



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 4/01

Zgłoszono: 26. VIII. 1965 (P 110 625)

Pierwszeństwo: 03. IX. 1964 dla zastrz. 1—7
20. VII. 1965 dla zastrz. 8—10
Szwajcaria

MKP C 07 d, 93/32

Opublikowano: 25. X. 1968

UKD

Właściciel patentu: CIBA Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków 2-keto-1, 3-dwuazacykloalkanowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków 2-keto-1,3-dwuazacykloalkanowych o wzorze ogólnym 1, w którym T oznacza resztę 5-nitro-tiazolilową-2, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 pierścienia tiazolowego niższym alifatycznym rodnikiem węglowodorowym albo rodnikiem arylowym ewentualnie podstawionym, Z oznacza prosty łańcuch alkilenowy, zawierający 2—5, korzystnie 2 atomy węgla, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma ewentualnie podstawionymi rodnikami węglowodorowymi, a R oznacza rodnik acylowy.

Jako rodniki węglowodorowe będące podstawnikami grupy alkilenowej Z należy zwłaszcza wymienić niższe rodniki alkilowe, fenylowe i fenyloalkilowe, jak rodnik benzyłowy lub fenyloetyłowy. Jako podstawniki rodników fenylowych i fenyloalkilowych wymienia się rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe, jak grupą metoksylową, etoksylową, propoksylową lub butoksylową, atomy chlorowców, jak chlor lub brom, grupę trójfluorometyłową lub nitrową.

Niższymi rodnikami alkilowymi są korzystnie rodniki zawierające do 5 atomów węgla, jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub pentylowy.

Związki o wzorze 1 mogą być podstawione także w położeniu 4 pierścienia tiazolowego, na przykład niższym alifatycznym rodnikiem węglowodorowym albo rodnikiem arylowym, ewentualnie podstawio-

2

nym. Jako niższe alifatyczne rodniki węglowodorowe wymienia się niższe rodniki alkilowe, jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub pentylowy, niższe rodniki alkenylowe, jak alilowy lub metallilowy. Jako rodnik aryłowy wymienia się rodnik fenylowy.

Jako rodnik acylowy R występują reszty kwasów karboksylowych, zwłaszcza reszty acylowe alifatycznych kwasów karboksylowych, jak niższych kwasów tłuszczowych, na przykład kwasu propionowego, masłowego, trójmetylooctowego, walerianowego, a przede wszystkim octowego, lub podstawionych kwasów tłuszczowych, jak kwasów chlorowco-tłuszczowych, na przykład kwasu jedno- lub dwuchlorooctowego albo trójfluorooctowego. Poza tym jako rodnik acylowy R występują reszty aromatycznych lub aralifatycznych kwasów karboksylowych, jak kwasów benzoesowych lub fenyloalkanowych albo fenyloalkenylowych, na przykład kwasów fenylooctowych, fenylopropionowych lub kwasów cynamonowych, dalej reszty acylowe heterocyklicznych kwasów karboksylowych, na przykład kwasów pirydyno-, furano-, lub tiofenokarboksylowych. Przy tym aromatyczne lub heterocykliczne pierścienie tych kwasów karboksylowych mogą być jeszcze podstawione na przykład atomem chlorowca, niższą grupą alkalkoksylową, niższym rodnikiem alkilowym, grupą trójfluorometyłową, grupą nitrową lub aminową.

Te nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza jako środki przeciw

pasożytom i bakteriom. Przede wszystkim wykazują silne działanie przeciw pierwotniakom i robakom i są skuteczne przy zakażeniach u zwierząt, na przykład u myszy przeciw bakteriom gram-ujemnym, na przykład *Salmonella typhi* lub *laseczniki Coli*, jak *Esch. Coli*. Nowe związki są skuteczne zwłaszcza, jak się okazało przy doświadczeniach na chomikach, przeciw *Trichomonas* (rzęśistkom) i pełzakom, a także na myszach i owcach przeciw *Schistosomen*. Działają także na *Coccidia*. Nowe związki są także cennymi półproduktami do wytwarzania innych związków.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 2, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony rodnik fenylowy albo zwłaszcza atom wodoru, R_2 oznacza acyl niższego kwasu tłuszczowego albo kwasu chlorowcotłuszczowego, korzystnie acyl kwasu tłuszczowego o 2—5 atomach węgla, zwłaszcza grupę acetylową, a Z_1 oznacza podstawioną niższym rodnikiem alkilowym albo zwłaszcza niepodstawioną grupę propylenową -1,3, butylenową -1,4, pentylenową -1,5 albo korzystnie grupę etylenową -1,2.

Cenne właściwości biologiczne mają zwłaszcza 1-(5-nitro-tiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-sześciowodoropirymidyna, 1-(5-nitro-tiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-1,3-dwuazacykloheptan, i przede wszystkim 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-czterowodoroimidazol.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się znanymi metodami. Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez acylowanie przy azocie związku o wzorze ogólnym 3, w którym T i Z mają znaczenie wyżej podane.

Reakcję prowadzi się w znany sposób stosując do acylowania kwasy lub ich zdolne do reakcji pochodne, zwłaszcza halogenki jak chlorki, bromki lub także bezwodniki, a także aktywowane estry i amidy. Jako aktywowane estry stosuje się na przykład estry fenolu, tiofenolu, p-nitrofenolu, cyjanometyloalkoholu i podobnych. Jako aktywowane amidy stosuje się na przykład N-acylowe pochodne pirazoli, jak 3,5-dwumetylopirazolu lub imidazole. Zależnie od charakteru składników reakcji acylowania może się okazać celowe stosowanie środka kondensującego. I tak dwupodstawione karbodwuimidy ułatwiają reakcję kwasów, zasady jak pirydyna lub jony octanowe — reakcję bezwodników kwasowych i zasady jak pirydyna lub alkalia, na przykład soda — reakcję halogenków kwasowych.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 4, w którym R i Z mają znaczenie wyżej podane, a T' oznacza resztę tiazolilową-2 niepodstawioną w położeniu 5. Nitrowanie prowadzi się w sposób znany w chemii tiazoli, na przykład przez traktowanie mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego albo mieszanym bezwodnikiem kwasu azotowego i kwasu karboksylowego, jak kwasu octowego. Równocześnie mogą także ulec nitrowaniu grupy fenylowe znajdujące się ewentualnie w cząsteczce związku.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze 3, są znane i można je otrzymać, na przykład przez kondensację wewnętrzną związku o wzo-

rze 5, w którym T i Z mają znaczenie wyżej podane, a X oznacza zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę hydroksylową, na przykład atom chlorowca, jak chlor. Związki stosowane do procesu nitrowania otrzymuje się analogicznie jak znitrowane końcowe produkty przez zamknięcie pierścienia i acylowanie przy azocie. Substancje wyjściowe, o ile posiadają grupy nitrowe, wykazują także właściwości pasożytoobójcze.

Związki o wzorze 1 można stosować jako środki lecznicze, na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te środki w mieszaninie z organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi farmaceutycznymi nośnikami, nadającymi się do stosowania dojelitowego, pozajelitowego lub miejscowego. Do wytwarzania materiału nośnikowego wchodzi w grę takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, poliglikole alkilenowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki środków leczniczych. Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład jako tabletki, drażetki, maście, kremy albo w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą być one ewentualnie sterylizowane oraz ewentualnie zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, utrwalające, zwilżające albo emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Preparaty farmaceutyczne mogą zawierać także inne, terapeutycznie wartościowe substancje.

Związki o wzorze 1 można także stosować razem z paszą lub substancjami nośnikowymi w postaci preparatów weterynaryjnych jako środki pokarmowe lub pomocnicze środki pokarmowe przy hodowli zwierząt.

Wynalazek opisany jest bliżej w przytoczonych przykładach. Temperatury podane w przykładach wyrażone są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 10 g 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodoroimidazolu ogrzewa się do wrzenia z 50 ml bezwodnika octowego w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsącza się wytrącony osad i przekrystalizowuje go z mieszaniny dwumetyloformamid-etanol. Otrzymuje się w ten sposób 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-czterowodoroimidazol o wzorze 6 w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 163—166°.

Przykład II. 20,0 g 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodoroimidazolu i 80,0 g bezwodnika chlorooctowego ogrzewa się do temperatury 120° w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 200 ml alkoholu i przesącza. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody. Otrzymuje się w ten sposób 1-(5-nitro-tiazolilo-2)-2-keto-3-(chloroacetylo)-czterowodoroimidazol o wzorze 7 w postaci kryształów topniejących w temperaturze 170—173°.

Przykład III. 10,0 g 1-(5-nitro-tiazolilo-2)-2-keto-czterowodoroimidazolu ogrzewa się dobrze mieszając z 20 g bezwodnika benzoowego do temperatury 150° w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu.

Otrzymuje się 1-(5-nitro-tiazolilo-2)-2-keto-3-benzilo-czterowodorimidazol o wzorze 8 w postaci żółtych kryształów topniejących w temperaturze 273°.

Przykład IV. 10,0 g 1-(4-metylo-5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazolu ogrzewa się do wrzenia z 50 ml bezwodnika octowego w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu wytrąca się osad, który przekształca się z dioksanu. Otrzymuje się 1-(4-metylo-5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-czterowodorimidazol o wzorze 9, który topnieje w temperaturze 213—215°.

Przykład V. Do roztworu 5,0 g 1-(tiazolilo-2)-3-acetylo-2-keto-czterowodorimidazolu w 50 ml stężonego kwasu siarkowego dodaje się w trakcie mieszania w temperaturze 10° 20 ml stężonego kwasu azotowego. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze 10° mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód. Wytrąca się osad, który odsącza się i przekształca z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-acetylo-czterowodorimidazol o temperaturze topnienia 166°, identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie I.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-(tiazolilo-2)-3-acetylo-2-keto-czterowodorimidazol można wytworzyć przez acetylowanie 1-(tiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazolu bezwodnikiem octowym. Związek topnieje w temperaturze 185°C.

Przykład VI. 10,0 g 1-[4-(p-nitrofenylo)-5-nitro-tiazolilo-2]-2-keto-czterowodorimidazolu i 50 ml bezwodnika octowego ogrzewa się mieszając do temperatury 120° w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsącza się i przekształca z dwumetyloformamidu i wody. Otrzymuje się 1-[4-(p-nitrofenylo)-5-nitro-tiazolilo-2]-2-keto-3-acetylo-czterowodorimidazol o wzorze 10, w postaci żółtych kryształów, topniejących w temperaturze 245—247°.

Przykład VII. 2,0 g 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-sześciowodoropirymidyny ogrzewa się do temperatury 130° z 5,0 ml dwumetyloformamidu i 5,0 ml bezwodnika octowego w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 50 ml wody i ekstrahuje 50 ml chlorku metylenu. Warstwę chlorku metylenu oddziela się i odparowuje pod próżnią. Pozostaje krystaliczny osad 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-3-acetylo-sześciowodoropirymidyny o wzorze 11, która po przekształceniu z chlorku metylenu i eteru naftowego topnieje w temperaturze 220—223°.

Przykład VIII. 10,0 g 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazolu ogrzewa się do temperatury 150° z 50,0 g bezwodnika kwasu masłowego w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się etanolu i przesącza. Przesącz odparowuje się i pozostałość przekształca z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymuje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-3-butyrylo-czterowodorimidazol o wzorze 12 w postaci żółtych kryształów topniejących w temp. 143—145°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków 2-keto-1,3-dwuazacykloalkanowych o wzorze ogólnym

1, w którym T oznacza resztę 5-nitrotiazolilową-2 ewentualnie podstawioną w położeniu 4 pierścienia tiazolowego niższym alifatycznym rodnikiem węglowodorowym albo rodnikiem arylowym ewentualnie podstawionym, Z oznacza prosty łańcuch alkilenowy, zawierający 2—5 atomów węgla ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma ewentualnie podstawionymi rodnikami węglowodorowymi, a R oznacza rodnik acylowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym T i Z mają znaczenie wyżej podane, acyluje się przy azocie, albo nitruje się związek o wzorze ogólnym 4, w którym R i Z mają znaczenie wyżej podane, a T' oznacza resztę tiazolilową-2 niepodstawioną w położeniu 5.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 nitruje się za pomocą mieszaniny stężonego kwasu siarkowego i stężonego kwasu azotowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 nitruje się za pomocą mieszanego bezwodnika kwasu azotowego i kwasu karboksylowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 acyluje się za pomocą zdolnych do reakcji pochodnych kwasowych, na przykład bezwodnika kwasowego lub halogenku kwasowego.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R₁ oznacza niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną resztę fenylową, a zwłaszcza atom wodoru, R₂ oznacza acyl niższego kwasu tłuszczowego lub chlorowcotłuszczowego, przede wszystkim grupę acetylową, a Z₁ oznacza podstawioną niższym rodnikiem alkilowym albo zwłaszcza niepodstawioną resztę propylenową-1,3-butylenową-1,4, pentylenową-1,5 lub zwłaszcza etylenową-1,2 acyluje się związek o wzorze 13, w którym R₁ i Z₁ mają wyżej podane znaczenie lub nitruje się związek o wzorze 14, w którym R₁, R₂ i Z₁ mają znaczenie wyżej podane.

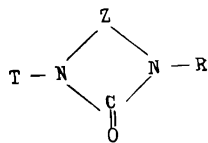
6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że acetyluje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazol lub nitruje się 1-(tiazolilo-2)-2-keto-3-acetyloczterowodorimidazol.

7. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że acetyluje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-sześciowodoropirymidynę lub nitruje się 1-(tiazolilo-2)-2-keto-3-acetylosześciowodoropirymidynę.

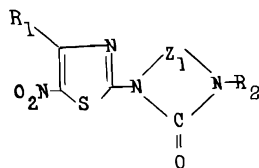
8. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że butyryluje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazol lub nitruje się 1-(tiazolilo-2)-2-keto-3-butyryloczterowodorimidazol.

9. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że chloroacetyluje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazol lub nitruje się 1-(tiazolilo-2)-2-keto-3-(chloroacetylo)-czterowodorimidazol.

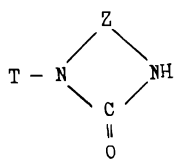
10. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że benzoiluje się 1-(5-nitrotiazolilo-2)-2-keto-czterowodorimidazol lub nitruje się 1-(tiazolilo-2)-2-keto-3-benzoiloczterowodorimidazol.



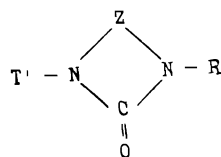
Wzór 1



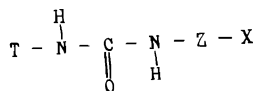
Wzór 2



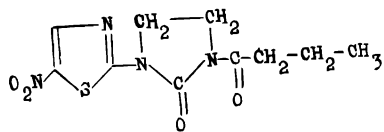
Wzór 3



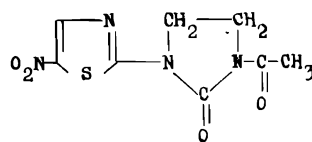
Wzór 4



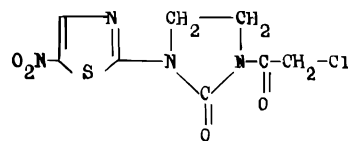
Wzór 5



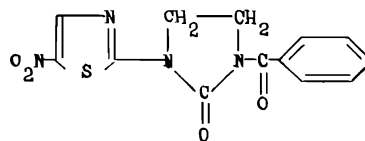
Wzór 12



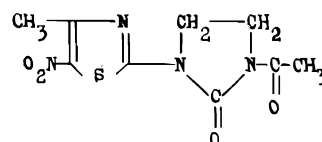
Wzór 6



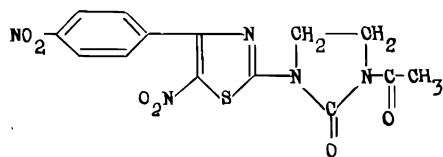
Wzór 7



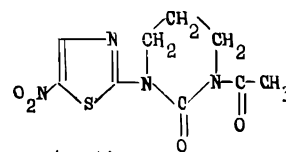
Wzór 8



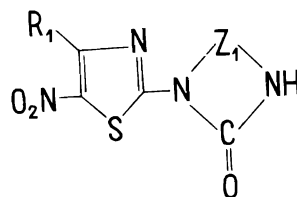
Wzór 9



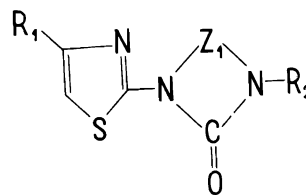
Wzór 10



Wzór 11



Wzór 13



Wzór 14