

cofa 93/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44425

Kl. 12 p, 4

Sandoz A.G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych podstawionych siarką pochodnych pirydobenzotiazynowych

Patent trwa od dnia 7 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 6 czerwca 1958 r. dla zastrz. 1;

14 stycznia 1959 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Stwierdzono, iż można wytwarzać nowe podstawione siarkąpirydobenzotiazyny, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową albo R_1 i R_2 razem łańcuch alkilenowy zawierający najwyżej cztery atomy węgla w prostym łańcuchu, a X i Y bezpośrednio wiązanie albo grupę metylenową, jeśli 8-metylomerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzo-tiazynę o wzorze 2, kondensuje się z chlorowcoalkiloaminą o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , X, Y posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom albo jod.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych pyridobenzotiazyny, których pierścień benzenowy jest podstawiony siarką i które przy azocie tiazynowym posiadają łańcuch alifatyczny podstawiony jedną grupą zasadową. Sposobem według wynalazku wytwarza się związki, które jako grupę zasadową za-

wierają alifatyczną trzeciorzędową grupę aminową, albo N-alkilowany przyłączony w położeniu 2 albo 3 pierścień pirolidynowy albo piperidynowy. Takie związki otrzymuje się przez kondensację 8-metylomerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzo-tiazyny z chlorowcoalkiloaminą.

Stosowaną jako materiał wyjściowy pyridobenzotiazynę o wzorze 2 otrzymuje się działaniem środków siarkujących na 2-(3-metylomerkaptoanilino)-pirydynę.

Nomenklatura i numeracja systemu pyridobenzotiazyny zastosowana jest według Pettersson'a „Ring Index“ Nowy York 1940 No 1837.

Do przeprowadzenia sposobu według wynalazku stosuje się następujące postępowanie: 8-metylomerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzo-tiazynę o wzorze 2 rozpuszcza się w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku np. benzenie, toluenie, ksylene, dwuchlorobenzenie, nitrobenzenie i w obecności alkalicznego środka

kondensującego np. wodorotlenku sodowego lub potasowego, amidku sodowego, sodu metalicznego, wodoru litowego, trzeciorzędowego butylanu sodowego, metali alkalicznych lub ich związków, jak wodorotlenków, amidków, wodoroków albo alkanolanów poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 w temperaturze pokojowej albo podwyższonej.

Reakcję można również prowadzić bez rozpuszczalników przez stopienie reagentów, przy czym można również zrezygnować z obecności środka kondensującego, jednakże obniża się przy tym wydajność.

Podczas gdy kondensacja 8-metylmerkapt-10-pirydo-[3,2-b][1,4]-benzotiazyny o wzorze 2 przebiega z chlorowcoalkilaminami, o wzorze 3, w których R_1 oznacza wodór, a R_2 niższy alkil, a X i Y bezpośrednie wiązanie w głównym kierunku, to przy stosowaniu chlorowcoalkilamin o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznacza niższy alkil, a X i Y wiązanie bezpośrednie, występują reakcje uboczne. Prawdopodobnie tworzą się pośrednie formy przejściowe o wzorze 4, z których tworzenie się trzeciorzędowej zasady może przebiegać w dwóch kierunkach, w kierunku związku o wzorze 3, albo związku o wzorze 5.

Okazało się jednak, iż w tym procesie główna ilość wprowadzanej chlorowcoalkilaminy o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższą grupę alkilową, a X i Y bezpośrednie wiązanie reaguje w kierunku wytwarzania związku (5), to znaczy jako 1-chlorowco-2-dwualkilaminopropan.

Po skończonej reakcji wytrząsa się mieszaninę reakcyjną z wodą i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem; produkty reakcji można również z mieszaniny reakcyjnej wyekstrahować przy pomocy rozcieńczonych kwasów mineralnych lub organicznych, a z wodnej fazy wydzielić przez zadanie ługami albo amoniakiem.

Wydzielone zasady traktuje się benzenem albo innym nie mieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem i następnie uwalnia ponownie od rozpuszczalnika przez odparowanie. Zasady można oczyścić przez destylację w wysokiej próżni i przeprowadzić za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów w odpowiednią sól.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe zasadowe pochodne pirydobenzotiazynowe, które od wszystkich dotychczas znanych pochodnych pirydobenzotiazynowych wyróżniają się jedną jednowartościową siarką w po-

łożeniu 8, są w temperaturze pokojowej olejiste i tworzą z kwasami trwałe sole krystaliczne.

Posiadają one farmakodynamiczne właściwości, które można wykorzystać w lecznictwie, np. silne działanie adrenalityczne, zwiększenie efektu narkotycznego, hipnotycznego albo znieczulającego i dlatego nadają się do przygotowywania narkozy. Można je stosować ponadto w schorzeniach alergicznych oraz jako środki uspokajające, spasmolityczne, ganglioplegika, przeciw wymiotom, przeciw epileptyczne, albo neuroplegika i służą ponadto do leczenia w różnych stanach podniecenia.

W niżej podanych przykładach, które służą do objaśnienia wykonania sposobu według wynalazku i nie stanowią w żadnym wypadku jego ograniczenia, podane są temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topliwości i wrzenia podane są bez poprawki.

Przykład I. 8-metylmerkapt-2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1]-10-pirydo-[3,2-b][1,4]-benzotiazyna.

11,3 g 8-metylmerkapt-10-pirydo-[3,2-b][1,4]-benzotiazyny (temperatura topnienia 140—142°) rozpuszcza się w 40 ml absolutnego ksylenu, zadaje 2,2 g delikatnie rozdrobnionego amidku sodowego i w ciągu 3 godzin ogrzewa do wrzenia w kąpeli o temperaturze 180° stosując chłodnicę zwrotną. Następnie wkrapla się, nie przerywając ogrzewania, w ciągu 1 1/2 godziny 8,1 g 2-(N-metylopiperydylo-2'')-1-chloroetanu (temperatura wrzenia 84° (10 mm Hg) rozpuszczonego w 15 ml absolutnego ksylenu i ogrzewa, nie przerywając mieszania w ciągu dalszych 3 godzin. Następnie chłodzi się i rozkłada nadmiar amidku sodowego przez dodanie 7,3 g chlorku amonowego. Roztwór ksylenowy przemyty trzykrotnie porcjami 30 ml wody, ekstrahuje się za pomocą 130 ml 15 %-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wyciąg kwasu winowego wytrząsa się z 40 ml benzenu i alkalizuje za pomocą 48 ml stężonego wodorotlenku sodowego wobec fenoloftaleiny. Roztwór wydzielonej olejistej zasady w 135 ml benzenu, wytrząsa się z 80 ml wody, suszy nad potażem, odsącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, zbierając główną frakcję przechodzącą w temperaturze 232—234° (0,01 mm Hg.). Analitycznie czysta 8-metylmerkapt-10-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1]-10-pirydo-[3,2-b][1,4]-benzotiazyna wrze w temperaturze 232—234° przy 0,01 mm Hg.

Przy zadawaniu roztworu 10,47 g wolnej zasady w 20 ml absolutnego etanolu, roztworem 3,60 g kwasu fumarowego w 50 ml absolutnego etanolu krystalizuje fumaran, który przekrystalizowuje się w 110 ml 90 %-owego wrzącego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapt-10-[2'-(N-metylopiperydylo-2'')-etylo-1']-10-pirydo-[3,2-b] [1,4]-benzotiazyny posiada stałą temperaturę topnienia 169—171° i jest zabarwiony na kolor żółtawy.

Przykład II. 8-metylomerkapt-10-[(N-metylopiperydylo-3')-metylo]-10-pirydo-[3,2-b] [1,4]-benzotiazyna.

12,3 g 8-metylomerkapt-10-pirydo-[3,2-b] [1,4]-benzotiazyny (temperatura topnienia 140—142°) rozpuszcza się w 50 ml absolutnego ksyleny, zadaje 2,4 g delikatnie sproszkowanego amidku sodowego i w ciągu 3 godzin ogrzewa w kąpeli o temperaturze wynoszącej 180° do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie wkrapla się bez przerywania ogrzewania w ciągu 1,5 godziny 8,1 g 1-metylo-3-chlorometylopiperydyny (temperatura wrzenia 69° (11 mm Hg) rozpuszczonej w 10 ml absolutnego ksyleny i ogrzewa, nie przerywając mieszania, w ciągu dalszych 3 godzin. Następnie chłodzi się i nadmiar amidku sodowego rozkłada się dodając 8,0 g chlorku amonowego. Roztwór ksyleny przemity trzykrotnie porcjami 35 ml wody ekstrahuje się 140 ml 15 %-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wyciąg w kwasie winowym wytrąca się z 50 ml benzenu i alkalizuje wobec fenoloftaleiny za pomocą 52 ml stężonego ługu sodowego. Roztwór wydzielonej olejistej zasady w 150 ml benzenu wytrąsa się z 90 ml wody, suszy nad potażem, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, zbierając przechodzącą w temperaturze 218—220° główną frakcję przy 0,01 mm Hg. Analitycznie czysta 8-metylomerkapt-10-[(N-metylopiperydylo-3')-metylo]-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna posiada temperaturę wrzenia 218—220°.

Przy zadaniu roztworu 12,6 g wolnej zasady w 30 ml absolutnego etanolu roztworem 4,91 g kwasu fumarowego w 90 ml absolutnego etanolu wydziela się krystaliczny fumaran, który przekrystalizowuje się z 90 ml wrzącego absolutnego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapt-10-[(N-metylopiperydylo-3')-metylo]-10-pirydo-[3,2-b] [1,4]-benzotiazyny posiada stałą temperaturę topnienia 200—202° i jest zabarwiony na kolor żółty.

Przykład III. 8-metylomerkapt-10-[3'-dwo-

metyloamino)-propylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4]-benzotiazyna.

12,3 g 8-metylomerkapt-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny (temperatura topnienia 140—142°) rozpuszcza się w 50 ml absolutnego ksyleny, zadaje 2,4 g delikatnie sproszkowanego amidku sodowego i w ciągu 3 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w temperaturze kąpeli wynoszącej 180°. Następnie dodaje się kroplami, nie przerywając ogrzewania, w ciągu 1,5 godziny 7,9 g chlorek-1,3-dwumetyloaminopropylowy (temperatura wrzenia 134—135° (760 mm Hg) rozpuszczony w 10 ml absolutnego ksyleny i ogrzewa, nie przerywając mieszania w ciągu dalszych 3 godzin. Następnie ochładza się i nadmiar amidku sodowego rozkłada przez dodanie 8,0 g chlorku amonowego. Roztwór ksyleny przemity trzykrotnie porcjami 35 ml wody, ekstrahuje się 140 ml 15 %-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wyciąg w kwasie winowym wytrąsa się z 50 ml benzenu i alkalizuje za pomocą 52 ml stężonego ługu sodowego wobec fenoloftaleiny. Roztwór wydzielonej olejistej zasady w 150 ml benzenu wytrąsa się z 90 ml wody, suszy nad potażem, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym zbiera się frakcję główną przechodzącą w temperaturze 202—204° (0,01 mm Hg).

Przy zadaniu roztworu 10,90 g wolnej zasady w 20 ml etanolu roztworem 4,19 fumarowego rozpuszczonego w 100 ml absolutnego etanolu krystalizuje fumaran, który przekrystalizowuje się w 90 ml 90 %-owego wrzącego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapt-10-[3'-(dwumetyloamino)-propylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny posiada stałą temperaturę topnienia 147—149° i barwę cytrynowo żółtą.

Przykład IV. 8-metylomerkapt-10-[2'-(N-metylopirolidyl-2'')-etylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna.

13,1 g 8-metylomerkapt-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny (temperatury topnienia 140—142°) rozpuszcza się w 50 ml absolutnego ksyleny, zadaje 2,5 g subtelnie rozdrobnionego amidku sodowego i w ciągu 3 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w temperaturze kąpeli wynoszącej 180°. Następnie wkrapla się nie przerywając ogrzewania w ciągu 1,5 godziny 7,9 g 2-(N-metylopirolidyl-2'')-1-chloroetanu (temperatura wrzenia 65° (13 mm Hg) rozpuszczonego w 10 ml absolutnego ksyleny i ogrzewa nie przerywając mieszania w ciągu dalszych 3 go-

dzin. Następnie chłodzi się i nadmiar amidku sodowego rozkłada dodając 8,0 g chlorku amonowego. Roztwór ksylenowy przemyty trzykrotnie porcjami 30 ml wody, ekstrahuje się 140 ml 15 %-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wyciąg w kwasie winowym wytrząsa się z 40 ml benzenu i alkalizuje, przy pomocy 80 ml stężonego wodorotlenku sodowego wobec fenoltaleiny.

Roztwór wydzielonej olejowej zasady w 135 ml benzenu wytrząsa się z 80 ml wody, suszy nad potażem, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, zbierając frakcję główną przechodzącą w temperaturze 229—231° i 0,01 mm Hg. Analitycznie czysta 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-metylopirolidyl-2']-etylo-1'-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna posiada temperaturę wrzenia 229—231° przy 0,01 mm Hg.

Przy zadaniu roztworu 16,2 g wolnej zasady w 100 ml absolutnego etanolu w temperaturze 60° 5,7 g kwasu fumarowego krystalizuje przy ochładzaniu fumaran, który przekrystalizowuje się w 240 ml wrzącego absolutnego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapto-10-[2'-(N-metylopirolidyl-2')-etylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny posiada temperaturę topnienia 155—157° i żółte zabarwienie.

Przykład V. 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-etylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna.

15,0 g 8-metylomerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny rozpuszcza się w 60 ml absolutnego ksylenu, zadając 2,9 g subtelnie rozdrobnionego amidku sodowego i w ciągu 3 godzin ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w kąpeli o temperaturze 180°. Następnie wkrapla się, nie przerywając ogrzewania, w ciągu 1,5 godziny 7,7 g chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego (temperatura wrzenia 109—110° (760 mm Hg) rozpuszczonego w 10 ml absolutnego ksylenu i ogrzewa nie przerywając mieszania w ciągu dalszych 3 godzin. Następnie ochładza się i rozkłada nadmiar amidku sodowego przez dodanie 8,5 g chlorku amonowego. Roztwór ksylenowy przemywa się trzykrotnie porcjami 40 ml wody i ekstrahuje 180 ml 15 %-owego kwasu winowego. Wyciąg kwasu winowego wytrząsa się z 60 ml benzenu i alkalizuje 100 ml stężonego ługu sodowego wobec fenoltaleiny. Roztwór wydzielonej olejowej zasady w 180 ml benzenu wytrząsa się 100 ml wody, suszy nad potażem, sączy i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, zbierając główną frakcję przechodzącą

przy 201—203° i 0,01 mm Hg. Analitycznie czysta 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-etylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna posiada temperaturę wrzenia 201—203° przy 0,01 mm Hg.

Przy zadaniu roztworu 13,9 g wolnej zasady w 45 ml absolutnego etanolu w temperaturze 60° 5,0 g kwasu fumarowego krystalizuje przy ochładzaniu fumaran, który przekrystalizowuje się w 177 ml wrzącego absolutnego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-etylo-1']-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny posiada stałą temperaturę topnienia 146—148° i jest żółto zabarwiony.

Przykład VI. 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-propylo-1]-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna.

12,0 g metylomerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny rozpuszcza się w 50 ml absolutnego ksylenu, zadaje 2,3 g subtelnie rozdrobnionego amidku sodowego i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, w kąpeli o temperaturze 180°. Następnie wkrapla się, nie przerywając ogrzewania w ciągu 1,5 godziny, 7,6 g 2-chloro-1-dwumetyloaminopropanu rozpuszczonego w 10 ml absolutnego ksylenu i ogrzewa, nie przerywając mieszania, w ciągu dalszych 3 godzin. Następnie ochładza się i nadmiar amidku sodowego rozkłada dodając 6,0 g chlorku amonowego. Roztwór ksylenowy przemyty trzykrotnie porcjami 35 ml wody ekstrahuje się 140 ml 15 %-owego wodnego roztworu kwasu winowego. Wyciąg kwasu winowego wytrząsa się 50 ml benzenu i alkalizuje 50 ml stężonego wodorotlenku sodowego wobec fenoltaleiny. Roztwór wydzielonej olejowej zasady w 150 ml benzenu wytrząsa się z 90 ml wody, suszy nad potażem, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym zbiera się główną frakcję przechodzącą w temperaturze 195—197° przy 0,02 mm Hg. Analitycznie czysta 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-propylo-1]-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyna posiada temperaturę wrzenia 195—197° przy 0,02 mm Hg.

13,4 wolnej zasady rozpuszczonej w 100 ml etanolu zadaje się w temperaturze 60° 4,8 g kwasu fumarowego. Po ochłodzeniu krystalizuje fumaran, który przekrystalizowuje się w 100 ml wrzącego absolutnego etanolu. Analitycznie czysty fumaran 8-metylomerkapto-10-[2'-(dwumetyloamino)-propylo-1]-10-pirydo [3,2-b] [1,4] benzotiazyny posiada temperaturę topnienia 151—153° i żółte zabarwienie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych siarką pochodnych pirydobenzotiazynowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową albo R_1 i R_2 łącznie jedną grupę alkilenową zawierającą najwyżej cztery atomy węgla, w prostym łańcuchu, a X i Y oznaczają bezpośrednie wiązanie albo grupę metylenową, znamienne tym, że 8-metylmerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4]-benzotiazynę o wzorze 2 kondensuje się

z chlorowcoalkilaminą o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor; brom albo jod.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienne tym, że 8-metylmerkapto-10-pirydo [3,2-b] [1,4]-benzotiazynę o wzorze 2 kondensuje się z 2-chloro-1-dwumetyloaminopropanem.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

