

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60085

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.VI.1966 (P 114 882)

Pierwszeństwo: 03.VI.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 10.VI.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d 93/08

UKD

Współtwórcy wynalazku: Heinz Kuch, Günter Seidl, Irmgard Hoffmann

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst AG vormals Meister Lucius und Brüning, Frankfurt n/Menem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylový, cykloalkenylový, arylový, aralkilowy lub niższą grupę dwuakiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwuakiloaminowa może tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki albo przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzylową, a R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, grupy metoksyłowe, trójfluorometyłowe lub nitrowe, oraz ich sole z nieszkodliwymi pod względem fizjologicznym kwasami. Związki o wzorze 1 oznaczają się wartościowymi właściwościami farmakologicznymi, wykazują zarówno działanie depresyjne jak i działanie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy, ponadto działają uspakajająco, wzmagają działanie noradrenaliny, wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe przy wyjątkowo małej toksyczności.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu lub grupę hydroksylową, merkaptó, alkoksylową, alkilotio, lub alkanoiloksylową, a R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, z tiomocznikiem o wzorze ogólnym 3, w którym R ma podane powyżej znaczenie, przy czym obie grupy R mogą być jednakowe lub różne, lub z izotiocyanianem o wzorze ogólnym

2

nym $R-N=C=S$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, względnie z związkami tworzącymi izotiocyaniany takimi jak tiouretany lub estry kwasu dwutiokarbaminowego ewentualnie z dodatkami kwasów i/lub substancji odszczepiających wodę.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez reakcję związku o wzorze ogólnym 4, w którym X, R, R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, względnie odpowiednich pochodnych funkcyjnych tych moczników, to znaczy związków, które zamiast ugrupowania mocznikowego zawierają ugrupowanie, z których może powstawać ugrupowanie mocznikowe jak np. grupa karbodwuimidowa lub ugrupowanie amidyny kwasu chloromrówkowego, z siarkowodorem względnie z siarczkami nieorganicznymi lub związkami odszczepiającymi wodę, ewentualnie z dodatkami kwasów.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza atom chloru lub bromu lub grupę aminową, merkaptó lub alkilotio, z aminą o wzorze ogólnym R_4-NH_2 , w którym R_4 ma takie samo znaczenie jak R z wyjątkiem atomu wodoru, lub z solami tej aminy, albo przez reakcję związku o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza grupę aminową, ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu o wzorze ogólnym R_4-OH , w którym R_4 ma podane powyżej znaczenie

nie. Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się następnie w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Jako związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, stosuje się korzystnie 2-aminobenzhydrole takie jak: 2-aminobenzhydrol, 2-amino-fluorobenzhydrole, 2-amino-chlorobenzhydrole, a zwłaszcza 2-amino-5-chlorobenzhydrol, 2-amino-bromobenzhydrole, 2-amino-metoksybenzhydrole, 2-amino-trójfluorometylobenzhydrole, 2-amino-nitrobenzhydrole, a zwłaszcza 2-amino-5-nitrobenzhydrol, 2-amino-metoksychlorobenzhydrole, 2-amino-nitro-bromobenzhydrole, 2-aminotrójfluorometylo-nitrobenzhydrole, 2-amino-trójfluorometylo-chlorobenzhydrole, przy czym podstawniki wymienione po „2-amino-” mogą się znajdować w położeniach 3-, 4-, 5- lub 6- jednego z pierścieni i/lub 2'-, 3'- lub 4'- drugiego pierścienia benzenowego. Ponadto stosuje się odpowiadające wymienionym powyżej benzhydrolom niższe etery O-alkilowe, jak eter metylowy 2-aminobenzhydrolu i eter etylowy 2-aminobenzhydrolu, lub odpowiednie estry z niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi, na przykład octany lub propioniany wymienionych benzhydrolu. Stosuje się również chlorowcopochodne jak 2-aminofenilo-fenylchlorometan względnie 2-aminofenilo-fenylbromometan, jak również związki podstawione w grupach fenylowych, odpowiednie merkaptany i niższe tioetery alkilowe, jak merkaptan 2-aminofenylfenylometylowy oraz sole wymienionych związków zasadowych z mocnymi kwasami, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy oraz kwas benzenosulfonowy i toluenosulfonowy.

Wymienione benzhydrole wytwarza się w znany sposób przez redukcję odpowiednich benzofenonów (J. Org. Chem. 27, 1929–1930/1962).

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3 stosuje się tiomocznik i jego N-podstawione i N,N'-dwupodstawione pochodne, jak N-metylotiomocznik, N-etylotiomocznik, N-propylotiomocznik, N-izopropyliotiomocznik, N-butyliotiomocznik, N-izobutyliotiomocznik, N-heksyliotiomocznik, N-cykloheksyliotiomocznik, N-alliliotiomocznik, N-cykloheksenyliotiomocznik, N-fenyliotiomocznik, N-benzyliotiomocznik, N-(dwuetyloaminometylo)-tiomocznik, N-(dwuetyloaminopropylo)-tiomocznik, N,N'-dwumetyliotiomocznik, N,N'-dwuetyliotiomocznik.

Jako substancje wyjściowe o wzorze $R-N=C=S$ stosuje się izotiocyaniany, jak izotiocyanian metylu, izotiocyanian etylu, izotiocyanian propylu, izotiocyanian izopropylu, izotiocyanian butylu, izotiocyanian izobutylu, izotiocyanian heksylu, izotiocyanian cykloheksylu, izotiocyanian allylu, izotiocyanian cyklopentenylu, izotiocyanian fenylu, izotiocyanian benzylu, izotiocyanian dwuetyloaminoetylowy, izotiocyanian piperidynoetylowy, izotiocyanian morfolinoetylowy, izotiocyanian N-metylopiperazynoetylowy, izotiocyanian dwuetyloaminopropylo, izotiocyanian piroolidynopropylo, izotiocyanian tiomorfolinopropylo i izotiocyanin N-benzylpiperazynopropylo.

Reakcję związku o wzorze ogólnym 2, ze związkiem o wzorze ogólnym 3 lub $R-N=C=S$ prowadzi się w temperaturze 20–250°C, korzystnie 80°C–180°C, w obecności kwasów nieorganicznych lub organicznych, na przykład kwasów chlorowcowo-

rowych, jak kwas solny, kwas bromowodorowy i kwas jodowodorowy, a także kwasu siarkowego, kwasu fosforowego, niższych alifatycznych kwasów karboksylowych, jak kwas mrówkowy i octowy, chlorowcowokwasów karboksylowych, jak kwas chlorooctowy i kwas trójfluorooctowy, jak również kwasu benzenosulfonowego i toluenosulfonowego lub ich mieszanin. Reakcję prowadzi się także w obecności substancji odszczepiających wodę, takich jak halogenki nieorganicznych kwasów i bezwodników kwasowych, jak trójchlorek fosforu, trójbromek fosforu, pięciochlorek fosforu, chlorek tionylu lub pięciotlenek fosforu, a także chlorek cynku lub fluorek boru.

Reakcję prowadzi się ewentualnie w środowisku rozpuszczalników lub rozcieńczalników takich jak woda, niższe alkohole, jak metanol, etanol i izopropanol, etery, jak eter etylowy, czterowodorofuran i dioksan, glikol etylenowy, eter jednometylowy glikolu etylenowego, eter etylowy glikolu etylenowego, glikol dwuetylenowy i glikol trójetylenowy, a także węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen i ksylen lub chlorowane węglowodory, jak chlorobenzen, chloroform, trójchloroetylen lub czterochloroetan.

Reakcję tę korzystnie prowadzi się również w stopie.

Reakcję prowadzi się w czasie od 30 minut do 30 godzin, po czym produkty reakcji o wzorze ogólnym 1 wydziela się w znany sposób.

Jeżeli reakcję wyżej wymienionych aminobenzhydrolu o wzorze ogólnym 2 względnie ich eterów i estrów lub odpowiednich merkaptanów i tioeterów z izotiocyanianami o wzorze ogólnym $R-N=C=S$ prowadzi się w nieobecności kwasów lub substancji odszczepiających wodę, to uzyskane jako produkty pośrednie tiomoczniki, przeprowadza się następnie w związki o wzorze 1 przez ogrzewanie z kwasami lub substancjami odszczepiającymi wodę.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 4 uzyskuje się na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę alkoksylową, alkanoliloksylową lub alkilotio, z izocyjanianami o wzorze ogólnym $R-N=C=O$, w którym R ma podane powyżej znaczenie. Poza tym związki o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza grupę wodorotlenową, uzyskuje się na przykład przez obudowę odpowiednio podstawionych pochodnych o-karboksybenzofenonów według Hoffmana lub Curtiusa i reakcję utworzonych w ten sposób o-izocyjanianobenzofenonów z aminami o wzorze ogólnym R_4-NH_2 i następną redukcję.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 4 z siarkowodorem lub siarczkami nieorganicznymi, jak siarczki metali alkalicznych, lub z pięciosiarczkiem fosforu lub z ich mieszaninami prowadzi się w temperaturze 50°C–200°C, korzystnie 80°C–160°C, ewentualnie z dodatkiem kwasu lub z zastosowaniem rozpuszczalnika organicznego, na przykład węglowodoru aromatycznego, jak benzen, toluen lub ksylen lub alifatycznego albo aromatycznego węglowodoru chlorowanego, jak czterochlorek węgla, czterochloetan lub chlorobenzen. W zależności od temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, jak również od pożądanej temperatury reak-

cji, zwłaszcza przy zastosowaniu siarkowodoru, reakcją należy prowadzić ewentualnie pod ciśnieniem.

Reakcję prowadzi się również z zastosowaniem związków odszczepiających wodę, jak halogenki i bezwodniki kwasów nieorganicznych.

Stosowane jako związki wyjściowe związki o wzorze ogólnym 5, wytwarza się na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z tiomocznikiem. Uzyskuje się przy tym związki o wzorze ogólnym 4, w którym R_3 oznacza grupę aminową. Jeżeli związki o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową, merkaptto lub alkanoloalksyłową poddaje się reakcji z dwusiarczkiem węgla lub z ksantogenianami metali alkalicznych w obecności zasad, jak wodorotlenki metali alkalicznych (J. Pharm. Soc. Japan 57, 54 (1937), Chem. Zentralblatt 1937 II, 2840), to otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 oznacza grupę merkaptto. Uzyskane merkaptany ewentualnie alkiluje się otrzymując związki o wzorze 5, w którym R_3 oznacza grupę alkilolio. Związki o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 oznacza atom chloru lub bromu, uzyskuje się na przykład przez reakcję halogenków aminobenzhydriowych o wzorze ogólnym 2 ($X = Cl, Br$) z tiofosgenem lub ze związków o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 oznacza grupę aminową, przez reakcję Sandmeyera (Helv. Chim. Acta 32, 63–68/1949).

Reakcję związku o wzorze 5 z aminą o wzorze R_4-NH_2 prowadzi się w temperaturze $20^\circ C-250^\circ C$, korzystnie $80^\circ C-200^\circ C$, w czasie od 15 minut do 24 godzin, przy czym dobór warunków reakcji jest uzależniony od reaktywności stosowanego związku o wzorze ogólnym 5. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Jako rozpuszczalniki stosuje się węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen i ksyleny, alifatyczne i aromatyczne węglowodory chlorowane, jak chloroform, czterochloroetan i chlorobenzen, następnie etery, jak czterowodorofuran, dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego i eter dwuetylowy glikolu dwuetylenowego; poza tym można stosować jako rozpuszczalnik nadmiar wprowadzanej aminy. W zależności od temperatury wrzenia stosowanej aminy i od rozpuszczalnika, jak również od temperatury reakcji należy ewentualnie prowadzić reakcję w zamkniętej aparaturze.

W reakcji związku o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 oznacza grupę aminową, ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu o wzorze ogólnym R_4-CH stosuje się jako pochodne alkoholi zwłaszcza ich halogenki, jak chlorki, bromki i jodki, oraz siarczany, węglany i alkilosulfoniany oraz arylosulfoniany, na przykład jodek metylowy, siarczan dwumetylowy, jodek etylowy, bromek benzylowy, bromek alilowy, chlorek dwuetyloaminoetylowy, chlorek piperydynopropylowy, węglan bis-(dwuetyloaminoetylowy) i toluenosulfonian etylowy. Alkilowanie prowadzi się w znany sposób w obecności zasadowych środków kondensujących, jak węglany i wodorotlenki metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych oraz amidy i wodorotlenki metali alkalicznych i ziem alkalicznych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku przeprowadza się ewentualnie w sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Jako kwasy nie-

organiczne stosuje się na przykład kwasy chlorowcowodorowe, jak kwas solny i bromowodorowy, jak również kwas siarkowy, fosforowy i amidosulfonowy. Jako kwasy organiczne stosuje się na przykład kwas octowy, propionowy, mlekowy, glikolowy, glikonowy, fumarowy, maleinowy, szczawiowy, bursztynowy, winowy, benzoowy, salicylowy, cytrynowy, acetylowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenodwuaminoczeroctowy, embonowy, naftalenodwusulfonowy lub toluenodwusulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku pod względem działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy są przy niewielkiej toksyczności lepsze od substancji porównawczej — 4-tlenku 7-chloro-2-metyloamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepiny. Wykazują one poza tym silniejsze niż wymieniony związek działanie synergetyczne z apomorfina na ośrodkowy układ nerwowy. Ponieważ nie wykazują one działania antagonistycznego w stosunku do drgawek spowodowanych 1,5-pięciometylenotetrazolem i nie wzmagają działania środków powodujących narkozę, mają one dodatkowe działanie tymoleptyczne.

Działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy sprawdzono przez zbadanie samorzutnej i sztucznie wywołanej ruchliwości na myszach oraz za pomocą testu na senność (Nieschulz O. i in.: Arzneimittelforsch. 6, 651/1956), a wpływ na drgawki i wzmaganie działania środków powodujących narkozę w znany sposób. Synergetyczne działanie z apomorfina na ośrodkowy układ nerwowy zbadano według: Ther. L. i in.: Arch. Int. Pharmacodyn. 138, 302/1962).

Wpływ wzmagający działanie noradrenaliny badano przez pomiar ciśnienia krwi kotów.

Przykład I. 2-amino-4-fenyl-4H-3,1-benzotiazyna.

39,8 g 2-aminobenzhydrolu i 15,2 g tiomocznika ogrzewa się do wrzenia w 100 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego w ciągu 1 1/2 godziny mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu alkaliczuje się mieszaninę reakcyjną rozcieńczonym ługiem sodowym i ekstrahuje wielokrotnie eterem. Przemyty wodą i wysuszony nad siarczanem sodowym roztwór eterowy odparowuje się, a stałą pozostałość przekształca się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Uzyskuje się w ten sposób 40,8 g (85% wydajności teoretycznej) 2-amino-4-fenyl-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia $148-149^\circ C$.

Przykład II. 2-metyloamino-4-fenyl-4H-3,1-benzotiazyna.

30 g 2-aminobenzhydrolu rozpuszcza się w 450 ml eteru i ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 11 g olejku metylogorczyznego (izotiocyanian metylu). Następnie odparowuje się eter, a pozostałość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z 10 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, alkaliczuje rozcieńczonym ługiem sodowym i ekstrahuje wielokrotnie benzenem. Z przemytego wodą i wysuszonego nad siarczanem sodowym roztworu benzenowego uzyskuje się po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią 2-metyloamino-4-fenyl-4H-3,1-benzotiazynę w postaci żółtawego oleju, który się szybko zestala z utworze-

niem kryształów. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego uzyskuje się 29,5 g (78% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 99–100°C.

Przykład III. 3-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

46,7 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu i 15,2 g tiomocznika ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w 100 ml 49%-owego kwasu bromowodorowego. Po początkowym rozpuszczeniu się zaczyna się wkrótce wydzielać bromowodork 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci krystalicznego osadu, który po ochłodzeniu oddziela się przez odsączenie, przemywa acetonem i przekrystalizowuje z etanolu. Uzyskuje się w ten sposób 60,2 g (84% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 277–278°C (z rozkładem).

Do otrzymywania wolnej zasady nie trzeba wydzielać wymienionego powyżej bromowodoru. Rozcieńcza się w tym przypadku mieszaninę reakcyjną wystarczającą do rozpuszczenia soli ilością wody i alkalizuje rozcieńczonym ługiem sodowym. Po odsączeniu osadu i przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego lub z etanolu uzyskuje się 48,5 g (88% wydajności teoretycznej) 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 170–171°C.

Przykład IV. 2-amino-4-fenyl-6-bromo-4H-3,1-benzotiazyna.

Przez reakcję 27,8 g 5-bromo-2-aminobenzhydrolu z 7,6 g tiomocznika w 50 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego analogicznie do przykładu III uzyskuje się 26 g (81% wydajności teoretycznej) 2-amino-4-fenyl-6-bromo-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 198–199°C.

Przykład V. 2-metyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

a) Do roztworu 46,7 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu w 500 ml eteru dodaje się 18,3 g izotiocyanianu metylu i pozostawia na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się pod próżnią około 2/3 rozpuszczalnika i wydziela krystaliczny osad przez odsączenie. Uzyskuje się w ten sposób 50,5 g (83% wydajności teoretycznej) czystego N-metylo-N'-[4-chloro-2-(α -hydroksybenzyl)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 164–165°C.

b) 30,6 g tiomocznika uzyskanego według a) ogrzewa się do wrzenia mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w 100 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną alkalizuje się rozcieńczonym ługiem sodowym i ekstrahuje wielokrotnie octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią pozostaje żółtawy olej, który po pewnym czasie zestala się z utworzeniem kryształów. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego uzyskuje się 25,6 g (89% wydajności teoretycznej) 2-metyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 109,5–110,5°C.

c) 23,4 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu i 7,3 g izotiocyanianu metylu ogrzewa się do wrzenia mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin w 50 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Na-

stępnie przerabia się dalej mieszaninę reakcyjną, jak opisano w punkcie b) i chromatografuje się uzyskany produkt reakcji w celu oczyszczenia na zasadowym tlenku glinu o aktywności III z zastosowaniem benzenu jako środka eluującego. Uzyskana w ten sposób 2-metyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna topi się w temperaturze 109,5–110,5°C i jest identyczna ze związkiem opisanym w punkcie b). Wydajność wynosi 20,7 g (72% teoretycznej).

Przykład VI. 2-etyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

a) 35 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu ogrzewa się w ciągu 5 minut na łaźni parowej razem z 26 g izotiocyanianu etylu, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Uzyskaną gęstą krystaliczną zawiesinę wygotowuje się z 75 ml benzenu celem usunięcia nadmiaru izotiocyanianu. Uzyskuje się w ten sposób 43 g (89% wydajności teoretycznej), N-etylo-N'-[4-chloro-2-(α -hydroksybenzyl)]-fenylotiomocznika w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 147–148°C, nie ulegającej zmianie po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego.

b) 32 g tiomocznika uzyskanego według punktu a) ogrzewa się z kwasem bromowodorowym, jak opisano w przykładzie V b), przy czym uzyskuje się 25,6 g (85% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 118–120°C.

c) Analogicznie do przykładu V c) uzyskuje się 20,5 g (68,4% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 118–120°C przez reakcję 23,4 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu z 9,0 g izotiocyanianu etylu.

Przykład VII. 2-benzyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

13,7 g 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny w 25 ml benzyloaminy. Po ochłodzeniu rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną eterem naftowym, przy czym wydziela się 2-benzyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna, początkowo w postaci oleju. Po oczyszczeniu chromatograficznym na zasadowym tlenku glinu o aktywności III z zastosowaniem mieszaniny benzenu i eteru naftowego jako środka eluującego uzyskuje się 12,7 g (70% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 107–109°C.

Przykład VIII. 2-fenylamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

a) Przez reakcję 23,4 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu z 13,5 g izotiocyanianu fenylu przeprowadzoną analogicznie do przykładu V c) uzyskuje się 26,5 g (76% wydajności teoretycznej) 2-fenylamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 148–150°C po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego.

b) 5,5 g 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny wytworzonej według przykładu III ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin w 15 ml aniliny. Następnie oddestylowuje się pod próżnią większą część nadmiaru aniliny, a oleistą pozostałość oczyszcza się na drodze chro-

matograficznej na tlenku glinu, jak opisano w przykładzie VII. Uzyskuje się w ten sposób 5,0 g (72% wydajności teoretycznej) 2-fenylamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny o temperaturze topnienia 148–150°C, identycznej ze związkiem opisanym w wariancie a).

Przykład IX. 2-(2'-dwuetyloaminoetylo-)-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

35 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu i 25 g izotiocyanianu dwuetyloaminoetylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 2 godzin w 100 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną alkaliczuje się chłodząc przez dodanie rozcieńczonego roztworu sodowego i ekstrahuje benzenem. Produkt pozostający w postaci oleju po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszcza się na drodze chromatograficznej na zasadowym tlenku glinu o aktywności III przy zastosowaniu benzenu jako środka eluującego i uzyskuje się w ten sposób 44 g (79% wydajności teoretycznej) 2-(2'-dwuetyloaminoetylo-)-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci jasnożółtego oleju. Temperatura topnienia szczawianu wynosi 150–152°C.

Przykład X. 2-(3'-dwuetyloaminopropyl-)-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna.

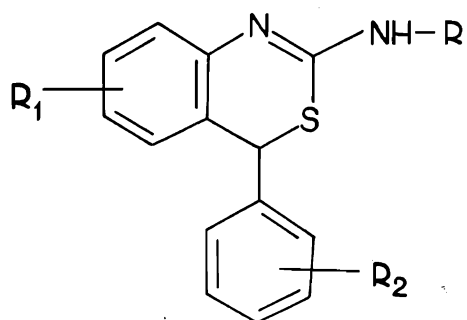
a) 11,7 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu i 9,5 g 3-dwuetyloamino-propylotiomocznika ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny w 30 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Po zwykłej przeróbce uzyskuje się 13,0 g (67% wydajności teoretycznej) 2-(3'-dwuetyloaminopropyl-)-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci oleju; szczawian topi się w temperaturze 160–162°C.

b) Ten sam związek uzyskuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX z 23,4 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu i 17,0 g izotiocyanianu 3-dwuetyloaminopropylowego; wydajność wynosi 73% teoretycznej. Szczawian topi się w temperaturze 160–162°C.

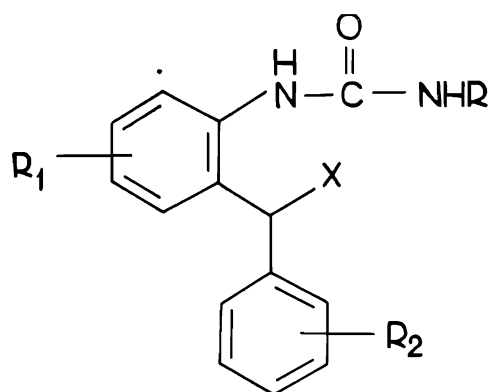
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 4H-3,1-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza

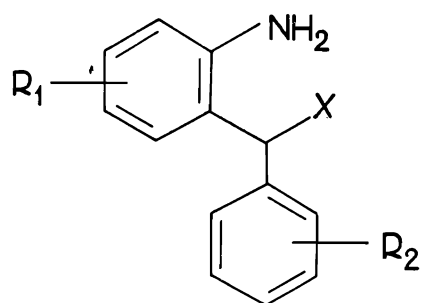
atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyowy, cykloalkenyowy, aryłowy, aryloalkilowy lub niższą grupę dwualkiloaminalkilową przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki albo przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzylową, a R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, grupy metoksyłowe, trójfluorometyłowe lub nitrowe, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu lub grupę hydroksylową, merkaptto, alkoksylową, alkilotio lub alkanoloalksylową, a R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, poddaje się reakcji z tiomocznikiem o wzorze ogólnym 3, w którym R ma podane powyżej znaczenie, przy czym obie grupy R mogą być jednakowe lub różne, lub z izotiocyanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=S$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, względnie z związkami tworzącymi izotiocyaniany, takimi jak tiouretany lub estry kwasu dwutiotiokarbaminowego, ewentualnie z dodatkiem kwasów i/lub substancji odszczepiających wodę, albo związek o wzorze 4, w którym X, R, R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, względnie odpowiednie pochodne funkcyjne tych moczników takie jak karbodiimidy lub amidyny kwasu chloromrówkowego, poddaje się reakcji z siarkowodorem względnie z siarczkami nieorganicznymi względnie z substancjami odszczepiającymi wodę, ewentualnie z dodatkiem kwasów, albo związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza atom chloru lub bromu lub grupę aminową, merkaptto lub alkilotio, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym R_4-NH_2 , w którym R_4 ma takie samo znaczenie jak R z wyjątkiem atomu wodoru, lub z solami tej aminy, albo związek o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza grupę aminową, poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu o wzorze ogólnym R_4-CH , w którym R_4 ma podane powyżej znaczenie, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.



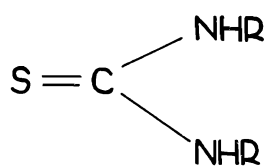
WZÓR 1



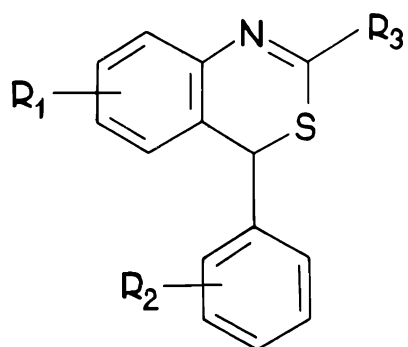
WZÓR 4



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 5