



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.VII.1965 (P 110 230)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.V.1968

Kl. 12 p, 4 / 01

MKP C 07 d 91 / 44

UKD

Współtwórcy wynalazku: inż. Hugh Douglas Cossey, inż. Francis Frederick Stephens

Właściciel patentu: The Crookes Laboratories Limited, Basingstoke
(Wielka Brytania)

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych
2-feniloetylobenzotiazolu**

1
Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 2-feniloetylobenzotiazolu, ściślej zasadowych eterów 2-feniloetylobenzotiazolu, ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych związków amoniowych, o właściwościach terapeutycznych.

Znane są z brytyjskiego opisu patentowego nr 825016, zasadowe etery 2-arylobenzotiazoli o działaniu terapeutycznym.

Podczas badań farmakologicznych okazało się, że w pewnych przypadkach związki z tej grupy stosowane klinicznie powodowały reakcję uczulającą na światło i po zaaplikowaniu ich na skórze, przy wystawieniu skóry na działanie promieniowania słonecznego następowało rozwijanie się rumienia. Chociaż działanie drażniące jest odwracalne i nie stanowi poważnego ograniczenia stosowania tych związków, nie mniej jednak jest niepożądane.

Robiono starania wynalezienia związków o podobnych właściwościach terapeutycznych bez efektu uczulającego na światło. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku nie powodują, jak to potwierdziły testy farmakologiczne, reakcji uczulającej na światło.

Odnaczają się one wartościowymi właściwościami terapeutycznymi, na przykład działaniem przeciwgrzybicowym, przeciwbakteryjnym, a także działaniem przeciw pierwotniakom.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania no-

2
wych pochodnych o właściwościach terapeutycznych 2-feniloetylobenzotiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, Z oznacza resztę o wzorze 2 lub wzorze 3, w których R'' oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, n oznacza 1, 2, 3 lub 4, A oznacza grupę alkilową lub AA łącznie z azotem stanowią grupę piperidynową lub morfolinową. Reszta Z występuje w zasadowej grupie eterowej OZ i może być podstawiona w położeniu orto, meta lub para pierścienia fenyłowego.

Ponadto wynalazek dotyczy wytwarzania związków o wyżej podanym wzorze ogólnym 1, podstawowych w jednym lub paru położeniach spośród czterech niezajętych położzeń (4, 5, 6, i 7) pierścienia benzenowego i/lub czterech niezajętych położzeń pierścienia fenyłowego przez atomy chloru, bromu, jodu lub grupy: metylową, aminową lub nitrową.

Związki te można ewentualnie przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami lub czwartorzędowe związki amoniowe, w których zasadowa reszta eterowa (stanowiąca centrum tworzącej się soli) odpowiada wzorowi ogólnemu 4 i 5, w których to wzorach B oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, a Y oznacza anion pochodzący z nieorganicznego lub organicznego kwasu (takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, octowy, winowy, cytrynowy, szczawiowy, siarkowy lub p-toluenosulfonowy). Jeżeli B ozna-

cza atom wodoru to produkty takie są wówczas solami addycyjnymi z kwasami, a gdy B oznacza grupę alkilową, to produkty są czwartorzędowymi związkami amoniowymi.

Sposobem według wynalazku zasadowe etery o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i Z mają wyżej podane znaczenie wytwarza się przez reakcję podstawionego lub niepodstawionego o-aminotiofenolu z odpowiednio podstawionym lub niepodstawionym chlorkiem metoksyfenylopropionu. Otrzymany metoksyfenyloetylobenzotiazol następnie odmetylowywuje się do odpowiedniego hydroksyfenyloetylobenzotiazolu i alkiluje się chlorkiem dwualkiloaminoalkilu.

Odmianę sposobu wytwarzania pochodnych 2-fenyloetylobenzotiazolu stanowi kondensacja wyżej wymienionego o-aminotiofenolu z odpowiednio podstawionym lub niepodstawionym aldehydem metoksyfenantylowym. Otrzymany metoksyfenantylbenzotiazol redukuje się albo za pomocą wodoru i katalizatora lub kwasu i metalu do tego samego metoksyfenyloetylobenzotiazolu i przeprowadza w zasadowy eter jak podano wyżej.

Kondensację podstawionego lub niepodstawionego 2-metylobenzotiazolu można przeprowadzić również z aldehydem metoksybenzoesowym, przy czym otrzymuje się ten sam metoksyfenantylbenzotiazol, który następnie przeprowadza się w wyżej wspomniany zasadowy eter.

Według innej odmiany postępowania podstawiony lub niepodstawiony dwualkiloaminoalkilowy eter benzaldehydu kondensuje się z 2-metylobenzotiazolem i otrzymany zasadowy eter styrylobenzotiazolu redukuje się do zasadowego eteru fenyletylobenzotiazolu. W celu otrzymania soli addycyjnych zasadowe etery 2-fenyloetylobenzotiazolu poddaje się reakcji z kwasami lub, w celu otrzymania związków amoniowych, poddaje się je czwartorzędowaniu znanymi czynnikami alkilującymi.

Przykład I. a) Kwas 4-metoksyfenylopropionowy (12,2 g) i chlorek tionylu (40 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowano, do pozostałości dodano osuszony nad sodem benzen (50 ml) i odparowano. Surowy chlorek kwasowy rozpuszczono w dwumetyloanilinie (60 ml) i przez roztwór przepuszczano azot w ciągu 1/2 godziny. Dodano 2-amino-4-chlorotiofenol (10,8 g) i mieszaninę ogrzewano do temperatury wrzenia w ciągu 1/2 godziny w atmosferze azotu. Po oziębieniu mieszaniny wlało ją do 1 n kwasu solnego (750 ml) i pozostawiono przez noc.

Wytrącony osad (21,4 g) o temperaturze topnienia 96—98° zebrano i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 5-chloro-2-(4-metoksyfenyloetylo)-benzotiazol (17,1 g, 84%), o temperaturze topnienia 100—101,5° w postaci bezbarwnych płytek.

Poddano go odmetylowaniu w następujący sposób:

b) Absolutny alkohol (80 ml) nasycony suchym chlorowodorem dodano do eterowego roztworu pirydyny (zawierającego 40 ml eteru wysuszonego nad sodem i 40 ml pirydyny) i rozpuszczalnik odparowano. 5-chloro-2-(4-metoksyfenyloetylo)-ben-

zotiazol dodano do otrzymanego chlorowodoru pirydyny i mieszaninę ogrzewano do temperatury 200°C w ciągu 1 godziny. Zestawiony stop odsączono, przemyto wodą, po czym rozpuszczono w 1 n roztworze wodorotlenku sodowego (100 ml) i eterze. Warstwę wodorotlenku sodowego przemyto eterem, zakwaszono i oddzielono wytrącony osad (5,2 g) o temperaturze topnienia 159—162°.

Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano 5-chloro-2-(4-hydroksyfenyloetylo)-benzotiazol (4,2 grama, 46%) o temperaturze topnienia 162—164° w postaci bezbarwnych płytek.

Otrzymany związek poddano następnie alkilowaniu w następujący sposób:

c) Mieszaninę 5-chloro-2-(4-hydroksyfenyloetylo)-benzotiazolu (1,35 g), chlorowodoru chlorku β-dwuetyloaminoetylowego (0,81 g) i bezwodnego węglanu potasowego (6,75 g) w acetonie (50 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Nieorganiczną substancję odsączono, przemyto acetonem i przesącz połączono z cieczą z przemywania, po czym odparowano. Otrzymano olejową pozostałość, którą rozpuszczono w eterze. Roztwór eterowy ekstrahowano 1 n kwasem solnym (25 ml). Bezbarwny wytrącony osad oddzielono i przekrystalizowano z wody. Otrzymano chlorowodorek 5-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazolu (1,56 g, 87%) o temperaturze topnienia 179—180°, w postaci bezbarwnych płytek.

Przykład II. a) 7,2 g kwasu 3-chloro-4-metoksyfenylopropionowego i 35 ml chlorku tionylu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Nadmiar chlorku tionylu usunięto przez destylację, po czym do pozostałości dodano 50 ml wysuszonego nad sodem benzenu i również usunięto jego nadmiar przez odparowanie. Otrzymany w ten sposób surowy chlorek kwasowy rozpuszczono w 20 ml dwumetyloaniliny i przez roztwór przepuszczano azot w ciągu 1/2 godziny.

Dodano 4,15 g 2-amino-4-chlorotiofenolu i mieszaninę ogrzewano do temperatury wrzenia w ciągu 1/2 godziny w atmosferze azotu. Po oziębieniu mieszaninę wlało do 400 ml 1 n kwasu solnego i pozostawiono na noc. Wytrąconą oleistą substancję oddzielono i rozpuszczono w 25 ml benzenu. Roztwór benzenowy przesączono przez kolumnę z 50 g tlenku glinowego i eluowano benzenem. Pierwszych 100 ml eluatu, po odparowaniu dało 6,3 g brązowego produktu stałego, z którego po przekrystalizowaniu otrzymano 2-(3-chloro-4-metoksyfenyloetylo)-benzotiazol, o temperaturze topnienia 111,5—112,5°.

b) Do roztworu 25 ml pirydyny w 25 ml suchego eteru dodano 50 ml absolutnego etanolu nasyconego chlorowodorem i rozpuszczalnik usunięto przez odparowanie, 5,35 g 2-(3-chloro-4-metoksyfenyloetylo)-benzotiazolu dodano do otrzymanego chlorowodoru pirydyny i mieszaninę ogrzewano do temperatury 200° w ciągu 1 godziny. Zestawiony stop rozcierano z 50 ml wody i nierozpuszczalny stały produkt odsączono, przemyto wodą i rozpuszczono w 100 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego i eteru. Warstwę wodorotlenku sodowego przemyto eterem i ogrzano na łaźni wodnej, po

czym na gorąco zakwaszono. Wytrącony stały produkt przekrystalizowano z ligroiny i otrzymano białe igły 2-(3-chloro-4-hydroksyfenyloetylo)-benzotiazolu, o temperaturze topnienia 142—144°.

c) Mieszaninę 2,9 g 2-(3-chloro-4-hydroksyfenyloetylo)-benzotiazolu, 1,7 g chlorowodoru chlorku β-dwuetyloaminoetylu i 10 g węglanu potasowego w 50 ml acetonu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Nieorganiczny produkt odsączono, przemyto acetonem i przesącz oraz ciecz z przemycia odparowano.

Otrzymano olejową pozostałość, którą rozpuszczono w eterze i eterowy roztwór przemyto 100 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego, 100 ml wody, po czym wysuszono nad siarczanem wapnia. Eterowy roztwór zatężono do około 50 ml i nasycono chlorowodorem. Wytrącony osad oddzielono, przemyto eterem i przekrystalizowano z wody. Otrzymano chlorowodorek 2-(3-chloro-4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazolu, o temperaturze topnienia 168—169°, w postaci białych igieł. W podobny sposób wytworzono następujące związki:

Chlorowodorek 2-(3-bromo-4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-5-chlorobenzotiazolu, w postaci białych mikrokryształów (po przekrystalizowaniu z wody) o temperaturze topnienia 169—170,5°. Chlorowodorek 5-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazolu, w postaci białych płytek (po przekrystalizowaniu z wody) o temperaturze topnienia 179—180°.

Chlorowodorek 2-(3-chloro-4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-5-chlorobenzotiazolu, w postaci białych igieł (po przekrystalizowaniu z metanolu/eteru) o temperaturze topnienia 174—174,5°. 6-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazol w postaci białych igieł (po przekrystalizowaniu z acetonu) o temperaturze topnienia 169—170°.

Cytrynian 5-chloro-2-(β-4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo-β-metylo)-etylobenzotiazolu w postaci białych mikrokryształów (po przekrystalizowaniu z etanolu) o temperaturze topnienia 128—129° (rozkład).

Chlorowodorek 5-chloro-2-(β-4-dwuetyloaminoetoksyfenylo-α-metylo)-etylobenzotiazolu, w postaci białych igieł (po krystalizacji z acetonu/eteru), o temperaturze topnienia 149—150°.

Przykład III. a) Mieszaninę 4,9 g chlorowodoru 4-chloro-2-aminotiofenolu, 4,05 g aldehydu p-metoksycynamonowego i 25 g octanu amonu rozpuszczono w 50 ml lodowatego kwasu octowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Oziębiony roztwór wiano do wody i mocno zalkalizowano 40%-wym roztworem wodorotlenku sodowego. Brązowy półstały osad oddzielono, przemyto wodą, wysuszono i ekstrahowano ligroiną. Podczas oziębiania ekstraktu ligroinowego wytrącił się brązowy stały produkt, który przekrystalizowano z wodnego roztworu etanolu.

Otrzymano 5-chloro-2-(4-metoksystyrylo)-benzotiazol, o temperaturze topnienia 153—154° w postaci żółtych płytek. Powyższy związek wytworzono również przez ogrzewanie mieszaniny złożo-

nej z 3,7 g 5-chloro-2-metylobenzotiazolu, 2,7 g aldehydu anyżowego i 5 kropli stężonego kwasu solnego do temperatury 150° w ciągu 2 godzin. Oziębioną mieszaninę wymyto eterem i nierozpuszczalny stały produkt odsączono. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano produkt identyczny z wyżej opisanym.

b) 0,5 g 5-chloro-2-(4-metoksystyrylo)-benzotiazolu w 25 ml lodowatego kwasu octowego uwodorniono pod ciśnieniem 60 atm. w temperaturze 40—50° w ciągu 6 godzin w obecności 20 ml tlenku platyny jako katalizatora. Oziębiony roztwór przesączono i przesącz odparowano. Pozostałość przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 0,27 g produktu początkowego. Po zatężeniu etanolowych ługów macierzystych otrzymano białe igły o temperaturze topnienia 101—103°, będące 5-chloro-2-(4-metoksyfenyloetylo)-benzotiazolem, identycznym z produktem otrzymanym w przykładzie I, pod a). Związek ten po odmetylowaniu i otrzymaniu 5-chloro-2-(4-hydroksyfenyloetylo)-benzotiazolu alkilowano zasadowym chlorkiem alkilu, jak w przykładzie I pod b) i c) otrzymując np. chlorowodorek 5-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazol, identyczny z otrzymanym w przykładzie I.

Przykład IV. Inny sposób otrzymywania związku opisanego w przykładzie III, polega na tym, że mieszaninę z 9,2 g 5-chloro-2-metylobenzotiazolu, 22 g p-dwuetyloaminoetoksyzaldehydu i 10 ml stężonego kwasu solnego ogrzewano do temperatury 150° w ciągu 3 godzin. Oziębioną mieszaninę reakcyjną roz tarto z 30 ml 1 n kwasu solnego i eteru. Nierozpuszczalny żółty osad oddzielono i przekrystalizowano z wody.

Otrzymano chlorowodorek 5-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksystyrylo)-benzotiazolu o temperaturze topnienia 233—235°, w postaci żółtych płytek. Wolną zasadę można otrzymywać z chlorowodoru przez traktowanie alkaliem. Krystalizuje w postaci żółtych płytek, o temperaturze topnienia 108—109° z etanolu.

2,0 g powyższego chlorowodoru styrylobenzotiazolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 25 ml kwasu octowego i 2,5 g pyłu cynkowego w ciągu 20 minut. Oziębioną mieszaninę zdekantowano z nad nadmiaru cynku i wiano do 100 ml 40%-wego roztworu wodorotlenku sodowego. Alkaliczną mieszaninę rozcieńczono 100 ml wody i wydzielony produkt o konsystencji oleju ekstrahowano eterem. Eterowy roztwór osuszono i odparowano. 1,7 g pozostałego oleistego produktu rozpuszczono w 30 ml suchego eteru, odsączono niewielkie ilości nierozpuszczalnego produktu stałego i przesącz nasycono chlorowodorem. Oleisty produkt oddzielono, przemyto eterem i przekrystalizowano z wody. Otrzymano chlorowodorek 5-chloro-2-(4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazolu, o temperaturze topnienia 178—180° identyczny z otrzymanym za pomocą sposobu z przykładu Ic.

Przykład V. Roztwór 0,5 g chlorowodoru 2-chloro-3-(3-chloro-4-dwuetyloaminoetoksyfenyloetylo)-benzotiazolu w wodzie zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahowano eterem. Wysuszony ekstrakt eterowy odparowano

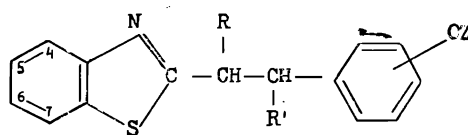
i pozostały olej rozpuszczono w 5 ml acetonu i 5 ml bromku etylu. Roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin i po oziębieniu wytrącony produkt stały oddzielono. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymano bromek 2-(3-chloro-4-trójetyloamonometoksyfenoetylo)-benzotiazolu, o temperaturze topnienia 151—151,5° o postaci kremowych mikrokryształów.

Zastrzeżenia patentowe

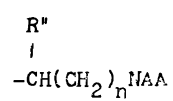
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-feniloetylobenzotiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' oznacza wodór lub niższą grupę alkilową a Z występuje w zasadowej grupie eterowej OZ, która może być podstawiona w położeniu orto, meta lub para pierścienia fenylowego i oznacza resztę o wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R'' oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, n oznacza 1, 2, 3 lub 4, A oznaczają grupę alkilową lub AA łącznie z azotem stanowi grupę piperydynową lub morfolinową przy czym oprócz wymienionych podstawników w pierścieniu benzenowym i fenylowym mogą występować w jednym lub w kilku spośród czterech nie zajętych położeń atomy chloru, bromu, jodu lub grupy metylo-

we, aminowe lub nitrowe, **znamienny tym**, że podstawiony lub nie podstawiony o-aminotiofenol wprowadza się w reakcję z podstawionym lub nie podstawionym chlorkiem metoksyfenylopropionylu, otrzymany metoksyfenyloetylobenzotiazol następnie odmetylowuje się i uzyskany hydroksyfenyloetylobenzotiazol alkiluje chlorkiem dwualkiloaminoalkilowym i ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami lub działaniem środków alkilujących w czwartorzędowe sole amoniowe.

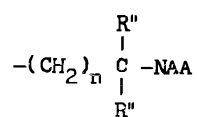
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony lub niepodstawiony o-aminotiofenol kondensuje się z podstawionym lub niepodstawionym aldehydem metoksycynamowym lub z aldehydem metoksybenzoesowym, a otrzymany metoksystrylobenzotiazol redukuje do metoksyfenyloetylobenzotiazolu, który następnie odmetylowuje się i alkiluje chlorkiem dwualkiloaminoalkilowym.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony lub niepodstawiony eter dwualkiloaminoalkilowy benzaldehydu kondensuje się z 2-metylobenzotiazolem, a otrzymany zasadowy eter styrylobenzotiazolu redukuje się do zasadowego eteru 2-feniloetylobenzotiazolu.



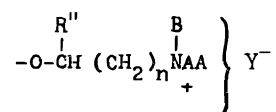
wzór 1



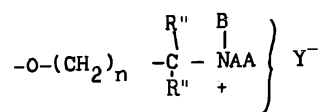
wzór 2



wzór 3



wzór 4



wzór 5