

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 88 039

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.10.74 (P. 174797)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

MKP
C07d 91/42

Int. Cl.²
C07D 235/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Alicja Świrska, Janina Gogolewska, Barbara Jarymowicz,
Marta Krajewska

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroimidazo-(2,1-b)-tiazolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroimidazo-(2,1-b)-tiazolu, zwanego tetramizolem, oraz jego farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, znajdujących zastosowanie jako środki przeciwko robakom pasożytniczym w przewodzie pokarmowym.

Znany jest szereg metod otrzymywania tetramizolu w wieloetapowych syntezach.

Znana jest metoda polegająca na reakcji tlenku styrenu z etanoloaminą przy czym tetramizol otrzymuje się w procesie sześciopiętowym.

W opisach patentowych brytyjskich nr 1076109 i nr 1131798 substratami są tlenek styrenu i etylenoimina dające pochodną azyrydiny, która z tiomocznikiem przechodzi w 2-imino-3-(2-hydroksyfenetylo)-tiazolinę cykliczowaną w dalszym etapie do tetramizolu. Ujemną stroną tej metody jest konieczność stosowania lotnej, a zarazem silnie toksycznej i rakotwórczej etylenoiminy.

W opisie patentowym polskim nr 54793 podano trzy drogi syntezy tetramizolu, przy czym są one trzy- lub czteropiętowe. W jednej z metod substratami są 2-amino-tiazolina i tlenek styrenu, nie podano jednak warunków reakcji, ani wydajności. Te same substraty zastosowano w metodzie opisanej w opisie patentowym polskim nr 60597. Reakcję 2-aminotiazoliny z tlenkiem styrenu prowadzono w środowisku alkoholu izopropylowego z wyodrębnieniem powstałego produktu pośredniego 2-imino-3-(2-hydroksyfenetylo)-tiazolidyny w postaci p-toluenosulfonianu, który cykliczowano w obecności środka odwadniającego, np. kwasu polifosforowego, halogenku fosforu lub chlorku tionylu, a otrzymaną ewentualnie pochodną chlorowcową poddawano reakcji z zasadą.

Uzyskane przez nas wyniki wykazały, że w reakcji 2-aminotiazoliny z tlenkiem styrenu prowadzonej według sposobu opisanego w opisie patentowym polskim nr 60597 powstaje 2-imino-3-(2-hydroksyfenetylo)-tiazolidyna i jej sól addycyjna tylko w śladowych ilościach. Jest to wywołane stosowaniem jako rozpuszczalnika protonowego alkoholu izopropylowego, który ułatwia powstawanie pochodnej z grupą hydroksylową w pozycji 1.

Okazało się, że równowagę tej reakcji można przesunąć, stosując jako rozpuszczalnik aprotynowy węglowódor aromatyczny, zwłaszcza przy katalitycznych ilościach zasad, takich jak wodorotlenki lub węglany metali alkalicznych, albo trzeciorzędowe aminy, jak np. trójetiloamina. Wyodrębnianie produktów pośrednich przy tak prowadzonej reakcji jest zbędne.

Oczyszczanie produktu końcowego jest również znacznie łatwiejsze niż w dotychczas znanych metodach. Według opisu patentowego Republiki Południowej Afryki nr 710326 zanieczyszczenia usuwa się przez użycie soli sodowej sulfonianu benzenododecyłowego, a następnie ftalanu dwusodowego. W metodzie według wynalazku zanieczyszczenia są łatwo oddzielane przez krystalizację chlorowodoru produktu końcowego z alkoholu etylowego.

Sposobem według wynalazku reakcję 2-aminotiazoliny z tlenkiem styrenu w środowisku węglowodoru aromatycznego, takiego jak benzen, toluen lub chlorobenzen, prowadzi się w obecności katalitycznych ilości zasad nieorganicznych lub organicznych, takich jak wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego lub amina trzeciorzędowa, taka jak trójetiloamina, pirydyna, po czym bez wyodrębniania produktu pośredniego mieszaninę poreakcyjną zadaje się chlorkiem tionylu i korzystnie przyspiesza się reakcję przez ogrzewanie, a następnie dodaje się wodnego roztworu zasad nieorganicznych, takich jak wodorotlenek sodowy, potasowy, lub amonowy, węglan sodowy lub potasowy.

Produkt wyodrębnia się w znany sposób przez oddzielenie warstwy organicznej i oddestylowanie z niej rozpuszczalnika i przeprowadza otrzymaną surową zasadę tetramizolu w odpowiednią sól, taką jak chlorowodorek, np. przez rozpuszczenie w alkoholu i zakwaszenie alkoholowym roztworem chlorowodoru.

Otrzymany w ten sposób chlorowodorek 6-fenilo-2,3,5,6-czterowodoroimidazo-(2,1-b)-tiazolu jest chromatograficznie czysty i wykazuje temperaturę topnienia 264-266°C.

Przykład I. Do roztworu 51 g (0,5 m) 2-aminotiazoliny w 150 ml benzenu dodano w temperaturze wrzenia 1 g trójetiloaminy i 60 g (0,5 m) tlenku styrenu, a następnie ogrzewano przez 3 godziny. Do otrzymanego roztworu dodano 250 ml benzenu, oziębiono do 0°C i wkraplano przy temperaturze 0-10°C mieszaninę 64,5 g (0,5 m) chlorku tionylu w 50 ml benzenu. Temperaturę podwyższono do temperatury wrzenia, którą utrzymywano przez okres 0,5-1 godziny. Następnie dodano powoli 200 ml wody i po oziębieniu do około 15°C wkraplano 140 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewano przez 1 godzinę na wrzącej łaźni wodnej, odbarwiono węglem aktywnym, oziębiono, odsączono od węgla i rozdzielono warstwy. Warstwę organiczną osuszono przez dodanie 15 g bezwodnego węglanu sodowego i po odsączeniu oddestylowano rozpuszczalnik, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość, będąca surową zasadą tetramizolu, rozpuszczono w 80 ml alkoholu etylowego i wydzielono chlorowodorek przez zadanie mieszaniny alkoholowym 40% roztworem chlorowodoru, oziębienie i odsączenie produktu. Otrzymano 42 g chlorowodoru tetramizolu o temperaturze topnienia 264-265°C.

Przykład II. Do 600 ml toluenu dodano 51,0 g (0,5 m) 2-aminotiazoliny, 1 g węglanu potasowego, 60 g (0,5 m) tlenku styrenu, a następnie ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 9 godzin. Oziębiono mieszaninę do około 5°C i dodano 82 g (0,685 m) chlorku tionylu. Temperaturę podwyższono do 90°C, ogrzewano przez 20 minut, oziębiono do 20°C, dodano powoli 200 ml wody, a następnie 200 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Mieszaninę odbarwiono węglem aktywnym, odsączono i rozdzielono warstwy. Warstwę wodną ekstrahowano 2-krotnie 75 ml toluenu, połączone ekstrakty toluenowe osuszono 15 g bezwodnego węglanu sodowego odsączano i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną w ten sposób zasadę tetramizolu przeprowadzono w chlorowodorek jak w przykładzie I. Otrzymano 38,5 g chlorowodoru tetramizolu o temperaturze topnienia 265-266°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 6-fenilo-2,3,5,6-czterowodoroimidazo-(2,1-b)-tiazolu przez reakcję tlenku styrenu z 2-aminotiazoliną i cyklizację otrzymanego produktu pośredniego za pomocą chlorku tionylu, z n a m i e n n y t y m, że reakcję w środowisku węglowodoru aromatycznego, takiego jak benzen, toluen lub chlorobenzen, prowadzi się w obecności katalitycznych ilości zasad nieorganicznych lub organicznych, mieszaninę poreakcyjną bez wyodrębniania produktu pośredniego poddaje się bezpośrednio działaniu chlorku tionylu, a następnie działaniu zasady nieorganicznej, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób i ewentualnie przeprowadza się w jego sól addycyjną z kwasami.