



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 31.VII.1965 (P 110 294)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.IX.1968

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d 91/44

UKD

Współtwórcy wynalazku: inż. chem. Christopher, James Sharpe, inż.
chem. Francis Frederick Stephens

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzotiazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzotiazolu o właściwościach farmakologicznych, zwłaszcza przeciwwzapalnych i urikozurycznych.

Pochodne te mają budowę przedstawioną na rysunku, w którym R' i R'' takie same lub różne oznaczają wodór, chlorowiec, niższą grupę alkilową lub grupę alkoksylową, a R''' znajduje się w położeniu para w pierścieniu 2-fenyłowym i oznacza grupę —CONRR lub —SO₂NRR, w których

to grupach R oznacza wodór lub grupę metylową. Szczególnie użytecznymi związkami są te, w których R' i R'' oznaczają atomy chlorowca lub grupę metylową.

Powyższe związki wykazują właściwości przeciwwzapalne, a poza tym przy niskiej toksyczności wykazują łagodne działanie znieczulające, także hypocholesterolemiczne i działają przy tym jako środki urikozuryczne.

Sposobem według wynalazku wyżej wymienione nowe pochodne benzotiazolu wytwarza się na drodze kondensacji chlorku 4-sulfamylbenzoilu z ewentualnie podstawionym 2-aminotiofenolem, lub na drodze hydrolizy w wodnych roztworach alkaliów i nadtlenku wodoru 2-(4'-cyjanofenylo)-benzotiazolu ewentualnie podstawionego w położeniu 5 i/lub 6, lub na drodze reakcji chlorku benzotiazolilo-benzoilu lub benzenosulfonylu, ewentualnie podstawionego w pierścieniu benzotiazolowym w położeniu 5 i/lub 6, z dwumetyloaminą.

2

Kondensacja chlorku 4-sulfamylbenzoilu z ewentualnie podstawionym aminotiofenolem prowadzi do wytwarzania takich pochodnych benzotiazolu, w których R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, a R''' oznacza grupę SO₂NH₂.

W celu otrzymania pochodnych benzotiazolu, w których R''' oznacza grupę CONH₂, a R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie cyjanofenylobenzotiazol, natomiast reakcja chlorku benzotiazolilo-benzoilu lub -benzenosulfonylu z dwumetyloaminą prowadzi do wytwarzania takich pochodnych benzotiazolu o wzorze podanym na rysunku, w których R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, a R''' oznacza grupę SO₂N(CH₃)₂.

Ze związków otrzymanych sposobem według wynalazku można wytwarzać preparaty farmaceutyczne przez zmieszanie ich z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem.

Przykład I. 2(4'-sulfamylfenylo)-benzotiazol.

Chlorek 4-sulfamylbenzoilu (12 g) dodawano porcjami podczas wstrząsania do roztworu 2-aminotiofenolu (8,16 g) i dwumetyloaniliny (60 ml). Mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnej 45 minut, po czym ogrzewano ją do wrzenia pod krótką chłodnicą powietrzną w ciągu 30 minut, przy czym pozwolono parze uchodzić. Mieszaninę oziębiono do temperatury około 60°C i dodano do mieszaniny stężonego kwasu solnego (120 ml) i wody

3

(360 ml). Żółty stały produkt oddzielono, przemyto rozcieńczonym kwasem solnym, a następnie etanolem i wysuszono w temperaturze 90°. Produkt (w ilości 6,7 g, o temperaturze topnienia 263—270°C) przekrystalizowano z 2-metoksyetanolu i otrzymano 4 g 2-(4'-sulfamylfenylo)-benzotiazolu, o temperaturze topnienia 272—273°C.

Przykład II. 2-(4'-karbamylfenylo)benzotiazol.

Mieszaninę 2-(4'-cyjanofenylo)-benzotiazolu (72,4 g), acetonu (1450 ml) i 10% roztworu wodorotlenku sodowego (253 ml) potraktowano 100 objętościami nadtlenku wodoru (145 ml) z szybkością odpowiednią do uzyskania dość energicznego wydzielania gazu. Gdy reakcja uspokoiła się mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, wiano do 4 objętości wody i surowy produkt (65 g o temperaturze topnienia 254—255°C) przekrystalizowano z dioksanu. Otrzymano 56,6 g 2-(4'-karbamylfenylo)-benzotiazolu w postaci białego produktu stałego, o temperaturze topnienia 256—257°C.

Analogicznie jak w przykładzie II wytworzono następujące związki: 2-(4'-karbamylfenylo)5-chlorobenzotiazol, 2-(4'-karbamylfenylo)5-chlorobenzotiazol, 2-(4'-karbamylfenylo)5-bromobenzotiazol, 2-(4'-karbamylfenylo)5-bromobenzotiazol, 2-(4'-karbamylfenylo)5-etylobenzotiazol, 2-(4'-karbamylfenylo)5-butylobenzotiazol.

Przykład III. 2-(4'-N,N-dwumetylokarbamylfenylo)-benzotiazol.

Chlorek 4'-(2-benzotiazolilo)-benzoilu (1,0 g, 3,7 mola) zawieszono w ogrzonym do wrzenia acetonie (50 ml) pod chłodnicą zwrotną i dodano 30% roztwór wodny dwumetyloaminy (4,0 ml), w przybliżeniu 4-krotny nadmiar w stosunku do chlorku. Reakcja zachodziła przy gwałtownym rozpuszczaniu się produktu stałego. Po 1 godzinie ogrzewania do wrzenia usunięto większą część rozpuszczalnika i dodano wodę w nadmiarze. Stały produkt odsączono i przemyto. Otrzymano 1 g (97%) białego proszku spiekającego się w temperaturze 164°C, o temperaturze topnienia 166—169°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu lub benzenu otrzymano prawie bezbarwne igły o temperaturze topnienia 170,5—171,5°C.

4

Przykład IV. 2-(4'-N,N-dwumetylosulfamylfenylo)benzotiazol.

Roztwór chlorku 4'-(2-benzotiazolilo)-benzenosulfonylu (1,0 g, 3,2 mola) w acetonie (25 ml) ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym dodano jednorazowo 30% roztwór wodny dwumetyloaminy (3,0 ml, w przybliżeniu 3-krotny nadmiar w stosunku do chlorku). Natychmiast nastąpiła reakcja egzotermiczna z wytwarzaniem krystalicznego osadu. Po 1 godzinie ogrzewania do wrzenia mieszaninę zateżono do małej objętości i dodano około 3 objętości wody. Stały produkt odsączono i przemyto. Otrzymano 1,01 g (99%) bezbarwnych mikrokryształów, spiekających się w temperaturze 204°C, a topniejących w 206—208°C. Po krystalizacji z benzenu związek ten ma postać bardzo jasnożółtych igieł o temperaturze topnienia 208,5—209,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzotiazoli o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R' i R'' takie same lub różne oznaczają wodór, chlorowec, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R''' znajduje się w położeniu para w pierścieniu 2-fenylowym i oznacza grupę —CONRR lub —SO₂NRR, przy czym R oznacza wodór lub grupę metylową, **znamienny tym**, że chlorek 4-sulfamylbenzoilu kondensuje się z ewentualnie podstawionym 2-aminotiofenolem, lub 2-(4'-cyjanofenylo)-benzotiazol ewentualnie podstawiony w położeniu 5 i/lub 6 poddaje hydrolizie w obecności wodnych roztworów alkaliów i nadtlenku wodoru, albo chlorek benzotiazolilo-benzoilu lub benzenosulfonylu, ewentualnie podstawiony w pierścieniu benzotiazolowym w położeniu 5 i/lub 6 poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.
2. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że podstawiony chlorek 4-sulfamylbenzoilu wprowadza się w reakcję z 2-aminotiofenolem w obojętnym rozpuszczalniku.

