a X je Cl, 1 g 18-crown-6-etheru a 50 ml acetonitrilu byla míchána při t.v., po ochlazení nalita do ledové vody, produkt byl odsát a promyt methanolem. Bylo získáno 2,54 g /93 %/ produktu obecného vzorce I, kde R je $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, t.t. 109 až 110°C .

Příklad 4

Směs 3,1 g sodné soli látky II, 1,99 g fenacylbromidu obecného vzorce III, kde R je $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2$ a X je Br, 0,2 g trioktyl-

methyamoniumchloridu a 15 ml dichlorethanu byla zahřívána 6 h na 90 °C. Zpracováním podle příkladu 1 bylo získáno 2,76 g /91 %/ produktu obecného vzorce I, kde R je $C_6H_5COCH_2$, t.t. 193 až 194 °C.

Příklad 5

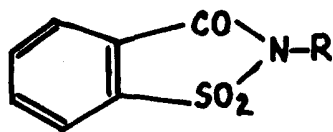
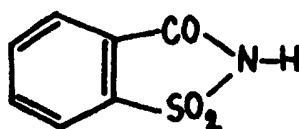
Směs 4,4 g draselné soli látky II, 1,85 g bromacetonu obecného vzorce III, kde R je CH_3COCH_2 a X je Br, 1,0 g polyethylen-glykolu 600-dimethyletheru a 20 ml xylenu byla míchána 4 h při 120 °C. Po zpracování jako v příkladu 1 bylo získáno 4,26 g /89 %/ produktu obecného vzorce I, kde R je CH_3COCH_2 , t.t. 142 až 143 °C.

1. Způsob výroby substituovaných benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxidů obecného vzorce I, kde R znamená alkyl obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, nebo fenylalkyl obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupinu R^1COCH_2 , kde R^1 je alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenyl, reakcí sodné nebo draselné soli benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxidu vzorce II s alkylními činidly obecného vzorce III



kde R má shora uvedený význam a X značí halogen, s výhodou chlor nebo brom, nebo OSO_2OR^2 skupinu, kde R^2 značí methyl nebo ethyl, v prostředí organických rozpouštědel, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti 2 až 10 % molových kvarterních amoniových solí nebo polyetherů při teplotě 50 až 150 °C, s výhodou 70 až 110 °C, přičemž molární poměr reakčních složek vzorce II a obecného vzorce III je 1,0:1,0 až 1,5, načež se reakční směs po filtraci odpaří do sucha a získaný surový produkt se čistí krystalizací.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kvarterních amoniových solí použije hexadecyltrimethylamoniumbromid, trioktylmethylamoniumchlorid a benzyldodecyldimethylamoniumbromid.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako polyetherů použijí cyklické polyethery, nebo monomethylether, nebo dimethylether polyethylenglykolů.

I**II****III**

R-X