



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 05.XII.1963 (P 103 169)

Pierwszeństwo: 07.XII.1962 dla zastrz. 1—4
24.VII.1963 dla zastrz. 5
16.X.1963 dla zastrz. 6
Szwajcaria

Opublikowano: 12.X.1966

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d 65/16

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jany Renz, dr Jean-Pierre Bourquin,
dr Conrad Brüscheweiler, dr Hans Winkler,
Gustav Schwarb

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiaksantenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiaksantenu i ich addycyjnych soli z kwasami o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, R_2 — atom wodoru, atom chlorowca albo grupę metoksyłową, a x oznacza liczbę 1 lub 2.

Według wynalazku otrzymuje się nowe związki o ogólnym wzorze 1 w ten sposób, że pochodną tiaksantenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się utlenieniu i ewentualnie przeprowadza uzyskane połączenia w ich addycyjne sole z kwasami.

W substancjach wyjściowych o ogólnym wzorze 2 R_1 oznacza grupę metylową, zaś R_2 atom wodoru, chlorowca, na przykład chloru lub bromu, albo grupę metoksyłową.

Stwierdzono, że jeżeli pożądaną są produkty końcowe o wzorze 1, w którym x oznacza liczbę 1, to rozpuszcza się addycyjną sól kwasową pochodnej tiaksantenu o ogólnym wzorze 2 w niższym alkoholu alifatycznym, na przykład w metanolu, etanolu lub izopropanolu i do tego roztworu wkrapla się w temperaturze 0—20°C wodny roztwór nadjodanu metalu alkalicznego, na przykład nadjodanu sodowego lub potasowego. Po kilkugodzinnej reakcji w temperaturze 0—20°C usuwa się rozpuszczalnik przez odparowanie w próżni i ekstrahuje wodą pozostałość rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, najlepiej chloroformem. Po usunięciu rozpuszczalnika wyodrębnia się produkt

2

końcowy znanymi metodami, oczyszcza go i ewentualnie przeprowadza w addycyjną sól z kwasami.

Produkty końcowe o wzorze 1, w którym x oznacza liczbę 2, otrzymuje się działając na roztwór pochodnej tiaksantenu w postaci wolnej zasady albo addycyjnej soli kwasowej w kwasie octowym lodowatym po dodaniu katalitycznej ilości mocnego kwasu mineralnego, na przykład stężonego kwasu siarkowego, nadtlenkiem wodoru w temperaturze 50—150°C. Po kilkugodzinnej reakcji w podwyższonej temperaturze zagęszcza się mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w wodzie, zadaje amoniakiem lub ługiem alkalicznym, aż do reakcji zasadowej, ekstrahuje wydzieloną zasadę rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, korzystnie chloroformem i po przemyciu wodą odparowuje rozpuszczalnik. Zasady można bezpośrednio krystalizować i albo przeprowadzić w odpowiednią sól przy użyciu kwasów organicznych lub nieorganicznych.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne tiaksantenu o wzorze 1 są zasadowymi, krystalicznymi w temperaturze pokojowej związkami, które z organicznymi i nieorganicznymi kwasami tworzą trwałe, w temperaturze pokojowej krystaliczne sole. Solami takimi są przykładowo chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fumarany, maleiniany, jabłczany, octany, winiany.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne tiaksantenu posiadają różne, terapeu-

tycznie wartościowe właściwości farmakodynamiczne. Odznaczają się one silnym i bardzo specyficznym działaniem hamującym wydzielanie histaminy, względnie antyalergicznym i hamującym wydzielanie serotoniny. Oprócz tego wykazują one działanie wzmagające narkozę, adrenolityczne, uspakajające i przeciwgorączkowe. Wszystkie te wymienione działania wykazuje szczególnie 10-tlenek 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu i 10-tlenek 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu. Nowe związki mogą więc znaleźć zastosowanie w terapii jako antihistaminica i antiallergica, na przykład w przypadku Rhinitis allergica, Asthma bronchiale albo Status asthmaticus. Nowe związki mogą jednak także znaleźć zastosowanie w leczeniu schorzeń psychicznych jako sedativa i neuroleptica.

W następujących przykładach, które objaśniają wykonanie sposobu według wynalazku, nie ograniczają jednak zakresu wynalazku, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury te są skorygowane.

Przykład I. 10-tlenek 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu.

Do roztworu 50,0 g 1,5-wodzianu chlorowodoru 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu (temperatura topnienia 162—165° z wody) w 500 ml metanolu wkrapla się podczas mieszania przy temperaturze +5° w ciągu 45 minut roztwór 31,4 g nadjodanu sodowego w 350 ml wody. Dla całkowitego przeprowadzenia reakcji miesza się mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze 5° i następnie 15 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w częściowej próżni aż do całkowitego oddestylowania metanolu. Potem zagęszczony roztwór zadaje się 75 ml 3 n amoniaku do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i ekstrahuje wydzieloną zasadę przy pomocy 250 ml chloroformu. Po przemyciu warstwy chloroformowej przy użyciu 100 ml wody i osuszeniu węglanem potasowym roztwór zagęszcza się. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości każdorazowo z 500 ml octanu etylu otrzymuje się czysty 10-tlenek 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 218—220°.

Przykład II. 10-tlenek 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu.

Do roztworu 10,0 g 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu (temperatura topnienia 141—143° z acetonu) w 2,63 g stężonego kwasu solnego i 200 ml metanolu wkrapla się podczas mieszania przy temperaturze +5° w ciągu 45 minut roztwór 6,85 g nadjodanu sodowego w 75 ml wody. Dla całkowitego przeprowadzenia reakcji miesza się mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze +5° i następnie 15 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w częściowej próżni aż do całkowitego oddestylowania metanolu. Zagęszczony roztwór zadaje się 25 ml 3 n amoniaku do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i ekstrahuje wydzieloną zasadę przy pomocy 100 ml chloroformu. Po przemyciu warstwy chloroformowej 30 ml wody i osuszeniu węglanem potasowym roztwór zagęszcza się. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości każdorazowo z 500 ml octanu etylu otrzymuje się czysty 10-tlenek 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 174—176°.

zowo z 200 ml octanu etylu otrzymuje się czysty 10-tlenek 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 174—176°.

Przykład III. 10-dwutlenek 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu.

Do ogrzanej do temperatury 60° mieszaniny 50,0 g 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu (temperatura topnienia 120—120,5° z ligroiny), 500 ml kwasu octowego lodowatego i 20 ml stężonego kwasu siarkowego wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 43,5 ml nadtlenu wodoru (40 procentowego) i 50 ml kwasu octowego lodowatego i miesza całość w ciągu dalszych 17 godzin w temperaturze 60°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w próżni, pozostałość rozpuszcza w 500 ml wody, roztwór zadaje stężonym amoniakiem do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i ekstrahuje wydzieloną zasadę przy pomocy 400 ml chloroformu. Po przemyciu roztworu chloroformowego 100 ml wody i osuszeniu węglanem potasowym zagęszcza się roztwór. Po trzykrotnej krystalizacji z etanolu otrzymuje się czysty 10-dwutlenek 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o nieziennej temperaturze topnienia 247—249°.

Przykład IV. 10-tlenek 3-metoksy-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu.

Do roztworu 16,0 g 3-metoksy-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu (temperatura topnienia 172—174° z acetonu) w 5,27 g stężonego kwasu solnego i 600 ml metanolu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze +5° w ciągu 45 minut roztwór 11,1 g nadjodanu sodowego w 100 ml wody. Dla całkowitego przeprowadzenia reakcji miesza się mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze +5° i następnie 15 godzin w temperaturze pokojowej. Potem zagęszcza się mieszaninę reakcyjną w częściowej próżni aż do całkowitego oddestylowania metanolu. Zagęszczony roztwór zadaje się 35 ml 3 n amoniaku do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i ekstrahuje wydzieloną zasadę przy pomocy 150 ml chloroformu. Po przemyciu warstwy chloroformowej 50 ml wody i osuszeniu węglanem potasowym zagęszcza się roztwór. Po dwukrotnej krystalizacji pozostałości każdorazowo ze 120 ml absolutnego etanolu otrzymuje się czysty 10-tlenek 3-metoksy-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 181—183°.

Przykład V. 10-tlenek 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu.

Do roztworu 6,85 g 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu. (Temperatura topnienia 145—147° z octanu etylu) w 1,95 g stężonego kwasu solnego i 150 ml metanolu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze +5° w ciągu 45 minut roztwór 4,13 g nadjodanu sodowego w 40 ml wody. Dla całkowitego przeprowadzenia reakcji miesza się mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze +5° i następnie 15 godzin w temperaturze pokojowej. Potem zagęszcza się mieszaninę reakcyjną w częściowej próżni aż do całkowitego odparowania metanolu. Zagęszczony roztwór zadaje się 30 ml 3 n amoniaku do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i ekstrahuje wydzieloną zasadę przy pomocy 75 ml chloroformu. Po przemyciu chloroformowej warstwy 25 ml wody i osuszeniu węglanem potasowym zagęszcza się roztwór. Po dwukrotnej krystalizacji pozostałości każdorazowo ze 120 ml absolutnego etanolu otrzymuje się czysty 10-tlenek 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 181—183°.

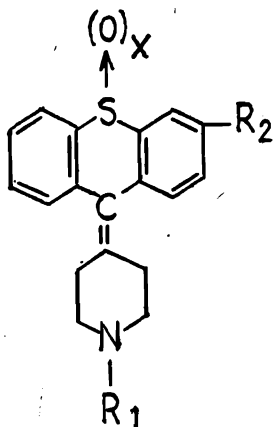
nem potasowym zagęszcza się roztwór. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości każdorazowo ze 100 ml absolutnego etanolu otrzymuje się czysty 10-tlenek 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 194—196°.

Celem otrzymania cytrynianu dodaje się gorący roztwór 4,7 g wolnej zasady w 40 ml absolutnego etanolu do roztworu 2,56 g kwasu cytrynowego w 20 ml absolutnego etanolu i dobrze chłodzi. Po przekrystalizowaniu soli z 65 ml 90 procentowego etanolu otrzymuje się czysty cytrynian 10-tlenku 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu o temperaturze topnienia 178—180° (z rozkładem).

Użyty jako materiał wyjściowy 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten otrzymuje się następująco: 3-bromotiaksanton o temperaturze topnienia 165° poddaje się reakcji Grignarda z N-metylo-4-chloropiperydyną w tetrahydrofuranie, produkt reakcji hydrolizuje się i powstały 3-bromo-9-(N-metylopiperydylo-4')-tiaksantenol-(9), (temperatura topnienia 202—204° z octanu etylu) celem odszczepienia wody ogrzewa się w temperaturze 110° w ciągu 1,5 godziny z 2,5-krotną objętością stężonego kwasu solnego. 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten topi się po przekrystalizowaniu z octanu etylu w temperaturze 145—147°.

Zastrzeżenia patentowe

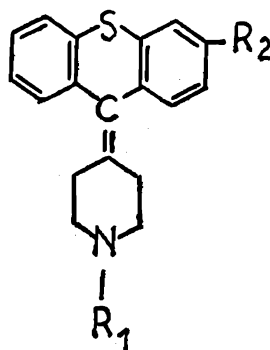
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiaksantenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, R_2 — atom wodoru,



Wzór 1

atom chlorowca albo grupę metoksyłową, zaś x oznacza liczbę 1 lub 2, **znamienny tym**, że pochodną tiaksantenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się utlenieniu i ewentualnie przeprowadza uzyskane związki w ich addycyjne sole z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten utlenia się do 10-tlenku 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu, a związek ten przeprowadza się ewentualnie w jego addycyjne sole z kwasami.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten utlenia się do 10-tlenku 3-chloro-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu, a związek ten przeprowadza się ewentualnie w jego addycyjne sole z kwasami.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten utlenia się do 10-dwutlenku 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu, a związek ten przeprowadza się ewentualnie w jego sole addycyjne z kwasami.
5. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że 3-metoksy 9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten utlenia się do 10-tlenku 3-metoksy-9-(N-metylo-piperydylideno-4')-tiaksantenu, a związek ten przeprowadza ewentualnie w jego addycyjne sole z kwasami.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksanten utlenia się do 10-tlenku 3-bromo-9-(N-metylopiperydylideno-4')-tiaksantenu, a związek ten przeprowadza się ewentualnie w jego addycyjne sole z kwasami.



Wzór 2