

098d 65/16



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47158

Kl. 12 p. 5
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tioksantenu

Patent trwa od dnia 9 stycznia 1961 r.

Pierwszeństwo: 13 stycznia 1960 r. dla zastrz. 1

24 czerwca 1960 r. dla zastrz. 4

14 października 1960 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe grupy alkilowe, a n oznacza 1 lub 2, oraz ich addycyjnych soli z kwasami. W tym celu pochodną tioksantenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i n posiadają wyżej podane znaczenie, Me oznacza dwuwartościowy metal, a Hal zastępuje chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej tioksantenolu o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i n posiadają wyżej podane znaczenie, ewentualnie rozdziela się znanym sposobem na postacię diastereoizomeryczne, po czym traktuje środkami

odszczepiającymi wodę i otrzymuje produkt, który rozdziela się, o ile potrzeba, znanymi środkami na ich stereoizomeryczne postaci, które przeprowadza się w addycyjne sole z kwasami.

Przeprowadzenie sposobu odbywa się na przykład tak, że roztwór 2-(1'-metylopipecydylo-2')-1-chloroetanu lub 2-(1'-metylopipecydylo-2')-1-chloroetanu w bezwodnym eterze o ładunku otwartym lub cyklicznym, na przykład eterze dwuetylowym lub etanohydrolizuje, poddaje się reakcji z wiórkami magnezowymi, które suszy się w podwyższonej temperaturze, na przykład 105–110°C w próżni i wytrawia jodem, a mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia stosowanego eteru. Zmieszanie magnezowej aktywowanej jodem można również stosować

stop magnezu i miedzi (według Glimana). Do tak sporządzonego roztworu związku magnezoorganicznego o wzorze 5 dodaje się w temperaturze wrzenia porcjałki pochodną tioksantenu o wzorze 2, rozpuszczoną w odpowiednim eterze lub w postaci zawiesiny i mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu kilku godzin. W dalszym ciągu rozpuszczalnik oddziela się w próżni, mieszaninę reakcyjną traktuje na zimno wodnym roztworem chlorku amonowego i następnie ekstrahuje nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, przeważnie octanem etylu lub chloroformem. Po wysuszeniu roztworu rozpuszczalnik odparowuje się i otrzymaną jako produkt przejściowy pochodną tioksantenolu-9 rozdziela się znanym sposobem na jej postaci diastereoizomeryczne i lub oczyszcza przez krystalizację.

Odszczepienie wody odbywa się przez traktowanie surowej mieszaniny izomerów lub jej postaci diastereoizomerycznych (formy racemiczne α i β) środkami odciągającymi wodę, jak na przykład tlenochlorkiem fosforu, bezwodnikiem octowym lub kwasami mineralnymi, na przykład kwasem solnym, w pokojowej lub podwyższonej temperaturze. Dla wydzielenia produktu końcowego o wzorze 1, ochłodzony do temperatury pokojowej roztwór reakcyjny wlewa się do lodu, alkalizuje roztworem wodorotlenków alkaliów i ekstrahuje nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, przeważnie chloroformem. Po wydzieleniu rozpuszczalnika produkt końcowy o wzorze 1, oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i rozdziela na postaci stereoisomeryczne i/lub ewentualnie przeprowadza w addycyjne sole z kwasami.

Otrzymane zgodnie z wynalazkiem pochodne tioksantenu są w temperaturze pokojowej oleiste lub stałe. Są one związkami zasadowymi, które tworzą z kwasami trwałe sole krystaliczne.

Otrzymane sposobem według wynalazku, dotychczas nieznane, pochodne tioksantenu nadają się na podstawie swych własności farmakodynamicznych do stosowania w szerokim zakresie jako leki. Zwiększają one podatność na narzęcze oraz działają adrenolitycznie i uspakajająco. Prócz tego wykazują one działanie przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i hipotermiczne.

Wynalazek dotyczy również rozdzielania otrzymanych mieszanin izomerów na poszczególne postaci cis lub trans. Daje to dalszą korzyść przez to, że związki te są przystępne, silnie

działające farmakologicznie niż mieszanina izomerów.

Odpowiednie do stosowania jako materiały wyjściowe tioksantony o wzorze 2, otrzymuje się w ten sposób, że kwas tiosalicylowy lub jego estry z S-alkilo-p-chlorowcotiofenoli lub mono-S-alkilodwutiohydrochinonem poddaje się kondensacji z kwasami o-chlorowcobenzoowymi, na przykład kwasem o-chlorowcobenzoowym, produkty kondensacji przeprowadza ewentualnie w ich chlorki kwasowe i te poddaje cyklizacji z chlorkiem glinowym w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład nitrobenzenie.

W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu nie ograniczając jednak wynalazku, podane są warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza niekorygowane.

Przykład I. 2 - metylomerkapto-9-[2'-(N-metylopiperydylo - 2'')-etylideno-1']-tioksanten.

a) 2-metylomerkapto - 9 - [2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1]-tioksantenol-9.

W celu otrzymania materiału wyjściowego, 2 - metylomerkaptotioksantonu - 9 (temperatura topnienia 123—124°), kondensuje się kwas tiosalicylowy z p-bromotioanizolem w obecności miedzi i węgla potasu, produkt reakcji działaniem chlorku tionylu przeprowadza się w chlorek kwasowy i cyklizuje z chlorkiem glinowym w nitrobenzenie.

W dobrze wysuszonej aparaturze umieszcza się 0,79 g wiórków magnezowych, wysuszonych w temperaturze 110° i zaktywowanych parami jodu, zalewa 10 ml absolutnego czterohydrofuranu i dodaje w ciągu godziny mieszaninę 5,24 g 2-(1'-metylopiperydylo-2'')-1-chloroetanu i około 30 kropel bromku etylu w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Skoro cały magnez przejdzie do roztworu, wkrapla się roztwór 1,8 g 2-metylomerkaptotioksantonu-9 w 10 ml czterohydrofuranu i ogrzewa mieszaninę reakcyjną do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oddzieleniu rozpuszczalnika w próżni, pozostałość traktuje się ochłodzonym lodem roztworem chlorku amonowego. Produkt reakcji ekstrahuje się octanem etylu, suszy roztwór nad $MgSO_4$ i oddestylowuje rozpuszczalnik. 2-metylomerkapto-9-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-tioksantenol-9 topnieje po przekrystalizowaniu z izopropanolu w temperaturze 123—124°. Fumaran ($C_{22}H_{27}NOS_3 \cdot C_4H_4O_4$); temperatura topnienia 209° (rozkład).

b) 2 - metylomerkapto-9-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1']-tioksanten.

Do 4,11 g 2-metylomerkapto-9-[2'-(N-metylo-

piperydylo-2'')-etylo-1']-tioksantenolu-9 dolewa się 9,9 ml POCl_2 i ogrzewa 5 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wkrapla się mieszaninę do 70 g lodu, alkaliczuje roztworem NaOH i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezu i destyluje się 2-metylomerkaptto-9 - [2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1']-tioksanten, po oddzieleniu rozpuszczalnika techniką kulkową w temperaturze łaźni 180—190° (0,04 mm Hg. Temperatura wrzenia 219°) 0,05 mm Hg, żółty olej, krzepnący na szklistą masę.

Przykład II. 2 - metylomerkaptto-9-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1'] - tioksanten; rozdzielenie izomerów.

Izomer A: 10 g otrzymanej według przykładu I mieszaniny izomerów cis i trans-2-metylomerkaptto-9 - [2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1']-tioksantenu rozpuszcza się w 30 ml acetonu i pozostawia się w temperaturze 0° aż do całkowitego wytrącenia kryształów. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się analitycznie czysty izomer A o temperaturze topnienia 105—107°.

W celu otrzymania maleinianu, łączy się gorące roztwory 3,0 g 2-metylomerkaptto-9-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1'] - tioksantenu (temperatura topnienia 105—107°) w 8 ml izopropanolu i 1 g kwasu maleinowego w 10 ml izopropanolu. Wykrystalizowany w lodówce maleinian ($\text{C}_{22}\text{H}_{55}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$): wykazuje po przekrystalizowaniu w 40 ml izopropanolu stałą temperaturę topnienia 157—159°.

Fumaran ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$): temperatura topnienia 141—143° z etanolu.

Izomer B: Po oddzieleniu izomeru A otrzymany acetonowy ług macierzysty zagęszcza się w celu wydzielenia izomeru B. Pozostałość (6,5 g) rozpuszcza się w 16 ml mieszaniny benzen/eter naftowy (1:1) i adsorbuje na kolumnie z 185 g tlenku glinu. Po wydzieleniu obecnego jeszcze izomeru A za pomocą 585 ml mieszaniny benzen/eter naftowy (1:1), eluuje się za pomocą 455 ml benzenu izomer B. Frakcję benzenową zagęszcza się i pozostałość razem z 0,40 g kwasu fumarowego rozpuszcza w 7,8 ml wrzącego absolutnego etanolu, przesącza i dla wykrystalizowania ochładza do temperatury 0°C. Wytrącone kryształy dają po dwukrotnym przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu czysty analitycznie izomer B fumaranu 2-metylomerkaptto-9 - [2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylideno-1']-tioksantenu ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NS}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) o stałej temperaturze topnienia 169—171°.

Przykład III. 2 - metylomerkaptto-9-[2'-(N-metylopirolidylideno-2'')-etylideno-1'] - tioksanten.

a) 2-metylomerkaptto-9-[2'-(N-metylopirolidylideno-2'')-etylo-1']-tioksantenol-9.

Materiał wyjściowy, 2-metylomerkapttotioksanton-9 o temperaturze topnienia 123—124° otrzymuje się, jak opisano w przykładzie I.

W dobrze wysuszonej aparaturze umieszcza się 2,43 g wiórków magnezowych uprzednio aktywowanych parami jodu, zalewa 20 ml absolutnego czterohydrofuranu, dodaje kilka kropel bromku etylenu i poddaje reakcji z 29,5 g 50%-owego roztworu chlorku 2-(1'-metylopirolidylideno-2'')-etylu w takim samym rozpuszczalniku. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym większość magnezu przechodzi do roztworu. Teraz dodaje się za pomocą urządzenia ekstrakcyjnego 5,5 g 2-metylomerkapttotioksantonu-9 i ogrzewa dalsze 12 godzin do wrzenia. Rozpuszczalnik oddestylowuje się częściowo pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przenosi do około 20%-owego wodnego roztworu chlorku amonowego i mieszaninę tę ekstrahuje chloroformem. Z ekstraktu chloroformowego otrzymuje się po oddzieleniu rozpuszczalnika surowy 2-metylomerkaptto-9-[2'-(N-metylopirolidylideno-2'')-etylo-1']-tioksantenol-9.

W celu rozdzielania racemicznych izomerów 20 g surowego związku tioksantenolu rozpuszcza się w 50 ml absolutnego etanolu i ogrzewa do wrzenia z 3,13 g kwasu fumarowego. Przez frakcjonowaną krystalizację otrzymuje się surowy fumaran o temperaturze topnienia 187—189° (racemiczna postać α) i surowy fumaran o temperaturze topnienia około 150° (racemiczna postać β). Po czterokrotnym przekrystalizowaniu fumaranu o temperaturze topnienia 187—189° (racemiczna postać α) z 50%-owego etanolu otrzymuje się czysty analitycznie fumaran α -2-metylomerkaptto-9 - [2'-(N-metylopirolidylideno-2'')-etylo-1']-tioksantenolu-9. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NOS}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$). Temperatura topnienia 200,5° (rozkład).

Uwolniony z powyższej soli α -2-metylomerkaptto-9 - [2'-(N-metylopirolidylideno-2'')-etylo-1']-tioksantenol-9 topnieje po krystalizacji z 95%-owego etanolu w temperaturze 105,5—106,5°.

Fumaran o temperaturze topnienia około 150° (racemiczna postać β) rozpuszcza się w gorącym izopropanolu, odsącza od małej ilości trudno rozpuszczalnego izomeru α i odparowuje roztwór do suchości. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości z absolutnego etanolu,

czysty analitycznie fumaran β -2-metylomerkapt-
to - 9 - [2'-(N-metylopirolidyl-2'')-etylo-1']-
tioksantenolu - 9 ($C_{11}H_{15}NOS_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$) top-
nieje w temperaturze 150—153°.

Uwolniona z powyższego fumaranu racemicz-
na postać $\beta\beta$ -2-metylomerkapt-9-[2'-(N-metylo-
pirolidyl-2'')-etylo-1']-tioksantenolu-9 topnieje
po przekrystalizowaniu z 95%-owego etanolu
w temperaturze 120,5—121°.

b) 2-metylomerkapt-9 - [2'-(N-metylopiro-
lidyl-2'')-etylideno-1']-tioksanten.

W celu odszczerpienia wody, do 10 g wyżej
wspomnianej surowej mieszaniny izomerów, za-
sady tioksantenolowej i 20 ml bezwodnika oc-
towego dodaje się 1,0 g octanu sodowego i o-
grzewa w ciągu godziny do wrzenia. Po oddzie-
leniu nadmiaru bezwodnika pod zmniejszonym
ciśnieniem dodaje się węglanu sodowego i ek-
strahuje chloroformem. Po wydzieleniu rozpu-
szczalnika z chloroformowego ekstraktu, 2-me-
tylomerkapt-9 - [2'-(N-metylopirolidyl-2'')-
etylideno-1']-tioksanten destyluje się techniką
kulkową w temperaturze 180—185° (0,1 mm Hg).

Maleinian ($C_{11}H_{15}NS_2 \cdot C_4H_4O_4$): 6,72 g wy-
żej podanej destylowanej zasady tioksanteno-
wej i 2,32 g kwasu maleinowego rozpuszcza się
w 34 ml wrzącego etanolu, przesącza i krysta-
lizuje w temperaturze 0°. Maleinian 2-metylo-
merkapt-9 - [2'-(N-metylopirolidyl-2'')-ety-
lideno-1']-tioksantenu topnieje po dwukrotnym
przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu w
temperaturze 142—145° (rozkład).

Fumaran ($C_{11}H_{13}NS_2 \cdot C_4H_4O_4$): temperatura
topnienia 153—156° po przekrystalizowaniu z
absolutnego etanolu.

Tak z postaci α jak i postaci β 2-metylomerk-
kapt-9 - [2'-(N-metylopirolidyl-2'')-etylo-1']-
tioksantenolu-9 otrzymuje się przez odszcze-
pienie wody za pomocą bezwodnika octowego
2-metylomerkapt-9 - [2'-(N-metylopirolidyl-
2'')-etylideno-1']-tioksanten, który destyluje
przy 0,1 mm Hg w temperaturze 180—185°.

Fumaran ($C_{11}H_{13}NS_2 \cdot C_4H_4O_4$): temperatura
topnienia 153—156° z absolutnego etanolu.

Maleinian ($C_{11}H_{13}NS_2 \cdot C_4H_4O_4$): temperatura
topnienia 142—143° (rozkład) po dwukrotnym
przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu.

Temperatura topnienia mieszaniny otrzy-
manym pod b) maleinianem nie wykazuje ob-
niżenia.

Przykład IV. 2-etylomerkapt-9 - [2'-(N-metylopipe-
rydyl-2'')-etylideno-1']-tioksanten.

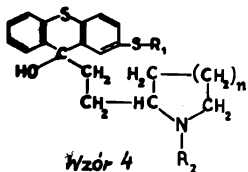
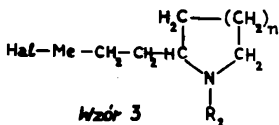
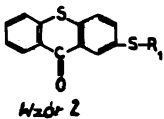
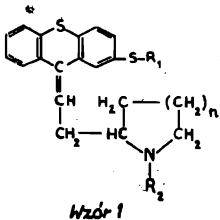
W celu otrzymania 2-etylomerkaptotioksan-
tonu-9 (temperatura topnienia 101—102°, jak
materiału wyjściowego, kwas tiosalicylowy kon-
densuje się z 2S-etylo- β -tiomotiolenolem w o-
becności miedzi i węglału potasowego, produkt
reakcji przeprowadza się działaniem chlorku
tytanu w chlorokwasowy i poddaje cyklizacji
chlorkiem glinu w nitrobenzenie. W dobrze
wysuszonej aparaturze umieszcza się 6,07 g
wieloków magnetycznych, uprzednio aktywowanych
parami jodu, zalewa się 75 ml absolutne-
go eterohydrofuranu, dodaje kilka kropli
bromku etylenu i poddaje się reakcji z 40,4 g
chlorku 2-(1'-metylopiperydylo-2'')-etylu. Mie-
szaninę reakcyjną ogrzewa się 1/2 godziny pod
chłodnicą zwrotną, przy czym większość ma-
gnezu przechodzi do roztworu. Teraz dodaje
się za pomocą aparatu ekstrakcyjnego 27,2 g 2-
etylomerkaptotioksantenu-9 i ogrzewa się da-
lej 12 godzin do wrzenia. Rozpuszczalnik odde-
stylowuje się częściowo pod zmniejszonym ci-
śnieniem, pozostałość przechodzi około 20%-
owego roztworu wodnego chlorku amonowego
i mieszaninę tę ekstrahuje się chloroformem.
Wyciąg ten daje po oddzieleniu rozpuszczalnika
42 g surowego 2-etylomerkapt-9-[2'-(N-mety-
lopiperydylo-2'')-etylideno-1']-tioksantenolu - 9
Fumaran ($C_{13}H_{19}NOS_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$): tempera-
tura topnienia 180—181°.

W celu odszczerpienia wody 47,5 g surowej
zasady tioksantenolowej i 32,5 ml bezwodnika
octowego z dodatkiem 1,8 g octanu sodowego,
ogrzewa się w ciągu 5 godzin do wrzenia. Po
oddzieleniu nadmiaru bezwodnika octowego pod
zmniejszonym ciśnieniem dodaje się tlenku so-
dowego i ekstrahuje chloroformem. Z wyciągu
chloroformowego oddestylowuje się rozpusz-
czalnik i pozostałość destyluje w temperatu-
rze 190—200°/0,03 mm Hg. Dla dalszego oczy-
szczenia destylat poddaje się chromatografowa-
niu na tlenku glinowym i eluuje mieszaniną
czterech części chloroformu i jednej części cy-
kloheksanu.

Maleinian ($C_{13}H_{19}NS_2 \cdot C_4H_4O_4$): 4,5 g zasady
z głównej frakcji chromatograficznej, i 1,44 g
kwasu maleinowego i 25 ml absolutnego eta-
nolu rozpuszcza się na gorąco i pozostawia do
krystalizacji w temperaturze 0°. Po dwukrot-
nym przekrystalizowaniu w mieszaninie etanol/
eter analitycznie czysty maleinian 2-ety-
lomerkapt-9-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-
etylideno-1']-tioksantenu topnieje w tem-
peraturze 116—118° (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym,



że rozszczepianie w postaci diastereoizomeryczne przeprowadza się przed lub po traktowaniu środkami odszczepiającymi wodę.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że pochodną tioksantonu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę metylową lub etylową, poddaje się reakcji ze związkiem magnezooorganicznym o ogólnym wzorze 5, w którym n posiada wyżej podane znaczenie, produkt reakcji hydrolizuje się do pochodnej tioksantenolu, a następnie odszczepia się wodę traktując bezwodnikiem kwasu octowego.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymane pochodne tioksantonu rozdzielą się na ich postacie stereoisomeryczne za pomocą frakcjonowanej krystalizacji.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

