

*Cořd 99/06*



## **POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ**

# **OPIS PATENTOWY**

Nr 47853

Kl. 12 q, 26  
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

### **Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych stanowiących pochodne 4-azatioksantenu**

Patent trwa od dnia 7 grudnia 1961 r.

Pierwszeństwo: 8 grudnia 1960 r. dla zastrz. 1,

19 września 1961 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 4-azatioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  i  $R_7$  oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe, a  $R_4$  i  $R_5$  oznaczają po jednej grupie alkilowej lub razem łańcuch alkilenowy, który ewentualnie może być przerwany przez atom tlenu lub przez atom azotu, podstawiony jedną z niższych grup alkilowych, albo dwa z podstawników  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  oznaczają wodór, a trzeci razem z  $R_4$  oznacza łańcuch alkilenowy, zawierający 2—4 atomy węgla w prostym łańcuchu, przy czym  $R_8$  oznacza niższą grupę alkilową, polegającego na tym, że 4-azatioksanton o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_6$  i  $R_7$  mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  do  $R_5$  mają wyżej podane znaczenie,  $Me$  oznacza dwu-

wartościowy metal a  $Hal$  oznacza chlor, brom lub jod, następnie produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 9-hydroksy-4-azatioksantenu, o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_1$  do  $R_7$  mają wyżej podane znaczenie, którą traktuje się środkami odciągającymi wodę i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 rozdziela się znany sposób na jego formy stereoisomeryczne i(lub) przeprowadza w jego addycyjne sole z kwasami.

Według wynalazku korzystnie jest, gdy 4-azatioksanton poddaje się reakcji z związkiem magnezoorganicznym o ogólnym wzorze 6, w którym  $R_8$  i  $R_9$  oznaczają atomy wodoru albo grupy metylowe, a  $R_{10}$  i  $R_{11}$  oznaczają bądź to po jednej grupie metylowej, bądź też razem oznaczają łańcuch alkilenowy zawierający najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu prostym, który

może ewentualnie być przerwany przez atom tlenu lub atom azotu podstawiony resztą metylową, lub też  $R_1$  oznacza grupę metylową, a  $R_{10}$  wraz z  $R_9$  oznaczają grupę etylenową albo propylenową, lub  $R_{10}$  razem z  $R_9$  oznaczają grupę propylenową lub n-butylenową, przy czym każdorazowo drugi z podstawników  $R_8$  i  $R_9$  oznacza wodór, a produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 9-hydroksy-4-azatioksantenu o ogólnym wzorze 7, w którym  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  i  $R_{11}$  mają wyżej podane znaczenie, którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę, po czym otrzymany związek ewentualnie rozdziela się w znany w zasadzie sposób na jego formy stereoizomeryczne i(lub) przeprowadza w jego sole addycyjne z kwasami.

Przeprowadzenie sposobu odbywa się następująco:

Do wiórków magnezowych pokrytych eterem lub czterohydrofuranem dodaje się roztwór zasadowo podstawionej pochodnej chlorowcoalkilu w eterze lub czterohydrofuranie.

Zgodnie z wynalazkiem jako zasadowo podstawione pochodne chlorowcoalkili odpowiednie są takie związki, w których odstęp pomiędzy grupą aminową i atomem chlorowca wynosi trzy atomy węgla, na przykład chlorek dwumetyloaminopropylu, chlorek 3-dwumetyloaminobutylu, chlorek dwumetyloaminopropylu, bromek dwumetyloaminopropylu,  $\gamma$ -chloropropylpiperidyna,  $\gamma$ -jodopropylpiperidyna,  $\gamma$ -chloropropylpiperolidyna,  $\gamma$ -bromopropylpiperolidyna, 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-4-metylopiperazyna,  $\gamma$ -chloropropylomorfolina, chlorek 2-metylo-3-piperidynopropylu, 1-metylo-4-chloropiperidyna, chlorek 1-metylopiperidylu-(3)-metylu, chlorek 1-metylopiperolidylu-(3)-metylu, chlorek 1-metylopiperidylu-(2)-etylu lub chlorek 1-metylopiperolidylu-(2)-etylu.

Utworzenie związku Grignarda ułatwia dodatek małych ilości bromku etylenu, bromku etylu lub jodku metylu oraz śladów jodu. Mieszaninę reakcyjną w celu zakończenia reakcji ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną.

Zamiast wiórków magnezowych można również stosować stop miedzi z magnezem (według Gilmana).

Do tak otrzymanego roztworu Grignarda dodaje się następnie pochodną 4-azatioksantenu o wzorze 2 i mieszaninę miesza jeszcze przez pewien czas lub ogrzewa. Następnie mieszaninę reakcyjną hydrolizuje się na zimno wodnym roztworem chlorku amonowego i ekstrahuje nie mieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem or-

ganicznym, korzystnie chloroformem, chlorkiem metylenu lub eterem dwuetylowym. Otrzymaną jako produkt pośredni pochodną 4-aza-9-hydroksytioksantenu oczyszcza się w razie potrzeby przez krystalizację i przeprowadza w odpowiednie sole za pomocą kwasów organicznych lub nieorganicznych lub też bezpośrednio przeobraża dalej.

Odszczerpienie wody zachodzi korzystnie przez ogrzewanie z silnymi kwasami, takimi jak na przykład kwas solny lub siarkowy. Uduje się to również z innymi środkami odszczepiającymi wodę, takimi jak na przykład bezwodnik octowy, tlenochlorek fosforu, chlorek tionylu lub chlorek cynku. Produkt końcowy wydzielą się znanymi metodami i oczyszcza oraz ewentualnie rozdziela na formy stereoizomeryczne i(lub) ewentualnie przeprowadza w addycyjne sole z kwasami.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochodne 4-azatioksantenu są w temperaturze pokojowej oleiste lub krystaliczne. Są one zasadowymi związkami, które z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi dają krystaliczne sole, trwałe w temperaturze pokojowej, które w razie potrzeby mogą być rozdzielone na ich postaci stereoizomeryczne.

Nowe pochodne 4-azatioksantenu otrzymywane zgodnie z wynalazkiem odpowiednie są ze względu na swe wybitne właściwości farmakodynamiczne do stosowania jako środki lecznicze, wykazując różnorodne działanie na układ nerwowy. Stwierdzone zostało ich działanie hamujące wobec histaminy, potęgujące narkozę, adrenolityczne, uspokajające, przeciwgorączkowe i hipotermiczne, przy czym działania te zmieniają się w zależności od stosowanych podstawników lub budowy zasadowych bocznych łańcuchów. Dlatego powinny one znaleźć zastosowanie terapeutyczne. Prócz tego służą również jako produkty przejściowe przy otrzymywaniu leków.

Stosowane jako materiały wyjściowe pochodne 4-azatioksantenu o wzorze 2, w którym  $R_6$  i(lub)  $R_7$  oznaczają niższe grupy alkilowe, są nowymi związkami i otrzymuje się je w następujący sposób: 5-cyano-6-chlorowcopirydynę, podstawioną w położeniu 2- i(lub) 4 przez niższe grupy alkilowe, w której chlorowiec oznacza chlor lub brom, kondensuje się w podwyższonej temperaturze z tiofenolanem metalu alkalicznego, a otrzymaną pochodną 5-cyano-6-fenylomerkaptopirydyny, o ogólnym wzorze 5 hydrolizuje się do pochodnej 5-karboksylowej, a następnie poddaje cyklizacji.

W niżej podanych przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie wynalazku, nie ograniczając jego zakresu, temperatury podane są w stopniach Celsjusza; są one skorygowane.

Przykład I. a) 9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol.

2,5 g aktywowanego stopu miedzi z magnezem (87% Mg, 13% Cu, według Gilmana) pokrywa się 15 ml czterohydrofuranu i dodaje 0,3 ml bromku etylenu. Gdy reakcja przebiega intensywnie wkrapla się roztwór 11,3 g chlorku dwumetyloaminopropylu w 20 ml eteru i ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie do ochłodzonej do temperatury 30° mieszaniny dodaje się porcjami ogółem 5 g 4-azatioksantonu (temperatura topnienia 234°); po czym jeszcze 10 ml czterohydrofuranu. W celu zakończenia reakcji całość ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 250 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. Nierozpuszczalne pozostałości metaliczne odsąca się i przesącz wytrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym odparowuje się rozpuszczalnik w próżni i pozostałość rozciera z eterem naftowym, przy czym wydzielają się kryształy zawierające wewnątrz części maziste. Rozpuszczalnik dekantuje się, a kryształy przekrystalizowuje z acetonu i octanu etylenu. 9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol topnieje w temperaturze 128—129°.

b) 9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksenten.

45 g otrzymanego 9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrolu ogrzewa się w 45 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w wodzie, wodny roztwór alkalizuje ługiem sodowym i wytrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość roztwarza się w heksanie. Nierozpuszczalne kłaczki odsąca się i roztwór ponownie odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w metanolu, roztwór doprowadza do wartości pH 5,8 za pomocą bromowodoru i odparowuje w próżni. Krystaliczną w większej części pozostałość przekrystalizowuje się w etanolu, przy czym izomer A 9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu wydziela się w postaci bromowodoru. Po krystalizacji z eta-

nolu związek ten topnieje w temperaturze 223—225°.

Izomer B 9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu wyodrębnia się następująco: otrzymany po wydzieleniu izomeru A metanolem ług macierzysty odparowuje się. Pozostałość wytrząsa się następnie z chloroformem i rozcieńczonym ługiem sodowym, fazę chloroformową suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostały olej rozpuszcza się w etanolu i dodaje obliczoną ilość kwasu fumarowego. Po dodaniu eteru krystalizuje izomer B 9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu w postaci kwaśnego fumaranu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z izopropanolem sól topnieje w temperaturze 151—153° (rozkład).

Przykład II. a) 9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol.

3 g aktywowanego stopu miedzi i magnezu (87% Mg, 13% Cu, według Gilmana) pokrywa się warstwą z 15 ml czterohydrofuranu i dodaje 0,4 ml bromku etylenu. Gdy reakcja przebiega intensywnie wkrapla się roztwór 15 g 1-metylo-4-chloropiperydyny w 30 ml czterohydrofuranu, po czym ogrzewa w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się porcjami do ochłodzonej do 40° mieszaniny 8 g 4-azatioksantonu (temperatura topnienia 234°). W celu całkowitego zakończenia reakcji ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 300 ml roztworu chlorku amonowego. Metaliczne pozostałości odsąca się i przesącz wytrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym rozpuszczalnik odparowuje się, a oleistą pozostałość ogrzewa do wrzenia z eterem. Po dekantacji z nad żywic roztwór traktuje się węglem pochodzenia zwierzęcego. Z przesączu, po ochłodzeniu, wydzielają się bardzo powoli kryształy zmieszane z dużą ilością mazistych części, które poddaje się dwukrotnej krystalizacji z acetonu. 9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol topnieje w temperaturze 174—175°.

b) 9-[1'-metylopiperydylideno-(4')]-4-azatioksenten.

4,5 g otrzymanego 9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrolu ogrzewa się w 45 ml 85%-owego kwasu siarkowego w ciągu 25 minut w temperaturze 140°. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, roztwór

alkalizuje wodorotlenkiem potasowym i alkaliczny wodny roztwór ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu wyciągu w chlorku metylenu nad węglanem potasowym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostały 9-[1'-metylopiperydylideno-(4')]-azatioksanten przekrystalizowuje dwukrotnie z acetonu. Temperatura topnienia 166—167°.

**Przykład III.** 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol.

6 g aktywowanego stopu miedzi i magnezu (87% Mg, 13% Cu, według Gilmana) pokrywa się 20 ml eteru i 20 ml czterohydrofuranu i dodaje 0,5 ml bromku etylenu. Gdy reakcja przebiega intensywnie, skrapla się roztwór 27 g chlorku dwumetyloaminopropylu w 30 ml eteru w ciągu 20 minut i w dalszym ciągu ogrzewa 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie do ochłodzonej do temperatury 30° mieszaniny dodaje się porcjami ogółem 12 g 3-metylo-4-azatioksantonu (temperatura topnienia 150—151°). W celu całkowitego zakończenia reakcji ogrzewa się całość jeszcze w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę przelewa się następnie do 600 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. nierozpuszczalne pozostałości metaliczne i przesącz ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem. Po wysuszeniu połączonych wyciągów chloroformowych nad węglanem potasowym, odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość ogrzewa do wrzenia z heksanem, roztwór dekantuje z nad nierozpuszczalnych żywic i traktuje węglem zwierzęcym. Po ochłodzeniu przesączu krystalizuje 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol, który po krystalizacji z acetonu topnieje w temperaturze 145—146,5°.

b) 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksanten.

11 g 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrolu w 100 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkalizuje ługiem sodowym i roztwór ekstrahuje trzy razy chloroformem. Po wysuszeniu połączonych wyciągów chloroformowych nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w heksanie. Przesączony roztwór odparowuje się ponownie, pozostały olej rozpuszcza w etanolu, roztwór doprowadza do wartości pH 5,8 za pomocą bromowodoru i odparowuje w próżni do suchości. Z mieszaniny izopropanol/eter krystalizuje izo-

mer A 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu w postaci bromowodoru. Sól przekrystalizowuje się dwukrotnie z etanolu. Temperatura topnienia 188—189°.

Izomer B 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu wydziela się następująco: pozostały po oddzieleniu izomeru A izopropanolowo-eterowy ług macierzysty odparowuje się. Pozostałość wytrząsa się z chloroformem i rozcieńczonym ługiem sodowym, fazę chloroformową suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostały olej rozpuszcza się w czterokrotnej ilości etanolu, dodaje obliczoną ilość kwasu fumarowego i tak długo ogrzewa aż całość rozpuści się. Po oziębieniu krystalizuje izomer B 3-metylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu w postaci kwaśnego fumaranu. Sól przekrystalizowuje się trzy razy z etanolu. Temperatura topnienia 183—185°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 3-metylo-4-azatioksanton otrzymuje się następująco: 76,2 g 2-metylo-5-cyano-6-pirydyny i 72 g suchego fenolanu sodowego ogrzewa się w 600 ml dioksanu w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Z ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej wytrącone sole oddziela się przez sączenie i przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, roztwór przemywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość, 2-metylo-5-cyano-fenylomerkaptopirydynę przekrystalizowuje się następnie z metanolu. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 80—81°.

90 g otrzymanego związku ogrzewa się w 800 ml wodnego roztworu stężonego kwasu siarkowego (1:1) w ciągu 16 godzin w temperaturze 140°. Następnie mieszaninę wlewa się do wody z lodem i doprowadza do wartości pH 4 za pomocą ługu sodowego, przy czym wydziela się 2-metylo-5-karboksy-6-fenylomerkaptopirydyna. Związek ten topnieje w temperaturze 180—181°.

25 g 2-metylo-5-karboksy-6-fenylomerkaptopirydyny ogrzewa się z 200 g kwasu fosforowego w ciągu 1 godziny do temperatury 120°, a następnie w ciągu 15 minut do temperatury 150°.

Do ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się dobrze mieszając 800 ml wody z lodem. Wytrąconą substancję odsącza się, przeprowadza w zawiesinę w 1-n ługu sodowym, ponownie sączy, przemywa dobrze wodą i przekrystalizowuje z metanolu. 3-metylo-4-azatioksanton topnieje w temperaturze 150—151°.

Przykład IV. 3-metylo-9-[1'-metylopiperydylideno-(4')]-4-azatioksanten.

W podobny sposób jak opisano w przykładzie II otrzymuje się związek Grignarda z 2,7 g stopu miedzi i magnezu oraz 13,4 g 1-metylo-4-chloropiperydiny w 40 ml czterohydrofuranu. Do związku Grignarda dodaje się następnie w temperaturze około 30° porcjami 6 g 3-metylo-4-azatioksantonu (temperatura topnienia 150—151°) i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przelewa się następnie do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, nierozpuszczalne pozostałości metaliczne odsąca się i przesącz ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość ogrzewa się do wrzenia z eterem, odsącza żywicę i roztwór ponownie odparowuje. Żółta, lepka pozostałość, 3-metylo-9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol, przerabia się bezpośrednio dalej w ten sposób, że związek ogrzewa się z 60 ml 85%-owego kwasu siarkowego w ciągu 25 minut do temperatury 140°. Następnie wlewa się do wody z lodem, alkalizuje stężonym amoniakiem i ekstrahuje wodny roztwór chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym odparowuje się rozpuszczalnik i krystaliczną pozostałość po zadaniu węglem zwierzęcym przekrystalizowuje z etanolu. 3-metylo-9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksanten krystalizuje w postaci bardzo cienkich igieł, o temperaturze topnienia 195—196°.

Jednochlorek topnieje po krystalizacji z etanolu w temperaturze 300—303° z rozkładem.

Otrzymywanie materiału wyjściowego, 3-metylo-4-azatioksantenu opisano w przykładzie III.

Przykład V. a) 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol.

W podobny sposób jak opisano w przykładzie III otrzymuje się związek Grignarda z 5 g stopu miedzi i magnezu oraz 22,5 g chlorku dwumetyloaminopropylu w 40 ml eteru i 20 ml czterohydrofuranu. Do ochłodzonej do temperatury 40° mieszaniny reakcyjnej dodaje się porcjami ogółem 10 g 1,3-dwumetylo-4-azatioksantonu (temperatura topnienia 147—148°) i ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór wlewa się następnie do 500 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. Nierozpuszczalne pozostałości metaliczne odsąca się i roztwór ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu

wyciągu chloroformowego nad węglanem potasowym roztwór odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z acetonu. 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrol topnieje w temperaturze 121—122,5°.

b) 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksanten.

11,8 g 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-azatioksantohydrolu ogrzewa się z 100 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się roztwór w próżni, pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkalizuje ługiem potasowym i wytrząsa trzy razy z eterem. Po wysuszeniu połączonych wyciągów eterowych nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w metanolu, roztwór doprowadza do wartości pH 5,5 za pomocą bromowodoru i odparowuje w próżni do suchości. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 25 ml etanolu, przy czym krystalizuje izomer A bromowodoru 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu, który topnieje po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 240—243° (rozkład).

Izomer B otrzymuje się następująco: po silnym zagęszczeniu etanolowego ługu macierzystego krystalizuje wpliw mieszanina izomerów A i B. Odsąca się ją i traktuje przesącz eterem, przy czym krystalizuje izomer B bromowodoru 1,3-dwumetylo-9-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-4-azatioksantenu, który przekrystalizowuje się z acetonu, a następnie z mieszaniny etanol/eter. Temperatura topnienia 208—212° (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 1,3-dwumetylo-4-azatioksanten otrzymuje się w następujący sposób:

a) 59 g 2,4-dwumetylo-5-cyjano-6-chloropirydiny i 43,5 g suchego tiofenolanu sodowego ogrzewa się w 300 ml dioksanu w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany osad odsąca się i przesącz odparowuje w próżni. Następnie roztwarza się pozostałość po odparowaniu w chlorku metylenu, suszy przemyty wodą roztwór nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, przy czym otrzymuje się 2,4-dwumetylo-5-cyjano-6-fenylomerkaptopirydynę o temperaturze topnienia 90—91°.

b) 54 g 2,4-dwumetylo-5-cyjano-6-fenylomerkaptopirydiny ogrzewa się z 500 ml stężonego wodnego roztworu kwasu siarkowego (1:1) w ciągu 15 godzin w temperaturze 140°. Następnie

wkrapla się do roztworu w temperaturze 5° w ciągu 30 minut roztwór 28 g azotynu sodowego w 28 ml wody, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej, potem ogrzewa w ciągu 1 godziny do temperatury 55° i utrzymuje roztwór w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. W dalszym ciągu ochłodzony roztwór rozcieńcza się 2000 ml wody z lodem i doprowadza amoniakiem do wartości pH 4. Wytrąconą 2,4-dwumetylo-5-karboksy-6-fenylomerkaptopirydynę odsąca się i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 193—195°.

c) 52 g 2,4-dwumetylo-5-karboksy-6-fenylomerkaptopirydyny ogrzewa się z 250 g kwasu fosforowego w ciągu 1 godziny w temperaturze 120°, a następnie w ciągu 15 minut w temperaturze 150°. Mieszaninę miesza się następnie z 2000 ml wody. Po ochłodzeniu odsąca się wytrąconą substancję, sporządza zawiesinę w rozcieńczonym ługu sodowym, ponownie sączy i suszy. 1,3-dwumetylo-4-azatioksanton topnieje po krystalizacji z etanolu w temperaturze 147—148°.

Przykład VI. a) 1,3-dwumetylo-9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol.

Do roztworu Grignarda wytworzonego z 3 g stopu miedzi i magnezu, 15 g 1-metylo-4-chloropiperydyny w 35 ml czterohydrofuranu (otrzymanego jak w przykładzie II) dodaje się w temperaturze 40° porcjami, ogółem 8 g 1,3-dwumetylo-4-azatioksantonu (temperatura topnienia 147—148°), po czym ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzony roztwór wlewa się następnie do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego. Nierozpuszczalne pozostałości metaliczne odsąca się i przesącza wytrąsą z chloroformem. Po wysuszeniu wyciągu chloroformowego nad siarczanem magnezu odparowuje się rozpuszczalnik i surowy 1,3-dwumetylo-9-[10-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol krystalizuje z acetonem. Czysty związek topnieje w temperaturze 204—206°.

b) 1,3-dwumetylo-9-[1'-metylopiperydylideno-(4')]-4-azatioksanten.

6 g 1,3-dwumetylo-9-[1'-metylopiperydylo-(4')]-4-azatioksantohydrol ogrzewa się z mieszaniną 12 ml wody i 36 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 45 minut w temperaturze 140°. W dalszym ciągu wlewa się do wody z lodem, alkalizuje amoniakiem i odsąca wytrącony 1,3-dwumetylo-9-[1'-metylopiperydylideno-(4')]-4-azatioksanten. Związek suszy się i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 212—213°.

Jednochlorowodorek topnieje po krystalizacji z mieszaniny etanol/eter lub z izopropanolu w temperaturze 287—289° (rozkład).

Otrzymywanie stosowanego jako materiał wyjściowy 1,3-dwumetylo-4-azatioksantonu opisano w przykładzie V.

Przykład VII. a) 9-(3'-piperydynopropyl)-4-azatioksantohydrol.

1,82 g aktywowanych jodem wiórków magnetycznych pokrywa się 5 ml czterohydrofuranu i dodaje się 0,2 ml bromku etylenu. Gdy reakcja już przebiega intensywnie, wkrapla się roztwór 13 g  $\gamma$ -chloropropylpiperydyny w 20 ml czterohydrofuranu i ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się ochłodzonej do temperatury 30—40° mieszaniny reakcyjnej porcjami ogółem 10,65 g 4-azatioksantonu (temperatura topnienia 234°), a następnie jeszcze 15 ml czterohydrofuranu. W celu całkowitego ukończenia reakcji całość ogrzewa się jeszcze 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną miesza się następnie z 150 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu wyciągu w chlorku metylenu nad węglanem potasowym odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość, 9-(3'-piperydynopropyl)-4-azatioksantohydrol przekrystalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia 142—144°.

b) 9-(3'-piperydynopropylideno)-4-azatioksanten. 10 g otrzymanego związku ogrzewa się w 100 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Roztwór wodny alkalizuje się i wytrząsa z eterem. Po wysuszeniu wyciągu eterowego nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostały olej rozpuszcza się w etanolu i dodaje obliczoną ilość kwasu solnego dla przeprowadzenia w jednochlorowodorek. Następnie odparowuje się całość w próżni i rozpuszcza pozostałość w gorącym acetonie, przy czym po ochłodzeniu roztworu krystalizuje chlorowodorek 9-(3'-piperydynopropylideno)-4-azatioksantenu. Temperatura topnienia 219—221° (rozkład) z izopropanolu.

Przykład VIII. a) 9-(3'-pirolidynopropyl)-4-azatioksantohydrol.

W podobny sposób jak opisano w przykładzie VII a), otrzymuje się żądany produkt z  $\gamma$ -chloropropylpirolidyny i 4-azatioksantonu za pomocą reakcji Grignarda i następującą po nim hydro-

lizę. Temperatura topnienia 113—115° po przekrystalizowaniu z acetonu.

b) 9-(3'-pirolidynopropylideno)-4-azatioksanten. Postępuje się w podobny sposób jak opisano w przykładzie VII b), ogrzewając 9-(3'-pirolidynopropilo)-4-azatioksantohydrol z stężonym kwasem solnym.

Chlorowodorek 9-(3'-pirolidynopropylideno)-4-azatioksantenu topnieje po przekrystalizowaniu z izopropanolu w temperaturze 228° (rozkład).

Przykład IX a) 9-[3'-(4"-metylopiperazy-no)-propylo]-4-azatioksantohydrol.

W podobny sposób jak to opisano w przykładzie VII a), otrzymuje się z 1-(γ-chloropropilo)-4-metylopiperazyny i 4-azatioksantenu za pomocą reakcji Grignarda i następującą po nim hydrolizę 9-[3'-(4"-metylopiperazy-no)-propylo]-4-azatioksantohydrol jako brunatno zabarwiony olej. W celu oczyszczenia olej ten przesącza się przez kolumnę z tlenkiem glinu, przy czym wydziela się nieco żywic. Otrzymaną jasnobrunatną, lepką zasadę rozpuszcza się w etanolu i do roztworu dodaje obliczoną ilość kwasu fumarowego w roztworze etanolowym, przy czym natychmiast krystalizuje kwaśny fumaran 9-[3'-(4"-metylopiperazy-no)-propylo]-4-azatioksantohydrolu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 178—180° (rozkład).

b) 9-[3'-(4"-metylopiperazy-no)-propylideno]-4-azatioksanten.

15 g otrzymanego kwaśnego fumaranu ogrzewa się z 100 ml lodowatego kwasu octowego i 100 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną i postępuje dalej jak opisano w przykładzie VII b). Dwuchlorowodorek topnieje po przekrystalizowaniu z 95%-owego etanolu w temperaturze 244—247° (rozkład).

Przykład X a) 9-(3'-morfolinopropilo)-4-azatioksantohydrol.

W podobny sposób jak opisano w przykładzie VII a) otrzymuje się żądany produkt z γ-chloropropylomorfoliny i 4-azatioksantenu za pomocą reakcji Grignarda i następującą po nim hydrolizę. Temperatura topnienia 141—142° po przekrystalizowaniu z acetonu.

b) 9-(3'-morfolinopropylideno)-4-azatioksanten. Postępuje się w podobny sposób jak opisano w przykładzie VII b), ogrzewając 9-(3'-morfolinopropilo)-4-azatioksantohydrol z stężonym kwasem solnym. Chlorowodorek izomerycznej mie-

szaniny cis-trans 9-(3'-morfolinopropylideno)-4-azatioksantenu topnieje po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze około 160—180° (rozkład).

Przykład XI a) 9-[[1'-metylopiperydylo-(3')]-metylo]-4-azatioksantohydrol.

2,43 g aktywowanych jodem wiórków magnezowych pokrywa się warstwą z 5 ml czterohydrofuranu i dodaje 0,3 ml bromku etylenu. Skoro reakcja przebiega już intensywnie, wkrapla się roztwór 16,2 g chlorku 1-metylopiperydylo-(3)-metylu w 30 ml bezwodnego czterohydrofuranu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, aż do rozpuszczenia magnezu (1—2 godzin). Następnie całość ochładza się, dodaje w temperaturze 10—20° 10,65 g 4-azatioksantenu i miesza jeszcze w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę wprowadza się do 300 ml 10%-owego roztworu chlorku amonowego, wstrząsa z chlorkiem metylenu, wyciąg suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość 9-[[1'-metylopiperydylo-(3')]-metylo]-4-azatioksantohydrol przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 201—202°.

b) 9-[[1'-metylopiperydylo-(3')]-metyleno]-4-azatioksanten.

Do roztworu 10 g 9-[[1'-metylopiperydylo-(3')]-metylo]-4-azatioksantohydrolu w 100 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 40 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie całość odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w etanolu i do roztworu dodaje się obliczoną ilość kwasu fumarowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się krótko aż do rozpuszczenia kwasu fumarowego i ochładza, przy czym natychmiast krystalizują obojętne fumarany (mieszanina izomerów cis-trans). Temperatura topnienia 231—232° (rozkład) po przekrystalizowaniu z etanolu.

Przykład XII a) 9-[[1'-metylopirolidyllo-(3')]-metylo]-4-azatioksantohydrol.

Związek ten otrzymuje się z chlorku 1-metylopirolidyllo-(3)-metylu i 4-azatioksantenu w podobny sposób jak to opisano w przykładzie XI a). Temperatura topnienia 177—178° po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i eteru nadtłowego (2:1).

b) 9-[[1'-metylopirolidyllo-(3')]-metyleno]-4-azatioksanten.

Związek otrzymuje się z 9-[[1'-metylopirolidyllo-(3')]-metylo]-4-azatioksantohydrolu w podob-

ny sposób jak opisano w przykładzie XI b). Mieszanina izomerów cis-trans kwaśnych szczawianów topnieje po krystalizacji z mieszaniny metanolu i 15% wody w temperaturze 217—219° (rozkład).

Przykład XIII a) 9-[[1'-metylopiperydylo-(2')]-etylo]-4-azatioksantohydrol.

Związek otrzymuje się z chlorku 1-metylopiperydylo-(2)-etylu i 4-azatioksantonu w podobny sposób jak opisano w przykładzie XI a). Związek jest lepkiem olejem i może być dalej przerabiany bez dalszego oczyszczania.

b) 9-[[1'-metylopiperydylo-(2')]-etylideno]-4-azatioksanten.

Związek otrzymuje się z 9-[[1'-metylopipefitydylo-(2')]-etylo]-4-azatioksantohydrolu w podobny sposób jak opisano w przykładzie XI b). Surową mieszaninę izomerów rozpuszcza się następnie w metanolu i dodaje obliczoną dla jednobromowodoru ilość bromowodoru. Następnie całość odparowuje się w próżni i krystalizuje pozostałość z metanolu, przy czym wykrystalizowuje bromowodorek izomeru A. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu związek ten topnieje w temperaturze 227—229°.

Ługi macierzyste krystalizuje się z etanolu, przy czym otrzymuje się mieszaninę wzbogaconą w bromowodorek izomeru B. Mieszaninę tę wytrząsa się z rozcieńczonym ługiem sodowym i chlorkiem metylenu i roztwór w chlorku metylenu po wysuszeniu nad węglanem potasowym odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i do roztworu dodaje przeliczoną na obojętny fumaran ilość kwasu fumarowego, przy czym po dodaniu eteru krystalizują obojętne fumarany. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny 95% etanolu i eteru (1:1) otrzymuje się czysty obojętny fumaran izomeru B. Temperatura topnienia 161—164° (rozkład).

Przykład XIV a) 9-[[1'-metylopirolidyllo-(2')]-etylo]-4-azatioksantohydrol.

Związek otrzymuje się z chlorku 1-metylopirolidyllo-(2)-etylu i 4-azatioksantonu w podobny sposób jak to opisano w przykładzie XI a). Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z acetonu wynosi 140—142°.

b) 9-[[1'-metylopirolidyllo-(2')]-etylideno]-4-azatioksanten.

Związek ten otrzymuje się z 9-[[1'-metylopirolidyllo-(2')]-etylo]-4-azatioksantohydrolu w podobny sposób jak opisano w przykładzie XI b). Surową mieszaninę izomerów rozpuszcza się następnie w metanolu i dodaje obliczoną na jednobromowodorek ilość bromowodoru. Następ-

nie całość odparowuje się w próżni i krystalizuje pozostałość z metanolu, przy czym po trzykrotnym przekrystalizowaniu otrzymuje się czysty jednobromowodorek izomeru. Temperatura topnienia 205—206°.

Ługi macierzyste odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje, a wytrąconą zasadę roztwarza w chlorku metylenu. Po wysuszeniu nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w metanolu, a do roztworu dodaje obliczoną na obojętny fumaran ilość kwasu fumarowego, przy czym krystalizuje obojętny fumaran izomeru A. Topnieje on po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 196—197°.

Przykład XV a) 9-(2'-metylo-3'-piperydynopropyllo)-4-azatioksantohydrol.

Związek ten otrzymuje się z chlorku 2-metylo-3-piperydynopropylu i 4-azatioksantonu w podobny sposób jak to opisano w przykładzie XI a). Związek ten jest lepkiem olejem, który bez dalszego oczyszczania może być dalej przerabiany.

b) 9-(2'-metylo-3'-piperydynopropylideno)-4-azatioksanten.

Związek otrzymuje się z 9-(2'-metylo-3'-piperydynopropyllo)-4-azatioksantohydrolu w podobny sposób jak to opisano w przykładzie XI b). Surowy produkt destyluje się najpierw w rurze kulkowej, przy czym przy 0,05 mm Hg i temperaturze łaźni 200—220° przedestylowuje żółty, lepki olej. Rozpuszcza się go w metanolu, dodaje obliczoną na jednochlorowodorek ilość kwasu solnego, odparowuje w próżni i pozostałość krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru. Produkt krystalizacji przekrystalizowuje się dwukrotnie z etanolu. Jednochlorowodorek izomeru A topnieje w temperaturze 235—237°. Ługi macierzyste odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje, a wytrąconą substancję roztwarza w chlorku metylenu. Pozostałość po wysuszeniu nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w etanolu, przy czym po ochłodzeniu krystalizuje izomer B 9-(2'-metylo-3'-piperydynopropylideno)-4-azatioksantenu. Temperatura topnienia po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu wynosi 122—124°. Otrzymany chlorowodorek izomeru B topnieje po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru w temperaturze 207—208°.

Przykład XVI a) 9-(3'-dwumetyloamino-butyllo)-4-azatioksantohydrol.



Związek otrzymuje się z chlorku 3-dwumetyloaminobutylo i 4-azatioksantenu w podobny sposób jak opisano w przykładzie XI a). Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z acetonu wynosi 145—158°.

b) 9-(3'-dwumetyloaminobutylieno)-4-azatioksanten. Związek otrzymuje się z 9-(3'-dwumetyloaminobutylo)-4-azatioksantohydrołu w podobny sposób, jak to opisano w przykładzie XI b). Mieszanina izomerów cis-trans obojętnym fumaranów topnieje po krystalizacji z metanolu w temperaturze 185—192°.

#### Zastrzeżenia patentowe

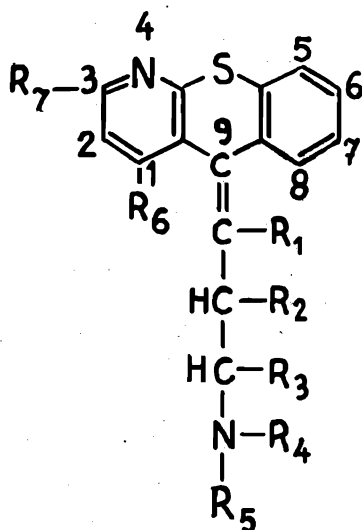
1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, stanowiących pochodne 4-azatioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1, R_2, R_3, R_6$  i  $R_7$  oznaczają wodór lub lub niższe grupy alkilowe, a  $R_4$  i  $R_5$  oznaczają po jednej grupie alkilowej lub razem łańcuch alkilenowy, który ewentualnie może być przerwany przez atom tlenu lub przez atom azotu, podstawiony jedną z niższych grup alkilowych, albo dwa z podstawników  $R_1, R_2$  i  $R_3$  oznaczają wodór, a trzeci razem z  $R_4$  oznacza łańcuch alkilenowy, zawierający 2—4 atomów węgla w łańcuchu prostym, przy czym  $R_5$  oznacza niższą grupę alkilową, znamieny tym, że 4-azatioksanton o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_6$  i  $R_7$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  do  $R_5$  posiadają wyżej podane znaczenie, Me oznacza dwuwartościowy metal, a Hal — chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje do pochodnej 9-hydroksy-4-azatioksantenu, o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_1$  do  $R_7$  mają wyżej podane znaczenie, którą traktuje się następnie środkami odciągającymi wodę, otrzymany produkt o ogólnym wzorze 1 rozdziela się znany sposobem na jego formy stereoizomeryczne i(lub) przeprowadza w jego addycyjne sole z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 4-azatioksanton poddaje się reakcji ze związkiem magnezooorganicznym o ogólnym wzorze 6, w którym  $R_8$  i  $R_9$  oznaczają atomy wodoru albo grupy metylowe, a  $R_{10}$  i  $R_{11}$  oznaczają po jednej grupie metylowej, lub razem oznaczają łańcuch alkilenowy, zawierający najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu prostym, który może ewentualnie być przerwany przez atom tlenu lub atom azotu podstawiony resztą metylową, lub też  $R_{11}$  oznacza

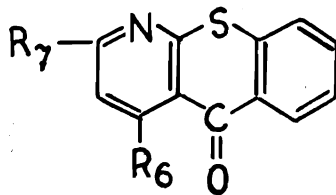
grupę metylową, a  $R_{10}$  wraz z  $R_8$  oznaczają grupę etylenową albo propylenową, lub razem z  $R_9$  oznaczają grupę propylenową lub n-butylenową, przy czym każdorazowo drugi z podstawników  $R_8$  i  $R_9$  oznacza wodór, a produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej 9-hydroksy-4-azatioksantenu o ogólnym wzorze 7, w którym  $R_8, R_9, R_{10}$  i  $R_{11}$  mają wyżej podane znaczenie, którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę, po czym otrzymany produkt ewentualnie rozdziela się w znany w zasadzie sposób na jego formy stereoizomeryczne i(lub) przeprowadza w jego sole addycyjne z kwasami.

Sandoz A. G.

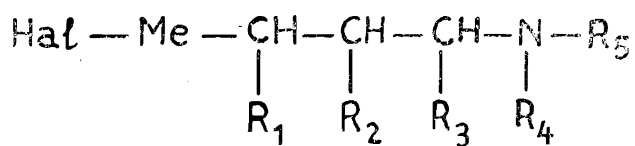
Zastępca: dr Andrzej Au  
rzecznik patentowy



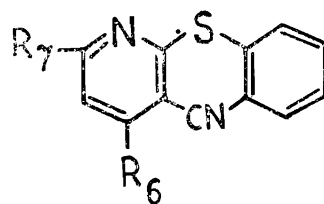
Wzór 1



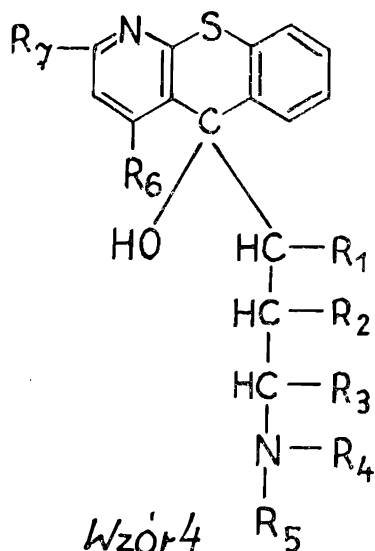
Wzór 2



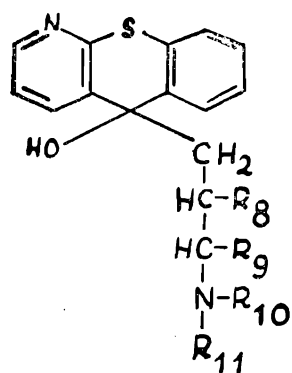
Wzór 3



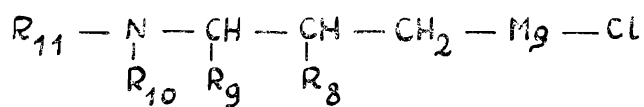
Wzór 5



Wzór 4



Wzór 7



Wzór 6