



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.II.1964 (P 103 792)

Pierwszeństwo:

22.II.1963 dla zastrz. 1—4
04.IV.1963 dla zastrz. 5 i 6
Szwajcaria

Opublikowano: 10. VI. 1966

Kl. 12 p, 10

MKP C 07 d

99/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther,
dr Erwin Rissi

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)



**Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, zwłaszcza
związków 1-aza-tioksantenowych**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1-aza-tioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub atom chlorowca, a R_2 — niższą grupę alkilową, a x — liczbę 1 lub 2 oraz ich kwasowych soli addycyjnych.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez utlenienie pochodnej 1-aza-tioksantenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole addycyjne z kwasami.

W substancjach wyjściowych o wzorze 2, R_1 może oznaczać wodór, atom chloru lub bromu, a R_2 — grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową lub butylową.

Utlenienie atomu siarki prowadzi się przy zastosowaniu odpowiednich środków utleniających, na przykład nadtlenku wodoru, organicznych kwasów nadtlenowych, nieorganicznych kwasów nadtlenowych lub ich soli, na przykład metanadjudanów alkaliów.

Sposób według wynalazku przeprowadzić można na przykład, jak następuje:

Produkty końcowe o wzorze 1, w którym x oznacza liczbę 1, otrzymuje się, gdy substancję wyjściową (1 mol), jak na przykład 9-[1'-metylo-piperydylideno-(4')]-aza-tioksanten rozpuszczony w kwasie octowym poddaje się reakcji z jednym molem rozcieńczonego wodnego roztworu meta-

2

nadjodanu sodowego podczas 3—5 godzin w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji pozostawia się mieszaninę jeszcze przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Po usunięciu wytrąconego jodanu sodu i po zalkalizowaniu amoniakiem lub wodorotlenkiem potasowca produkt końcowy ekstrahuje się obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym, najlepiej chlorkiem metylenu, wydziela się go następnie według znanych metod, oczyszcza i w razie potrzeby przeprowadza w addycyjną sól kwasową.

Zamiast wodnego roztworu metanadjodanu sodu utlenianie można również dokonać stosując organiczne nadkwasy, na przykład kwas nadbenzoesowy lub za pomocą wody utlenionej w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej, przy czym stosuje się zawsze jeden mol środka utleniającego w stosunku do produktu wyjściowego.

Produkty końcowe o wzorze 1, w którym x oznacza liczbę 2 otrzymuje się na przykład, gdy 1 mol produktu wyjściowego o wzorze 2 traktuje się dwoma molami nadtlenku wodoru w obecności kwasu octowego lodowego i silnego kwasu mineralnego, na przykład stężonego kwasu siarkowego, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej. Utlenianie można jednak przeprowadzić również dobrze z dwoma molami organicznego nadkwasu, na przykład kwasu nadbenzoesowego lub kwasu nadoctowego. Reakcja przebiega przez kilka godzin, po czym zagęszcza się mieszaninę reakcyjną,

pozostałość rozpuszcza w wodzie i zadaje amoniakiem lub wodorotlenkiem alkaliów do odczynu zasadowego, po czym wydzieloną zasadę rozpuszcza się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w chlorku metylenu i po wymyciu wodą odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymane zasady można wykrystalizować wprost lub też przeprowadzać je w sole z odpowiednimi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Wytworzone sposobem według wynalazku pochodne 1-aza-tioksantenu o wzorze I są zasadowymi, przy temperaturze pokojowej krystalicznymi substancjami, tworzącymi z nieorganicznymi i organicznymi kwasami trwałe krystaliczne sole. Solami takimi są na przykład chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fumarany, maleiniany, malonian, octany i winiany.

Substancje wyjściowe, w którym R_1 oznacza chlorowiec, a R_2 — niższą grupę alkilową, są substancjami nowymi. Wytwarza się je przez reakcję według Grignarda 6-chlorowco-1-aza-tioksantenu z 1-alkilo-4-chlorowco-piperydyną, hydrolizę produktu reakcji do 6-chlorowco-9-[1'-alkilopiperydylo-(4')]-1-aza-tioksanthydrołu, a ten ostatni związek następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe pochodne 1-aza-tioksantenu wykazują liczne mogące znaleźć zastosowanie w terapii właściwości farmakodynamiczne. Odnaczają się one przy małej szkodliwości wyraźnym i specyficznym działaniem hamującym działanie histaminy lub działaniem przeciwalergicznym. Oprócz właściwości antycholinergicznych odznaczają się one wyraźnym działaniem broncholitycznym, które nie jest efektem sympatykomimetycznym, (to znaczy podobnym do działania adrenaliny), takim jak u dotychczas znanych preparatów broncholitycznych i przeciwastmatycznych. Nowe związki działają również hamująco na kaszel. Niepożądane działanie uboczne, takie jak na przykład działanie uspokajające występujące u znanych dotychczas środków przeciwastmatycznych jest zredukowane u środków wytwarzanych sposobem według wynalazku do minimum. Z tych względów nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki przeciwastmatyczne, przeciwalergiczne, jak również środki przeciwastmatyczne i przeciwkaszlowe przy takich schorzeniach jak na przykład Rhinitis allergica, Asthma bronchiale lub Status asthmaticus, Bronchitis itp. Ze względu na właściwości anticholinergiczne można je stosować również do tłumienia wago-tonalnych czynników chorobotwórczych i jako środki spazmolityczne.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki mogą być stosowane jako leki w stanie czystym lub też pod postaciami przystosowanymi do podawania jelitowego lub pozajelitowego. W celu przekształcenia ich w leki przetwarza się je wraz z nieorganicznymi lub organicznymi farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi takimi jak: dla tabletek i drażetek — cukier mleczny, skrobia, talk, kwas stearynowy, dla zastrzyków — woda, alkohole, gliceryna, oleje roślinne, dla czopików — naturalne lub utwardzone

oleje i woski. Wytwarzane leki mogą zawierać jako dodatki środki konserwujące, stabilizujące, powierzchniowo czynne, ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące, barwniki, środki zapachowe i inne.

W niżej podanych przykładach objaśniających sposób według wynalazku, lecz nie ograniczających go w jakiegokolwiek mierze, temperatury podano w stopniach Celsjusza, przy czym dane temperaturowe są niekorygowane.

Przykład I. Tlenek 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10.

Do roztworu 5,88 g 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu (temperatura topnienia 154—156° z acetonu) w 20 ml wody i 1,2 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się podczas intensywnego mieszania w ciągu 4 godzin 45 ml 0,5 molarnego roztworu nadjodanu sodowego i miesza następnie w ciągu 3 dni w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się wytrącony jodan sodowy, alkalizuje przesącz za pomocą ługu potasowego i ekstrahuje go wielokrotnie za pomocą chlorku metylenu. Po wysuszeniu połączonych wyciągów za pomocą siarczany magnezowego i odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w acetonie, po czym krystalizuje tlenek 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10. Związek ten topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu przy temperaturze 146—147°.

Przykład II. Tlenek 6-chloro-9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10.

Roztwór 2,7 g 6-chloro-9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu w 40 ml wody i 0,56 ml kwasu octowego lodowatego zadaje się podczas intensywnego mieszania w temperaturze pokojowej w ciągu 75 minut roztworem 2,03 g nadjodanu sodowego w 20 ml wody. Po 128-godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej i 4-godzinnym mieszanii w temperaturze 50° alkalizuje się mieszaninę reakcyjną za pomocą amoniaku i ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych wyciągów za pomocą siarczany sodowego i odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje się pozostałość dwukrotnie z mieszaniny etanolu i acetonu (1:2). Tlenek 6-chloro-9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10 topnieje przy temperaturze 178—180° z równoczesnym słabym rozkładem.

Stosowany jako substancja wyjściowa 6-chloro-9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksanten wytwarza się w następujący sposób:

2,43 g wiórow magnezowych aktywowanych jodem zalewa się warstwą 10 ml czterohydrofuranu i zadaje się 0,2 ml bromku etylenu. Z chwilą gdy reakcja się rozpocznie, wkrapla się do naczynia reakcyjnego roztwór 14,7 g 1-metylo-4-chloro-piperydiny w 25 ml absolutnego czterohydrofuranu, przy czym mieszanina reakcyjna stale wrze. Następnie ogrzewa się ją przez dalsze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, aż do chwili, gdy większość magnezu się rozpuści. Po ochłodzeniu do temperatury 20° zadaje się mieszaninę porcjami 12,4 g drobnosproszkowanego 6-chloro-1-aza-tioksantenu i miesza jeszcze w ciągu 30 minut w temperatu-

rze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 300 ml 10-procentowego roztworu chlorku amonowego i trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi wysuszone za pomocą węglanu potasowego odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w acetonie, z którego krystalizuje 6-chloro-9-[1'-metylo-piperydylo-(4')]-1-aza-tioksanthidrol topniejący po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 166—167°.

3,75 g otrzymanego związku ogrzewa się z mieszaniną 22,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 7,5 ml wody w ciągu 15 minut do temperatury 140°. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do lodowatej wody i ekstrahuje zalkalizowany za pomocą ługu sodowego roztwór chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu wyciągu w chlorku metylenu za pomocą węglanu potasowego krystalizuje się pozostałość z acetonu. Otrzymany 6-chloro-9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksanten topnieje przy temperaturze 110—112°.

Przykład III. Dwutlenek 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10.

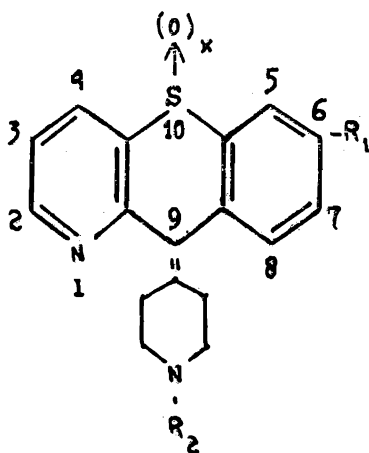
Mieszaninę 9,5 g 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu (temperatura topnienia 154—156°, spiekanie od 152°), 140 ml kwasu octowego lodowatego i 38 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się do temperatury 60° i zadaje podczas mieszania kroplami roztworem 17,1 ml 38,5-procentowego roztworu wodnego nadtlenu wodoru w 17 ml kwasu octowego lodowatego. Po mieszanii w ciągu 16 godzin w temperaturze 60° zagęszcza się mieszaninę reakcyjną pod próżnią 15 mm Hg a następnie rozpuszcza się pozostałość w wodzie, alkalizuje wodny roztwór stężonym amoniakiem i ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi przemywa się wodą aż do zobojętnienia, suszy je za pomocą siarczanu sodowego i zagęszcza do sucha pod próżnią 15 mm Hg. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu dwutlenek 9-[1'-metylo-piperylideno-(4')]-1-aza-tioksantenu-10 topnieje w temperaturze 188—189° (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

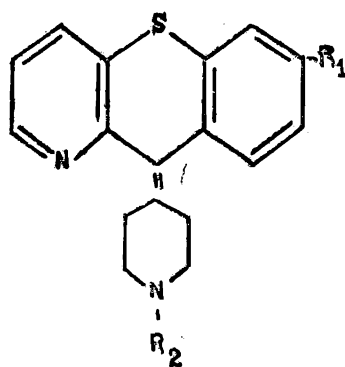
1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, zwłaszcza pochodnych 1-aza-tioksantenowych o ogólnym wzorze 1, w któ-

rym R_1 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, R_2 — niższą grupę alkilową, a x — liczbę 1 lub 2, **znamienny tym**, że pochodną 1-aza-tioksantenową o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się utlenianiu, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich kwasowe sole addycyjne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia pochodnych 1-aza-tioksantenowych o wzorze 1, w którym x oznacza liczbę 1, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, pochodną 1-aza-tioksantenową o wzorze 2 poddaje się utlenieniu w środowisku kwaśnym z równocząsteczkową ilością wodnego roztworu metanadjudanu sodu lub organicznego nadkwasu lub też nadtlenu wodoru, po czym z mieszaniny reakcyjnej wydziela się za pomocą alkaliów zasadowy produkt utlenienia, który ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne przez traktowanie kwasem nieorganicznym lub organicznym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia pochodnych 1-aza-tioksantenowych o ogólnym wzorze 1, i w którym x oznacza liczbę 2, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie pochodną 1-aza-tioksantenową o ogólnym wzorze 2 utlenia się dwukrotną ilością molarną nadtlenu wodoru w obecności kwasu octowego lodowatego i silnego kwasu mineralnego lub organicznego nadkwasu, po czym z mieszaniny reakcyjnej uwalnia się za pomocą alkaliów zasadowy produkt utlenienia, a ten ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną działaniem kwasu nieorganicznego lub organicznego.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o ogólnym wzorze 2 stosuje się 9-[1'-metylo-piperydylideno-(4')]-1-aza-tioksanten.
5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o ogólnym wzorze 2 stosuje się 6-chloro-9-[1'-metylo-piperydylideno-(4')]-1-aza-tioksanten.
6. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy o ogólnym wzorze 2 stosuje się 9-[1'-metylo-piperydylideno-(4')]-1-aza-tioksanten.



Wzór 1



Wzór 2