

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y PATENTU TYMCZASOWEGO

70 907

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.07.1971 (P. 149 255)

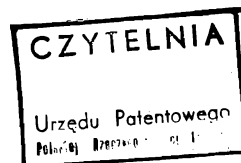
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1974

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 93/08



Twórcy wynalazku: Julian Mirek, Mieczysław Adamus

**Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kraków (Polska)**

Sposób wytwarzania pochodnych 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1, benzotiazyno-4,1-cykloheksanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu o wzorze strukturalnym przedstawionym na rysunku(I) w którym R oznacza resztę pirydynową.

W literaturze nie są opisane tego typu pochodne, nie jest także opisany sposób ich otrzymywania. Stwierdzono, że pochodne 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu (I) posiadają właściwości lecznicze. Działają na układ nerwowy, wykazują efekt uspakajający oraz przeciwbólowy. Związki te działają także przeciwwzapalnie.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze (I) otrzymuje się przez działanie na 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksan chlorkami lub chlorowodorkami chlorków kwasów pirydynokarboksylowych, w obecności bezwodnej trójetyloaminy lub pirydyny w środowisku bezwodnego benzenu.

Przykład I. Do kolby pojemności 1000 ml ładuje się 23,64 g 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno 4,1-cykloheksanu i 500 ml bezwodnego benzenu. Zawartość kolby ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w refluksie przez 30 minut. Następnie dodaje się 16 g bezwodnej trójetyloaminy i wkrapla uprzednio przygotowany roztwór benzenowy chlorku kwasu izonikotynowego, 14,16 g chlorku kwasu izonikotynowego w 100 ml bezwodnego benzenu. Po wdozowaniu całości roztworu benzenowego chlorku kwasu izonikotynowego zawartość kolby ogrzewa się jeszcze w refluksie przez 2,5 godziny. Po tym czasie zawartość kolby sączy się na gorąco na nuczy próżniowej. Osad chlorowodorku trójetyloaminy odrzuca się, a przesącz poddaje zagęszczeniu do 1/2 objętości, schładza i sączy. Wydzielony osad suszy się i następnie maceruje wodą po czym sączy się i suszy. Otrzymuje się 27,8 g 2-(4'-pirydoilamino)5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu który następnie krystalizuje się z alkoholu etylowego. Temperatura topnienia czystego związku wynosi 173–175°C.

Przykład II. 20 g 2-(4'-pirydyloamino)5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego benzenu, i roztwór traktuje 2 n roztworem gazowego chlorowodoru, w bezwodnym alkoholu etylowym, do uzyskania pH = 2. Następnie roztwór chłodzi się, osad sączy i po przemyciu benzenem suszy. Uzyskuje się 18,75 g chlorowodorku 2-(4'-pirydoilamino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu, który krystalizuje się z roztworu w alkoholu etylowym po

zadaniu acetonem. Temperatura topnienia otrzymanego chlorowodorku 2-(4'-pirydoiloamino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu wynosi 234–235°C.

Przykład III. Do kolby 750 ml wsypuje się 12,3 g kwasu nikotynowego i dozuje 83,3 g świeżo destylowanego chlorku tionylu. Zawartość kolby ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tej temperaturze przy ciągłym mieszaniu przez 15–20 minut. Następnie wyłącza się ogrzewanie i miesza przez godzinę, po czym oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu. Pozostałość w kolbie zadaje się bezwodnym benzenem i odparowuje do sucha. Po powtórzeniu tej czynności dwukrotnie, dodaje się 200 ml bezwodnego benzenu oraz roztwór 23,5 g 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu i 20 ml trójetyloaminy w 300 ml bezwodnego benzenu. Zawartość kolby miesza się i ogrzewa w refluksie przez 2,5 godziny. Po tym czasie zawartość sący się na gorąco od chlorowodorku trójetyloaminy. Przesącz benzenowy oziębia się i wydzielony osad sący. Po przemyciu benzenem i wysuszeniu otrzymuje się 27,5 g 2-(3'-pirydoiloamino)-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu, który krystalizuje się z alkoholu etylowego. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 181–182°C.

Przykład IV. Do kolby 250 ml ładuje się 22 g 2-(3-pirydoiloamino)-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu otrzymanego według przykładu III i wlewa 100 ml chloroformu. Po rozpuszczeniu zawartość kolby zadaje się 2 n roztworem gazowego chloroformu do uzyskania pH = 2. Po godzinie zawartość kolby przenosi się do zestawu destylacyjnego i odpędza chloroform. Otrzymany osad zadaje się alkoholem etylowym i po przesączeniu z węglem aktywnym i zagęszczeniu dodaje się acetonu. Po schłodzeniu wytrąca się osad który po przemyciu i wysuszeniu jest czystym chlorowodorkiem 2-(3'-pirydoiloamino)-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu o temperaturze topnienia 204–206°C, w ilości 19 g.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksanu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza resztę pirydynową wykazujących działanie lecznicze, znamienny tym, że na 2-amino-5,6,7,8-czterohydrospiro-(4H)-3,1-benzotiazyno-4,1-cykloheksan działa się chlorkami lub chlorowodorkami chlorków kwasów pirydynokarboksylowych w obecności bezwodnej trójetyloaminy lub pirydyny w środowisku bezwodnego benzenu.

