



Patent dodatkowy
do patentu

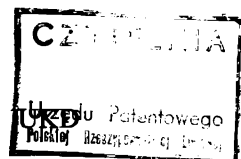
Zgłoszono: 05.X.1966 (P 116 756)

Pierwszeństwo: 16.VI.1966 Wielka
Brytania

Opublikowano: 15.XI.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 91/32



Współtwórcy wynalazku: Walter Hepworth, Gilbert Joseph Stacey

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiazolu o działaniu przeciwwzapalnym, znieczulającym i przeciwbólowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych tiazolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, jeden z symboli Y i Z oznacza rodnik fenylo-
wy lub fenyloalkilowy, każdy podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub podstawiony w pozycji para pierścienia fenyłowego, grupą nitrową lub trój-
fluorometylową a pozostały z symboli Y lub Z oznacza grupę o ogólnym wzorze $CR^1R^2.CO_2R^3$, w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy a R^3 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, dwualkiloaminoalkilowy, aralkilowy lub aryłowy oraz addycyjnych soli kwasowych tych związków.

W sposobie według wynalazku wymienione związki wytwarza się przez poddanie reakcji związku o ogólnym wzorze $Y.CS.NH_2$ ze związkiem o ogólnym wzorze $Hal.CHX.COZ$, w których to wzorach X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca i ewentualnie przeprowadzenie otrzymanych związków w addycyjną sól kwasową w znany sposób.

Jako chlorowiec oznaczony symbolem Hal wymienia się atom chloru, bromu lub jodu. Jako rodnik alkilowy oznaczony symbolem X wymienia się np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy.

Jako rodnik fenyloalkilowy oznaczony symbolem Y

2

wymienia się np. rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla, taki jak rodnik benzylowy, podstawiony jak wyżej podano, przy czym jako podstawnik chlorowcowy występujący w rodniku oznaczonym symbolem Y wymienia się atom fluoru, chloru lub bromu. Jako rodnik alkilowy oznaczony symbolami R^1 lub R^2 wymienia się np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy lub izopropylowy.

Jako rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy oznaczony symbolem R^3 wymienia się np. rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, n-butyłowy lub 2-hydroksyetyłowy, a jako rodnik dwualkiloaminoalkilowy wymienia się np. rodnik dwualkiloaminoalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, taki jak rodnik 2-dwuetyloaminoalkilowy, natomiast jako rodnik aralkilowy lub aryłowy wymienia się np. rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla, taki jak rodnik benzylowy lub rodnik fenyłowy.

Jako odpowiednie addycyjne sole kwasowe wymienia się np. chlorowodorki, bromowodorki, siarczany lub fosforany. Reakcję z tioamidem prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku np. w etanolu i można reakcję przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie. Wynalazek ilustrują, lecz nie ograniczają następujące przykłady, w których podane części są częściami wagowymi.

Przykład I. Mieszaninę 25,5 części tiokarbamyl-octanu etylu, 48,5 części bromku 4-bromofenacylu i 120 części etanolu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w

3

ciągu 45 minut pod chłodnicą zwrotną, następnie etanol usuwa przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się wodny roztwór wodorotlenku potasu do wartości $\text{pH} = 10$. Otrzymaną zawiesinę poddaje się ekstrakcji eterem, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, eter odparowuje i pozostałość krystalizuje się z cykloheksanu, otrzymując 4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2-octan etylu o temperaturze topnienia $71,5\text{--}72,5^\circ\text{C}$.

W podobny sposób, z odpowiednich związków wyjściowych, otrzymuje się 4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2-octan etylu o temperaturze topnienia $69\text{--}70^\circ\text{C}$ i 4-(4-nitrofenylo)-tiazolilo-2-octan etylu o temperaturze topnienia $101\text{--}102^\circ\text{C}$.

Przykład II. Roztwór 32,6 części 4-bromotiobenzamidu i 31,6 części γ -bromoacetylooctanu etylu w 200 częściach etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, i odsąca na gorąco. Z przesączu odparowuje się etanol i do pozostałości dodaje nadmiar roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu oraz eteru. Warstwę eterową oddziela się, suszy bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do suchości, otrzymując 2-(4-bromofenylo)-tiazolilo-4-octan etylu o temperaturze topnienia $44\text{--}45^\circ\text{C}$.

Przykład III. 17 części p-chlorotiobenzamidu rozpuszcza się w 50 częściach etanolu, dodaje 21 części γ -bromoacetylooctanu metylu i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem, odsąca i osad zawiesza się w eterze, po czym dodaje w nadmiarze roztwór wodny kwaśnego węglanu sodowego. Warstwę eterową oddziela się, przemywa wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsąca i przesącz odparowuje się do suchości. Pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$, otrzymując 2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4-octan metylu o temperaturze topnienia 72°C .

Przykład IV. Do roztworu 18,6 części p-chlorofenyltioacetamidu w 150 częściach etanolu dodaje się 21 części γ -bromoacetylooctanu etylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Półstałą pozostałość miesza się z eterem i 5% roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego, użytym w nadmiarze, oddziela warstwę eterową, przemywa wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Po odsączeniu dodaje się do przesączu nasycony roztwór chlorowodoru w eterze i ponownie przesącza. Stałą pozostałość krystalizuje się z octanu etylu, otrzymując chlorowodorek 2-(4-chlorobenzyllo)-tiazolilo-4-octanu etylu o temperaturze topnienia $139\text{--}141^\circ\text{C}$.

Przykład V. Do roztworu 4,2 części tiokarbamylooctanu metylu w 30 częściach metanolu, ogrzewanego do temperatury 50°C , dodaje się 8,35 części bromku 4-bromofenacylu i ogrzewa w tej temperaturze pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, po czym metanol usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z octanem etylu na gorąco i odsąca. Osad przemywa gorącym octanem etylu, a następnie wytrząsa z mieszaniną eteru z roztworem wodnym wodorotlenku potasowego użytym w ilości odpowiedniej dla uzyskania wartości $\text{pH} = 10$.

Warstwę eterową oddziela się od mieszaniny a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie przemywa się eterem. Połą-

4

czone ekstrakty eterowe płucze się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodu i po odparowaniu eteru pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując 4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2-octan metylu o temperaturze topnienia $87\text{--}88^\circ\text{C}$.

W podobny sposób, lecz stosując bromek 4-fluorofenacylu i roztwór tiokarbamylooctanu etylu w etanolu, otrzymuje się 4-(4-fluorofenylo)-tiazolilo-2-octan etylu, o temperaturze topnienia $57,5\text{--}59^\circ\text{C}$, po krystalizacji z eteru naftowego o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$.

Przykład VI. Do roztworu 9,7 części tiokarbamylooctanu etylu w 16 częściach etanolu dodaje się powoli 13 części bromku 4-fluorofenacylu, utrzymując temperaturę 60°C , po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, a następnie etanol usuwa przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość maceruje się na gorąco octanem etylu, odsąca i stałą pozostałość przemywa na gorąco octanem etylu, otrzymując jako stałą pozostałość bromowodorek 4-(4-fluorofenylo)-tiazolilo-2-octanu etylu.

W sposób wyżej opisany, lecz stosując bromek 4-chlorofenacylu zamiast bromku 4-fluorofenacylu, otrzymuje się bromowodorek 4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2-octanu etylu.

Przykład VII. Do roztworu 4,85 części α -tiokarbamylopropionianu etylu w 20 częściach etanolu, dodaje się powoli 8,35 części bromku 4-bromofenacylu, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,25 godzin, a następnie usuwa etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość maceruje się na gorąco octanem etylu, odsąca i stałą pozostałość przemywa gorącym octanem etylu, otrzymując jako stałą pozostałość bromowodorek α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionianu etylu.

W sposób wyżej opisany, stosując odpowiednie substancje wyjściowe, wytwarza się bromowodorek α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-propionianu etylu i bromowodorek α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-izowalerianianu etylu.

Tioamidy użyte jako substancje wyjściowe do wytwarzania wyżej wymienionych dwóch związków, otrzymuje się z odpowiednich nitryli w sposób niżej podany. Wytwarzanie tiokarbamylopropionianu etylu. 98,8 części α -cyjanopropionianu etylu dodaje się do 650 części etanolu, w którym rozpuszczono 2,5 części metalicznego potasu. Otrzymany roztwór, oziębiony do temperatury -10°C i utrzymywany w tej temperaturze wysycha się siarkowodorem aż do nasycenia, następnie ogrzewa się stopniowo do temperatury 65°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin.

Proces wysycania siarkowodorem, a następnie ogrzewanie w temperaturze 65°C w ciągu 2 godzin, powtarza się czterokrotnie. Mieszaninę po ochłodzeniu doprowadza się do wartości $\text{pH} = 5$ za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru, po czym odsąca i z przesączu odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ogrzewa się do temperatury 85°C przy ciśnieniu 1 mm Hg w celu usunięcia nieprzereagowanego α -cyjanopropionianu etylu, po czym przemywa zimnym czterochlorkiem węgla. Stałą pozostałość krystalizuje się z czterochlorku węgla, otrzymując α -tiokarbamoilopropionian etylu o temperaturze topnienia $68\text{--}69^\circ\text{C}$.

α -tiokarbamyloizowalerianian etylu wytwarza się w

podobny sposób z odpowiedniego nitrilu, przy czym po krystalizacji z cykloheksanu uzyskuje się związek o temperaturze topnienia 84—85°C.

Przykład VIII. Do roztworu 5,25 części α -tiokarbamyloizomaślanu etylu w 20 częściach etanolu dodaje się powoli 8,3 części bromku 4-bromofenacylu, utrzymując temperaturę 50°C, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny a następnie oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość miesza się z 100 częściami octanu etylu w temperaturze 50°C i odsącza bromowodorek α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślanu etylu, w postaci stałej.

α -tiokarbamyloizomaślan etylu, jako produkt wyjściowy, otrzymuje się w następujący sposób.

35 części α -cyanoizomaślanu etylu dodaje się do 250 części etanolu, w którym rozpuszczono 0,8 części metalicznego potasu. Otrzymany roztwór, oziębiony do temperatury -10°C i utrzymywany w tej temperaturze wysycha się siarkowodorem aż do nasycenia, następnie ogrzewa się stopniowo do temperatury 65°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin.

Proces wysycania siarkowodorem a następnie ogrzewanie w temperaturze 65°C w ciągu 2 godzin, powtarza się czterokrotnie. Mieszaninę po ochłodzeniu doprowadza się do wartości pH = 4 przez dodanie alkoholowego roztworu chlorowodoru, po czym odsącza i z przesączu odparowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ogrzewa się w temperaturze 80°C przy ciśnieniu 1 mm Hg aż do usunięcia substancji lotnych. Oleistą pozostałość maceruje się eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymany biały osad odsącza i krystalizuje z cykloheksanu, otrzymując α -tiokarbamoiloizomaślan etylu o temperaturze topnienia 54—56°C.

Przykład IX. 10,25 części 4-trójfluoroetylotiobenzamidu i 10,45 części ω -bromoacetylooctanu etylu w 50 częściach etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa 2 razy po 150 części eteru, przesącza i osad wytrząsa się z 150 częściami eteru i 100 częściami 5% roztworu kwaśnego węgla sodowego. Po rozdzieleniu warstw roztwór eterowy przemywa się 2 razy 100 częściami wody, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, przesącza i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach suchego eteru i dodaje nasycony roztwór eterowy chlorowodoru, aż do całkowitego wytrącenia osadu. Po odsączeniu i przemyciu otrzymuje się chlorowodorek 2-(4-trójfluorometylofenylo)-tiazolilo-4-octanu o temperaturze topnienia 158—195°C.

Przykład X. Do roztworu 5 części tiokarbamylooctanu etylu w 25 częściach etanolu dodaje się 8,4 części 1-bromo-3-(4-chlorofenylo)-propanonu-2 i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość maceruje się octanem etylu i odsącza, otrzymując bromowodorek 4-(4-chlorobenzyl)-tiazolilo-2-octanu etylu, w postaci stałej.

Przykład XI. Do gorącego roztworu 3,7 części α -tiokarbamylopropionianu metylu w 20 częściach metanolu i 2 częściach pirydyny dodaje się powoli 7 części

bromku 4-bromofenacylu, po czym ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z 40 częściami octanu etylu, odsącza i przesącz odparowuje do suchości, otrzymując oleistą pozostałość, zestalającą się po ochłodzeniu. Po krystalizacji z metanolu, otrzymuje się α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionian metylu, o temperaturze topnienia 62°C.

W podobny sposób, stosując bromek 4-chlorofenacylu zamiast bromku 4-bromofenacylu, otrzymuje się α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-propionian metylu o temperaturze topnienia 40—42°C.

α -tiokarbamoiloipropionian metylu o temperaturze topnienia 101—120°C stosowany jako produkt wyjściowy, otrzymuje się przez poddanie reakcji α -cyanoipropionianu metylu z siarkowodorem w sposób jak opisano w przykładzie VII przy wytwarzaniu α -tiokarbamylopropionianu etylu.

Przykład XII. Do roztworu 11,8 części α -tiokarbamyloizomaślanu etylu w 45 częściach etanolu, zawierającego 5,4 części pirydyny dodaje się powoli w temperaturze 50°C 18,8 części bromku 4-bromofenacylu, po czym ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie etanol oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 100 częściami octanu etylu i wytrącony bromowodorek pirydyny usuwa się przez odsączenie. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym oleistą pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, odbierając frakcję o temperaturze wrzenia 154—165°C przy 0,1 mm Hg. Destylat oziębia się w celu krystalizacji, którą prowadzi się z uwodnionego etanolu, otrzymując α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślan etylu o temperaturze topnienia 53—54°C.

W podobny sposób, z tą różnicą, że zamiast α -tiokarbamyloizomaślanu etylu stosuje się α -tiokarbamylopropionian etylu, otrzymuje się α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionian etylu o temperaturze wrzenia 150—154°C przy 0,1 mm Hg.

Przykład XIII. Do mieszaniny 5,25 części α -tiokarbamyloizomaślanu etylu, 2,4 części pirydyny i 20 części etanolu dodaje się w temperaturze 50°C 7 części bromku 4-chlorofenacylu i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość maceruje się 30 częściami octanu etylu i wytrącony bromowodorek pirydyny usuwa się przez odsączenie. Z przesączu odparowuje się octan etylu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślan etylu.

Przykład XIV. W sposób jak opisano w przykładzie I, lecz stosując bromek 3-chlorofenacylu zamiast bromku 4-bromofenacylu, otrzymuje się 4-(3-chlorofenylo)-tiazolilo-2-octan etylu o temperaturze wrzenia 78—78,5°C.

Przykład XV. W sposób jak opisano w przykładzie VI, lecz stosując bromek 3-chlorofenacylu zamiast bromku 4-fluorofenacylu, otrzymuje się bromowodorek 4-(3-chlorofenylo)-tiazolilo-2-octanu etylu.

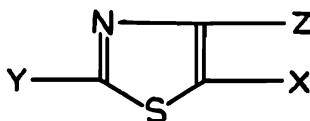
Przykład XVI. W sposób jak opisano w przykładzie VII, lecz stosując α -tiokarbamyloizomaślan etylu o

temperaturze topnienia 72°C, krystalizowany z czterochlorku węgla, zamiast α -tiokarbamylopropionianu etylu, otrzymuje się wodorobromek α -[4-(4-bromofenilo)-tiazolilo-2]-maślanu etylu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych tiazolu o ogólnym wzorze, przedstawionym na rysunku w którym X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, jeden z symboli Y lub Z oznacza rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, każdy podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub podstawiony w pozycji para pierścienia feny-

lowego grupą nitrową lub trójfluorometylową, a pozostały z symboli Y lub Z oznacza grupę o ogólnym wzorze $CR^1 \cdot R^2 \cdot CO_2R^3$, w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy a R^3 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, dwualkiloaminoalkilowy, aralkilowy lub aryłowy oraz addycyjnych soli kwasowych tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze $Y \cdot CS \cdot NH_2$ poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $Hal \cdot CHX \cdot COZ$, w których to wzorach X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chlorowca i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w addycyjną sól kwasową w znany sposób.



WZÓR