



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.VI.1964 (P 105 019)

Pierwszeństwo: 6.XII.1963 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 5.I.1967

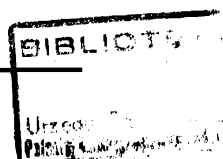
Kl. 12p, 10/01

MKP C 07 d 93/32

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ernst Carstens, Gerhard Heine, Hans-Joachim
Heidrich

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno (Niemiecka
Republika Demokratyczna)



Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenków 3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwiazyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1,1-dwutlenków 3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwiazyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę cyklopentylową lub resztę cykloheksylową. Związki te są już znane i wykazują silne działanie moczopędne już przy małych dawkach. Ich szczególna zaleta polega na tym, że bardzo mało wpływają na wydzielanie się potasu i wykazują dobre działanie w takich przypadkach chorobowych, w których znany chlorowodorek tiazydu nie skutkuje.

Wytwarzanie tych związków dotychczas odbywa się przez reakcję 5-chloro-2,4-dwusulfoamylaniliny z cykloalkiloacetaldehydem (szwajcarski opis patentowy nr 349 604 J. Org. Chem. 1961, str. 2814 ff, DAS 1 133 388). Wadą tego sposobu jest, że stosowane do reakcji aldehydy skłonne są do polimeryzacji, samoutleniania i dysproporcjonowania.

Dalsza niedogodność tego sposobu polega na tym, że aldehydy te muszą być naprzód wytworzone z odpowiednich cykloalkiloacetonitryli poprzez produkty pośrednie, takie jak kwas cykloalkilooctowy i kwas cykloalkilochlorooctowy, które również jak cykloalkiloacetaldehydy posiadają bardzo przykry i uporczywy zapach.

Również reakcja zamiany kwasu cykloalkilochlorooctowego do odpowiedniego aldehydu przebiega bardzo źle. Często stosuje się jako jeszcze jeden stopień pośredni, wytwarzanie podstawionych amidów kwasowych, jak na przykład anilidów.

Stwierdzono, że związki odpowiadające wyżej

2

podanemu ogólnemu wzorowi, można bardzo łatwo i z dobrą wydajnością wytwarzać, jeżeli 5-chloro-2,4-dwusulfoamylanilinę podda się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $R-CH_2-CH=N-NH-CO-NH_2$, w którym R posiada wyżej wymienione znaczenie w podwyższonej temperaturze w zakwaszonym kwasem solnym środowisku alkoholowo-wodnym lub innego obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Składniki biorące udział w reakcji mogą być użyte w stosunku molowym. Aby zapewnić przereagowanie pełne chloro-dwusulfoamylaniliny poleca się stosowanie semikarbazonu w nadmiarze, na przykład 10%-wym.

Potrzebne jako produkty wyjściowe semikarbazony dają się łatwo i z dobrą wydajnością wytworzyć z łatwo dostępnych cykloalkiloacetonitryli i semikarbazynu przez poddanie ich działaniu wodoru w obecności niklu Raney'a jako katalizatora. Wiadomym jest, że w sposobie tym, opracowanym przez Pleninger'a i Werst'a (Ber. d. dtsh. Chem. Ges. 88, S, 1956 f.f) wychodząc z aromatycznych nitryli otrzymuje się bardzo dobrą wydajność. W przypadku nitryli alifatycznych reakcja ta nie przebiega w pożądanym kierunku.

W związku z tym istniał pogląd, że reakcji tej nie można zastosować do cykloalkiloacetonitryli. To mogło być powodem, że do wytwarzania 1,1-dwutlenków-3-cykloalkilometylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadazyny stosowano dotychczas cykloalkiloacetaldehydy (otrzymywane zawsze na dro-

dze określonej z kwasu cykloalkilooctowego i chloru kwasu cykloalkilooctowego).

Dalsza zaleta sposobu według wynalazku polega na tym, że stosowane semikarbazony są związkami krystalicznymi, trwałymi i dlatego nadającymi się do przechowywania i łatwymi w użyciu.

Nie bez znaczenia jest też fakt, że proces otrzymywania produktów wyjściowych, potrzebnych do przeprowadzenia sposobu według wynalazku ograniczony został do minimum faz reakcyjnych.

Wynalazek opisano bliżej w poniżej podanych przykładach.

Przykład I. a) 21,8 g (0,2 mola) cyklopentyloacetonitrylu, 22,5 g chlorowodoru semikarbazyny i 16,5 g octanu sodowego zawieszają się w 200 ml mieszaniny metanolu i wody (1:1) i po dodaniu 8 g niklu Raney'a w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem uwodornia się w naczyniu umieszczonym w wytrząsarce. Po przyłączeniu 0,2 mola wodoru semikarbazony cyklopentyloacetaldehydu częściowo już wykryształowuje. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej, filtruje na gorąco w celu oddzielenia katalizatora i przesącza zateżoną do około 100 ml. Wydzielone kryształy odsącza się i przekryształowuje się z mieszaniny etanolowo-wodnej (1:1). Wydajność semikarbazonu cyklopentyloacetaldehydu wynosi 15,5—18,15 g, co stanowi 46—55%, temperatura topnienia 134°C.

b) 28 g 5-chloro-2,4-dwusulfoamylaaniliny (0,1 mola) zawieszają się w mieszaninie 200 ml etanolu i 200 ml 6 n kwasu solnego, do tej mieszaniny dodaje się 18,6 g semikarbazonu cyklopentyloacetaldehydu, a następnie mieszaninę tę ogrzewa się w kąpeli parowej przy dobrym mieszaniu w ciągu 3 godzin. Po całkowitym odstawianiu się krystaliczny osad przemywa się zimną wodą, do całkowitego wymycia kwasu. Wydajność produktu wynosi 30,8 g — 35 g, co stanowi 82—92%. Po przekryształowaniu surowego produktu z dwudziestokrotnej ilości mieszaniny etanolowo-wodnej (1:1), otrzymany

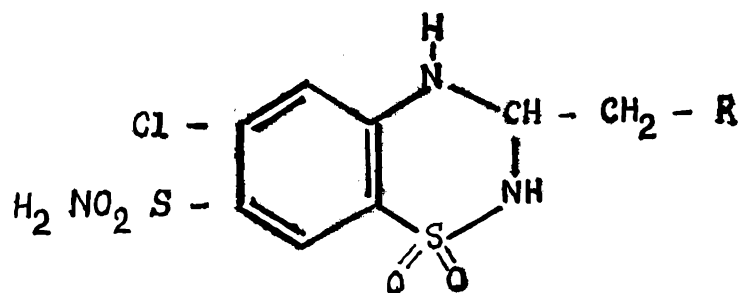
1,1-dwutlenek - 3-cyklopentylometyl - 6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotriadwiazyny topi się w temperaturze 235—237°C.

Przykład II. a) 21,6 g cykloheksyloacetonitrylu (0,2 mola), 22,5 g chlorowodoru semikarbazyny i 16,5 g octanu sodowego w 200 ml mieszaniny metanolu i wody (1:1) uwodornia się po dodaniu 10 g niklu Raney'a. Pochłonięte teoretycznej ilości wodoru przebiega szybko. Po odfiltrowaniu katalizatora kryształuje 13 g semikarbazonu cykloheksyloacetaldehydu. Po przekryształowaniu z mieszaniny etanolowo-wodnej (1:1) otrzymany produkt wykazuje temperaturę topnienia 150—152°C.

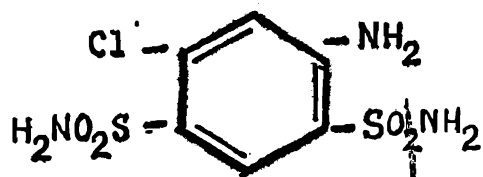
b) 14 g 5-chloro-2,4-dwusulfoamylaaniliny (0,05 mola) zawieszają się w mieszaninie 100 ml etanolu i 100 ml 6 n kwasu solnego i ogrzewa na kąpeli parowej. Do wrzącej mieszaniny dodaje się od razu podczas mieszania 10 g semikarbazonu cykloheksyloacetaldehydu. Następnie ogrzewa się jeszcze 30 minut i pozwala ostygnąć. Następnego dnia krystaliczną masę dokładnie odsącza się, przemywa zimną wodą i przekryształowuje z mieszaniny etanolowo-wodnej (1:1). Temperatura topnienia 1,1-dwutlenku - 3-cykloheksylometyl - 6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotriadwiazyny wynosi 232—234°C. Wydajność 16,2 g.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenków-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotriadwiazyny o gólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę cyklopentylową lub resztę cykloheksylową, znamienne tym, że 2,4-dwusulfoamyl-5-chloroanilinę o wzorze 2 poddaje się reakcji z semikarbazonom o wzorze $R-CH_2-CH=N-NH-CO-NH_2$, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, w zakwaszonym kwasem solnym środowisku alkoholowo-wodnym lub innego obojętnego rozpuszczalnika organicznego.



WZÓR 1



WZÓR 2