

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52575

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 9.I.1965 (P 106 925)

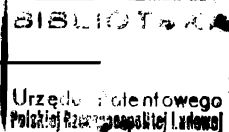
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 p, 4/01

MKP CO 7 d 93/12

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. dr Halina Bojarska-Dahlig, mgr inż. Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych
2, 3-dwuhydro-3-okso-1, 4-benzotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór, chlorowiec, grupę aminową, acetyloaminową, karboksylową, estrową lub amidową. Związki te wykazują działanie na ośrodkowy układ nerwowy przy niewielkiej toksyczności.

Znane są pochodne 2,3-dwuhydro-3-okso-1, 4-benzotiazyny mające grupę alifatyczną przy atomie azotu. Na przykład, związek taki z grupą metylową przy azocie otrzymuje się przez kondensację o-metyloaminotiofenolu z kwasem bromooctowym (Kaprianow, Żurn. Obszcz. Chim. 14, 865, 1944). Zaś związek z grupą dwumetyloaminoetylową przy azocie otrzymuje się przez kondensację 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny z dwumetyloaminochloroetanem w atmosferze azotu przy zastosowaniu jako katalizatora butylku litu w tlenku etylenu (Zimmermann, opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2.824.102). Związki z grupą benzylową bądź benzylową podstawioną, umieszczoną przy azocie nie są dotychczas opisane.

Nowe pochodne 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny otrzymuje się według wynalazku z 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyn o wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie podane wyżej. Niektóre z tych produktów wyjściowych są znane z literatury. Otrzymuje się je np. przez redukcję kwasów o-nitrofenyloglikolowych lub też z odpowiednich dwusiarczzków o, o'-dwuaminodwufenyloowych i

2

kwasu chlorooctowego.

Według wynalazku na 2,3-dwuhydro-3-okso-1, 4-benzotiazyny o wzorze 2 działa się halogenkiem benzylowym o wzorze 3, w którym R_2 ma znaczenie podane wyżej, a X oznacza chlorowiec, wobec czynnika kondensującego, zwłaszcza wobec alkoholu sodowego. W zależności od właściwości związków prowadzi się reakcję w obecności rozpuszczalnika organicznego np. etanolu, ksylenu lub bez rozpuszczalnika, na ogół przy temperaturze podwyższonej. Reakcja przebiega prawdopodobnie poprzez pochodną kwasu fenylotioliglikolowego, to jest z przejściowym otwarciem pierścienia tiazynowego. Wobec czego korzystne jest dla jej dalszego przebiegu ogrzewanie kondensatu w środowisku kwaśnym, np. w kwasie solnym, sprzyjającym ponownemu zamknięciu tego pierścienia.

Stosując sposób według wynalazku otrzymano szereg nowych związków o wzorze 1, których temperatury topnienia podane są w następującej tabelicy.

R_1	R_2	Temperatura topnienia
H	H	82—83° (kor. Kofler)
H	p-COOH	155° (kor. Kofler)
H	o-F	73—74° (kor. Kofler)
H	o-Cl	116—117° niekor.
6-NH ₂	H	48—50° kor. Kofler
6-NH ₂	p-COOH	236—238° (HCl)
6-Cl	H	103—104° „
6-Cl	p-COOH	215—217° „
6-Cl	o-Cl	110—110,5° „

Przykład I. 2,3 g (0,1 mola) sodu rozpuszczonego w etanolu, dodano 16,5 g (0,1 mola) 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny w benzenie i ogrzewano w temperaturze wrzenia do 2 godzin. Dodano 14 g (0,11 mola) chlorku benzylu i ogrzewano w ciągu 5 godzin do wrzenia. Po usunięciu soli nieorganicznych i rozpuszczalników, pozostałość ogrzewano do wrzenia ze stężonym kwasem solnym. Wyodrębniono 2,3-dwuhydro-N-benzyl-3-okso-1,4-benzotiazynę. Temperatura topnienia 82—83° (kor. Kofler).

Przykład II. 2,3 g (0,1 mola) sodu rozpuszczono w etanolu, dodano 16,5 g (0,1 mola) 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny w etanolu i ogrzewano w temperaturze wrzenia do 2 godzin. W temperaturze pokojowej dodano 16,6 g (0,11 mola) chlorku p-cyjanobenzylu w etanolu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 25 godzin. Po usunięciu soli nieorganicznych i rozpuszczalnika pozostałość ogrzewano do wrzenia ze stężonym kwasem solnym w ciągu 20 godzin. Otrzymano 2,3-dwuhydro-N-(p-karboksy-benzyl)-3-okso-1,4-benzotiazynę. Temperatura topnienia 155° (kor. Kofler).

Przykład III. 2,3 g (0,1 mola) sodu rozpuszczono w etanolu, dodano 16,5 g (0,1 mola) 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny w benzenie i ogrzewano w temperaturze wrzenia 1 godzinę. Dodano 20,8 g (0,11 mola) bromku o-fluorobenzylu w etanolu i ogrzewano do wrzenia 20 godzin. Po usunięciu soli nieorganicznych i rozpuszczalników i ogrzewaniu pozostałości z kwasem solnym, otrzymano 2,3-dwuhydro-N-(o-fluorobenzyl)-3-okso-1,4-benzotiazynę. Temperatura topnienia 73—74° (kor. Kofler).

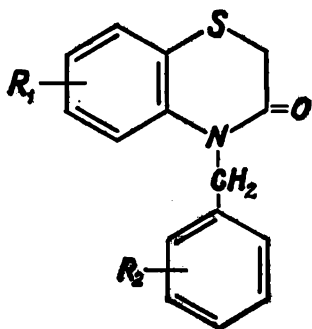
Przykład IV. 2,3 g (0,1 mola) sodu rozpuszczono w etanolu, dodano 22,2 g (0,1 mola) 2,3-dwuhydro-6-acetyloamino-3-okso-1,4-benzotiazyny, otrzymanej przez acetylowanie 6-amino-3-okso-

1,4-benzotiazyny, a następnie ogrzewano do wrzenia do 2 godzin. Dodano 16,6 g (0,11 mola) chlorku p-cyjanobenzylu w etanolu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 godzin. Po usunięciu soli nieorganicznych i rozpuszczalnika, pozostałość ogrzewano ze stężonym kwasem solnym do wrzenia w ciągu 20 godzin. Otrzymano chlorowodurek 2,3-dwuhydro-6-amino-N-(p-karboksybenzyl)-3-okso-1,4-benzotiazyny. Temperatura topnienia 236—238° (kor. Kofler).

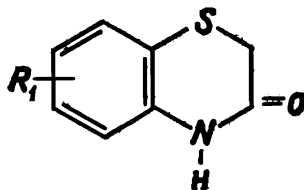
Przykład V. 2,3 g (0,1 mola) sodu rozpuszczono w etanolu, dodano 21,6 g (0,1 mola) 2,3-dwuhydro-6-chloro-3-okso-1,4-benzotiazyny i ogrzewano do wrzenia 1 godzinę. Następnie dodano 17,6 g (0,11 mola) chlorku o-chlorobenzylu w chlorobenzenie i ogrzewano do wrzenia w ciągu 20 godzin. Po usunięciu soli nieorganicznych i rozpuszczalników, produkt ogrzewano z kwasem solnym. Otrzymano 2,3-dwuhydro-6-chloro-N-(o-chlorobenzyl)-3-okso-1,4-benzotiazynę. Temperatura topnienia 110—110,5° (kor. Kofler).

Zastrzeżenie patentowe

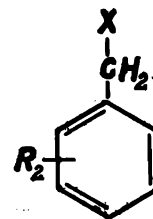
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór, chlorowiec, grupę aminową, acetyloaminową, karboksylową, estrową lub amidową, **znamienny tym**, że 2,3-dwuhydro-3-okso-1,4-benzotiazyny o wzorze 2 kondensuje się halogenkami benzylowymi o wzorze 3, w których to wzorach R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza halogen, wobec czynnika kondensującego jak alkoholan sodu przez ogrzewanie, ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego jak np. etanol, ksilen oraz następne ogrzewanie produktu kondensacji w środowisku kwaśnym, zwłaszcza w kwasie solnym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3