



POLSKA
REPUBLIKA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60 598

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.VI.1966 (P 133 205)

Pierwszeństwo: 23.III.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 15.IX.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d, 93/08

UKD

Współtwórcy wynalazku: Heinz Kuch, Gunther Seidl, Irmgard Hoffman

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst AG vormals Meister Lucius und
Brüning, Frankfurt n/Menem (Niemiecka Republika
Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, cykloalkenylowy, aryłowy, aralkilowy lub niższą grupę dwualkiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu, siarki lub przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzylową, a R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, a R_2 oznacza grupę alkilową lub grupę aralkilową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu aromatycznym atomem chlorowca lub grupą metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, oraz soli związków o wzorze 1 z kwasami nieszkodliwymi pod względem fizjologicznym.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w których X oznacza atom chloru lub bromu, grupę hydroksylową, merkaptę, alkoksylową, alkilotio lub alkanoiloksylową, a R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, z tiomocznikiem o wzorze ogólnym $S=C(NHR)_2$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, przy czym obie grupy R mogą być jednakowe lub różne, lub z izotiocyanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=S$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, względnie ze związkami tworzącymi izotiocyaniany, takimi jak tiouretany

2

lub estry kwasu dwutiokarbaminowego, ewentualnie z dodatkiem kwasów i/lub substancji odszczepiających wodę.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez reakcję związku o wzorze ogólnym 3, w którym X, R, R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, względnie funkcyjnych pochodnych tego związku, takich jak karbodwimid lub amidyna kwasu chloromrówkowego, z siarkowodorem względnie z siarczkami nieorganicznymi lub ze związkami odszczepiającymi wodę, ewentualnie z dodatkiem kwasów.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza atom chloru lub bromu, grupę aminową, merkaptę albo alkilotio, z aminą o wzorze ogólnym $R-NH_2$, w którym R ma takie same znaczenie jak wyżej podane z wyjątkiem atomu wodoru, lub przez reakcję związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza grupę aminową, ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu o wzorze ogólnym $R-OH$, w którym R ma podane powyżej znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru.

Ponadto związki o wzorze 1 otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_4 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aryłowy, chlorowcoalkilowy, aralkilowy lub niższą grupę

dwualkilaminową, która ewentualnie tworzy pierścień jak to opisano przy omawianiu znaczenia R, za pomocą kompleksowych wodorków metali, przy czym w przypadku gdy R_4 oznacza grupę chlorowcoalkilową, związek o wzorze 5 przed redukcją lub po redukcji poddaje się reakcji z dwualkilaminami, które ewentualnie tworzą pierścień, jak to opisano przy omawianiu znaczenia R.

Związek o wzorze 1 otrzymuje się także przez reakcję związku o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 i R mają podane powyżej znaczenie, z siarkowodorem lub z siarczkami nieorganicznymi.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 korzystnie stosuje się alkohole α -alkilo-2-aminobenzylowe i α -aryloalkilo-2-aminobenzylowe. Spośród tych alkoholi stosuje się alkohol α -metylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -metylo-2-aminofluorobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminobromobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminotrójfluorometylobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohole α -metylo-2-amino-metoksy-chlorobenzylowe, alkohol α -etylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -etylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminotrójfluorometylobenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminotrójfluorometylo-chlorobenzylowe, alkohol α -propylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -propylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -propylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohol α -izopropylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -izopropylo-2-aminobromobenzylowe, alkohole α -izopropylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohol α -butylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -butylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohol α -benzylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -benzylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -benzylo-2-aminometoksybenzylowe, przy czym podstawniki wymienione po słowie „2-amino” znajdują się w pierścieniu benzenowym w położeniu 3, 4, 5 lub 6.

Poza tym stosuje się odpowiadające wspomnianym alkoholom benzylovym niższe etery 0-alkilowe lub odpowiednie estry z niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi, na przykład octany lub propioniany wymienionych alkoholi benzylovych.

Jako substancje wyjściowe stosuje się również halogenki, jak metylo-2-aminofenylchlorometan lub metylo-2-aminofenylbromometan, jak również związki podstawione w grupie fenylowej, merkaptany i niższe tioetery alkilowe, jak merkaptan α -metylo-2-aminobenzylowy, względnie niższe tioetery alkilowe lub sole z mocnymi kwasami, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy oraz kwas benzenosulfonowy i kwas toluenosulfonowy.

Związek wyjściowy o wzorze ogólnym 3 uzyskuje się przez poddanie związku o wzorze ogólnym 2 reakcji z izocyjanianem o wzorze ogólnym RNCO, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Jako rozpuszczalnik organiczny w tej reakcji stosuje się korzystnie pirydynę.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 4 wytwarzają się znanymi sposobami.

Jako substancje wyjściowe o wzorze 6 stosuje się odpowiednio podstawione pochodne benzoksazyiny, na przykład: 2-amino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyinę, 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyinę, 2-metyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyinę, 2-metyloamino-4-etylo-4H-3,1-benzoksazyinę, 2-etyloamino-4-propylo-4H-3,1-benzoksazyinę, 2-etyloamino-4-metylo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyinę i 2-cykloheksyloamino-4-metylo-6-metoksy-4H-3,1-benzoksazyinę. Te substancje wyjściowe wytwarzają się znanymi sposobami.

Związki o wzorze ogólnym 1 odznaczają się właściwościami właściwościami farmakologicznymi. Wykazują zarówno działanie depresyjne jak i działanie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy, wzmagają działanie noradrenaliny i przedłużają działanie środków powodujących narkozę, poza tym wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe i są tylko w niewielkim stopniu toksyczne.

Przykład I. 2-amino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna. 27,4 g alkoholu 2-amino- α -metylobenzylowego (wytworzonego przez uwodornienie katalityczne alkoholu 2-nitro- α -metylobenzylowego w etanolu w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 20 atm H_2 w obecności palladu, temperatura topnienia 58—59°C po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego) i 15,2 g tiomocznika ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną w 100 ml 48% kwasu bromowodorowego. Po ochłodzeniu alkaliczuje się mieszaninę reakcyjną za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego i ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu. Po odparowaniu przemietanego woda i wysuszonego nad siarczanem sodowym roztworu w chlorku metylenu uzyskuje się 2-amino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazynę w postaci brunatnego oleju, który zestala się po kilku godzinach w postaci krystalicznej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego uzyskuje się 32,3 g (91% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształków o temperaturze topienia 128—129°C.

Przykład II. 2-metyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna. 27 g alkoholu 2-amino- α -metylobenzylowego i 22 g izotiocyanianu metylu ogrzewa się w ciągu 5—10 minut do temperatury 100°C, a następnie szybko się chłodzi. Mieszaninę po reakcyjnej ekstrahuje się na ciepło benzenem, odsącza się osad i na koniec gotuje się go jeszcze raz z niewielką ilością benzenu. Uzyskuje się w ten sposób 39 g (93% wydajności teoretycznej) N-metylo-N'-[2-(α -hydroksyetylo)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 121—122°C. Próbką przekrystalizowaną do celów analitycznych z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego nie wykazuje wzrostu temperatury topnienia.

21 g tiomocznika otrzymanego w powyższej reakcji ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 1 godziny w 100 ml 48% kwasu bromowodorowego. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną alkaliczuje się za pomocą rozcień-

czonego ługu sodowego i ekstrahuje wielokrotnie benzenem. Po odparowaniu przemytego wodą i wysuszonego nad siarczanem sodowym roztworu benzenowego pozostaje 2-metyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna w postaci bezbarwnego oleju, który krystalizuje przy pocieraniu. Po przekrystalizowaniu 2 rozcieńczonego wodą etanolu uzyskuje się 14,5 g (76% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 83–84°C. Z mieszaniny benzenu i eteru naftowego wykrystalizowuje niekiedy produkt modyfikowany o wyższej temperaturze topnienia, mianowicie 92–93°C.

Przykład III. 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna. Analogicznie do przykładu II uzyskuje się przez reakcję 27 g alkoholu 2-amino- α -metylobenzylowego z 35 g izotiocyanianu etylu 41 g (92% wydajności teoretycznej) N-etylo-N'-[2-(α -hydroksyetylo)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 108–110°C (po krystalizacji z benzenu). 22,4 g tiomocznika otrzymanego w powyższej reakcji ogrzewa się z kwasem bromowodorowym jak w przykładzie II, przy czym uzyskuje się 16,3 g (79% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 90–92°C (po krystalizacji z rozcieńczonego wodą alkoholem).

Przykład IV. 2-cykloheksyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna.

27,8 g N-cykloheksylo-N'-[2-(α -hydroksyetylo)]-fenylotiomocznika (temperatura topnienia 143–145°C po krystalizacji z mieszaniny octanu i eteru naftowego), uzyskanego z wydajnością 83% analogicznie do przykładu II przez reakcję alkoholu 2-amino- α -metylobenzylowego z izotiocyanianem cykloheksyłu, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 45 min ze 100 ml 48% kwasu bromowodorowego, a po dalszej przeróbce jak w przykładzie II, uzyskuje się 22,0 g (85% wydajności teoretycznej) 2-cykloheksyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 128–130°C (po krystalizacji z eteru naftowego).

Przykład V. 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna.

19 g 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyny ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z 40 g pięciosiarczku fosforu w 200 ml toluenu. Po ochłodzeniu dekantuje się i usuwa rozpuszczalnik pod próżnią. Z pozostałości uzyskuje się po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego lub z rozcieńczonego wodą alkoholu 13,5 g (65% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 91–92°C.

Przykład VI. 2-izopropylamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna.

54 g alkoholu 2-amino- α -metylobenzylowego i 80 g izotiocyanianu izopropylu ogrzewa się w ciągu 10 minut do temperatury 100°C. Produkt reakcji, który po ochłodzeniu krystalizuje, oczyszcza się przez przekrystalizowanie z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego, uzyskując 76 g (81% wydajności teoretycznej) N-izopropylu-N'-[2-(α -hydro-

ksyetylo)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 98–100°C.

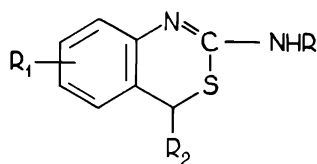
30 g tiomocznika otrzymanego z powyższej reakcji ogrzewa się w kwasie bromowodorowym, jak opisano w przykładzie IV. Mieszaninę reakcyjną alkalizuje się następnie za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po przemyciu, wysuszeniu i odparowaniu chlorku metylenu, pozostaje 2-izopropylamino-4-metylo-4H-3,1-benzotiazyna w postaci żółtawego oleju. Przez rozpuszczenie i wytrącenie z rozcieńczonego wodą alkoholu uzyskuje się 19,5 g (70% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 78–80°C.

Zastrzeżenie patentowe

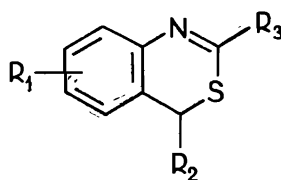
Sposób wytwarzania pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, cykloalkenylowy, aryłowy, aralkilowy lub niższą grupę dwualkiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki albo przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzyłową, R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, a R_2 oznacza grupę alkilową lub aralkilową ewentualnie podstawioną w pierścieniu aromatycznym atomem chlorowca lub grupą metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, grupę hydroksyłową, merkaptu, alkoksylową, alkilotio lub alkanoiloksylową, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z tiomocznikiem o wzorze ogólnym $S=C(NHR)_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy R mogą być jednakowe lub różne, lub z izotiocyanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=S$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, względnie ze związkami tworzącymi izotiocyaniany takimi jak tiouretany lub estry kwasu dwutiokarbaminowego ewentualnie z dodatkami kwasów i/lub substancji odszczepiających wodę, albo związek o wzorze ogólnym 3, w którym X, R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, względnie pochodne funkcyjne tego związku takie jak karbodwuimid lub amidyna kwasu chloromrówkowego, poddaje się reakcji z siarkowodorem względnie z siarczkami nieorganicznymi lub ze związkami odszczepiającymi wodę, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom chloru lub bromu, grupę aminową, merkaptu lub alkilotio, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym $R-NH_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza grupę aminową, poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu o wzorze ogólnym $R-OH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, albo związek o wzorze ogólnym 5, w któ-

rym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aryłowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy lub niższą grupę dwualkiloaminową, która ewentualnie tworzy pierścień jak to opisano przy omawianiu znaczenia R 5 redukuje się za pomocą kompleksowych wodor-
 ków metali, przy czym w przypadku gdy R_4 ozna-
 cza grupę chlorowcoalkilową, związek o wzorze 5
 poddaje się przed redukcją lub po redukcji reakcji

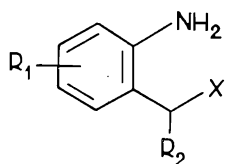
z dwualkiloaminami, które ewentualnie tworzą pierścień, jak to opisano przy omawianiu znacze-
 nia podstawnika R albo związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 i R mają wyżej podane zna-
 czenie, poddaje się reakcji z siarkowodorem lub z siarczkami nieorganicznymi, po czym otrzymane
 związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie
 w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.



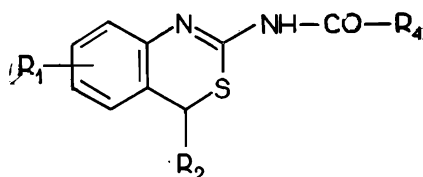
WZÓR 1



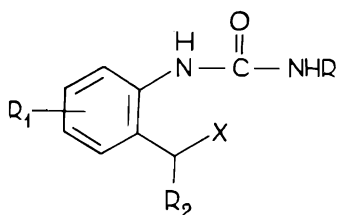
WZÓR 4



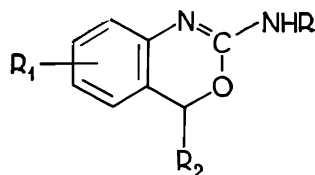
WZÓR 2



WZÓR 5



WZÓR 3



WZÓR 6