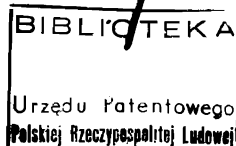


COYOL 65/16



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47294

Kl. 12 q, 26
Kl. internat. C 07 dSandoz A.G.
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tioksantenu

Patent trwa od dnia 28 kwietnia 1961 r.

Pierwszeństwo: 29 kwietnia 1960 r. dla zastrz. 2

21 lipca 1960 r. dla zastrz. 3 i 4 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową i ich soli addycyjnych z kwasami.

W sposobie według wynalazku otrzymuje się te nowe związki przez działanie substancjami odciągającymi wodę na pochodną tioksantenolu o ogólnym wzorze 2, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a otrzymane związki przeprowadza ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

Substancje wyjściowe o wzorze 2 są substancjami nowymi. Wytwarza się je przez reakcję tioksantonu ze związkiem metalo-organicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, Me oznacza metal dwuwartościowy, korzystnie magnez, a Hal — chlor, brom lub jod. Produkt reakcji hydrolizuje się, a otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

Proces prowadzi się w ten sposób, że pochodną tioksantenolu o wzorze 2 poddaje się reakcji przy podwyższonej temperaturze z substancjami odciągającymi wodę, takimi jak tlenochlorek fosforu i po ewentualnym usunięciu w próżni nadmiaru środka odwadniającego, wylewa się produkt reakcji na lód, alkalizuje za pomocą wodorotlenku alkaliów i ekstrahuje pochodną tioksantenu rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystnie chloroformem. Po usunięciu rozpuszczalnika wydziela się produkt końcowy za pomocą znanych metod i ewentualnie przeprowadza go w sole addycyjne z kwasami.

Odszczerpienie wody z pochodnej tioksantenolu-(9) można prowadzić korzystnie za pomocą stężonego kwasu solnego w temperaturze pokojowej.

Pochodne tioksantenu wytworzone sposobem według wynalazku są w temperaturze pokojo-

wej substancjami krystalicznymi. Są to połączenia zasadowe, które tworzą trwałe sole, krystalizujące w temperaturze pokojowej.

Nieznane do tej pory pochodne tioksantenu wytworzone sposobem według wynalazku nadają się doskonale na skutek ich własności farmakodynamicznych jako środki lecznicze. Działają one wzmagająco na narkozę, adrenolitycznie i uspakajająco. Ponadto działają one hamująco na histaminę i wykazują właściwości antypiretyczne i hypotermiczne.

Używane jako substancje wyjściowe pochodne tioksantenolu o wzorze 2 są związkami nowymi i otrzymuje się je na przykład w następujący sposób:

Nad aktywowane opilki magnezu wprowadza się warstwę bezwodnego, łańcuchowego lub cyklicznego eteru np. czterohydrofuranu i wkrapla N-metylo-4-chloropiperydynę lub N-izopropyl-4-chloropiperydynę.

Aktywowanie magnezu przeprowadza się znanymi sposobami, np. jodem, bromem lub $HgCl_2$. Zamiast czystego magnezu można stosować również stop magnezu z miedzią (według Gilmana).

Tak przygotowany roztwór Grignarda zadaje się tioksantonom, a mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu kilku godzin. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje roztwór wodny chlorku amonowego do kompleksu metalo-organicznego. Pochodną tioksantenolu-(9) wydziela się i oczyszcza znanymi metodami i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasami.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają wynalazek, nie ograniczając w jakiegokolwiek mierze zakresu wynalazku, podane są wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I. 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tioksanten.

a) 9-(N-metylopiperydylo-4')-tioksantenol-(9).

Celem wytworzenia substancji wyjściowej tioksantonu-(9) (temperatura topnienia 207°) kondensuje się kwas o-chlorobenzoesowy z tiofenolem, a produkt reakcji cyklizuje się za pomocą chlorku tionylu i chlorku glinu.

W dobrze wysuszonej aparaturze na 8,77 g opilków magnezowych wprowadza się warstwę czterohydrofuranu i dodaje kryształek jodu i kilka kropel bromku etylu. Następnie wkrapla się 48 g N-metylo-4-chloropiperydyny w ten sposób, że reakcja biegnie bez przerwy. Po zakończeniu dodawania wyżej wymienionych rea-

gentów ogrzewa się mieszaninę reakcyjną 10 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym magnez przereagowuje prawie całkowicie. Po przyłączeniu aparatury ekstrakcyjnej dodaje się 16,4 g tioksantonu i ogrzewa następnie 20 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik usuwa się pod próżnią, a uzyskane połączenie organiczne magnezu zadaje roztworem chlorku amonowego, przy czym wytrąca się 9-(N-metylopiperydylo-4')-tioksantenol-(9). Związek ten krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia 187,5—188,5°.

Maleinian: 1,19 g otrzymanej zasady i 0,45 g kwasu maleinowego rozpuszcza się w 30 ml absolutnego etanolu. Po oziębieniu wytrąca się krystaliczny maleinian, który przekrystalizowuje się z absolutnego etanolu. Temperatura topnienia 194—195°.

b) 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tioksanten.

4,0 g 9-(N-metylopiperydylo-4')-tioksantenolu-(9) (temperatura topnienia 187,5—188,5°) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 25 ml tlenochlorku fosforu w ciągu 5 godzin. Nadmiar tlenochlorku fosforu usuwa się następnie w próżni i rozpuszcza pozostałość w 40 ml wody z lodem. Z wodnego roztworu zalkalizowanego za pomocą 20 ml stężonego ługu sodowego ekstrahuje się związek chloroformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje z ligriny 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tioksanten. Temperatura topnienia 120—120,5°.

Maleinian: 1,10 g otrzymanej zasady i 0,44 g kwasu maleinowego rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego alkoholu. Po oziębieniu roztworu wytrąca się 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tioksanten w postaci kryształów. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu uzyskuje się analitycznie czysty maleinian, o temperaturze topnienia 183—184°.

Chlorowodorek: temperatura topnienia 162—165° z wody.

Winian: temperatura topnienia 192—194° z etanolu.

Octan: temperatura topnienia 103—105° z eteru.

Przykład II. 9-(N-izopropylpiperidylideno-4')-tioksanten.

a) 9-(N-izopropylpiperidylideno-4')-tioksantenol-(9).

W dobrze osuszonej aparaturze na 3,2 g aktywowanych jodem opilków magnezu wprowadza się warstwę 10 ml czterohydrofuranu. Dodaje się kilka kropel bromku etylenu i wkrapla pod-

czas jednej godziny 22,0 g N-izopropyl-4- chloropiperydyny, rozpuszczonej w 30 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, przy czym magnez rozpuszcza się praktycznie całkowicie. Tak przygotowany roztwór Grignarda poddaje się po założeniu aparatury ekstrakcyjnej reakcji z 6,0 g tioksantonu (temperatura topnienia 207°) i następnie ogrzewa mieszaninę reakcyjną do wrzenia podczas 14 godzin.

Po usunięciu rozpuszczalnika pod próżnią zdaje się organiczny związek magnezu roztworem chlorku amonowego i ekstrahuje produkt reakcji chloroformem.

Po odparowaniu rozpuszczalnika chromatografuje się pozostałość na tlenku glinu, przy czym eluuje się chloroformem gęsty, jasnożółty olej 9-(N-izopropylpiperydylo-4')(-tioksantenolu-(9)).

b) 9-(N-izopropylpiperydylideno-4')-tioksanten.

Roztwór 9-(N-izopropylpiperydylo-4')-tioksantenolu-(9) w 10 ml chloroformu wytrząsa się trzykrotnie z 30 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym, który posiada ciemnoczerwone zabarwienie, rozcieńcza się po godzinnym odstaniu, alkalizuje węglanem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Po kilkugodzinnym odstaniu otrzymuje się, po przekrystalizowaniu z metanolu, analitycznie czysty 9-(N-izopropylpiperydylideno-4')-tioksanten o temperaturze wrzenia 109—110°.

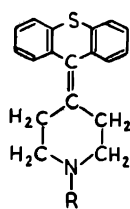
Maleinian: temperatura topnienia 190—192°.

Zastrzeżenia patentowe

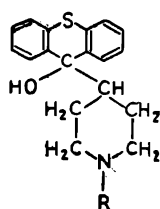
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tioksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, znamieny tym, że pochodną tioksantenolu o ogólnym wzorze 2, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, traktuje się związkami odciągającymi wodę, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się tioksantenol o wzorze 2, wytworzony przez reakcję tioksantonu ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, Me oznacza dwuwartościowy metal, a Hal oznacza chlor, brom lub jod i wytworzony produkt reakcji hydrolizuje się.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 9 - (N-izopropylpiperydylo-4')-tioksantenol-(9) traktuje się środkami odciągającymi wodę.
4. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że tioksanton poddaje się reakcji ze związkiem chlorku magnezu z N-izopropylpiperydylem-4 i otrzymany produkt reakcji poddaje hydrolizie.

Sandoz A. G.

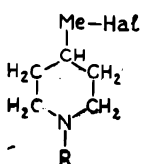
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

