

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80949

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.10.1966 (P. 141968)

Pierwszeństwo: 21.04.1966 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1976

MKP C07d 91/32

Int. Cl². C07D 277/22

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
P. 141 968 - 141 968

Twórcy wynalazku: Walter Hepworth, Gilbert Joseph Stacey

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolu

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiazolu o działaniu przeciwzapalnym, znieczulającym i przeciwwgorączkowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych tiazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Y lub grupa $CR_1R_2R_3$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, każdy przedstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub w pozycji para pierścienia fenyłowego grupą nitrową lub trójfluorometylową, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R_2 oznacza rodnik alkilowy, a R_3 oznacza rodnik cyjanowy lub grupę o ogólnym wzorze CO_2R_4 , w którym R_4 oznacza rodnik alkilowy, dwualkiloaminoalkilowy, aralkilowy lub aryłowy oraz addycyjnych soli kwasowych tych związków.

W sposobie według wynalazku wymienione związki wytwarza się przez monoalkilowanie lub dwualkilo-
wanie związku o ogólnym wzorze 2, w którym Y lub grupa CHR_1R_3 jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego i X, Y, R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany produkt reakcji przetwarza się w addycyjną sól kwasową w znany sposób.

Proces alkilowania prowadzi się np. przez poddanie reakcji pochodnej metalu alkalicznego związku o wzorze 2, w którym X, Y, R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, zwłaszcza pochodnej sodowej, z halogenkiem alkilowym, takim jak halogenek alkilu o nie więcej niż 4 atomach węgla, np. z jodkiem metylu. Jako rodnik alkilowy oznaczony symbolem X wymienia się zwłaszcza rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy. Jako podstawiony rodnik fenyloalkilowy oznaczony symbolem Y wymienia się zwłaszcza rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy. Jako podstawiony rodnik fenyloalkilowy oznaczony symbolem Y wymienia się zwłaszcza rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla, taki jak rodnik benzylowy, podstawiony wyżej wymienionymi podstawnikami. Jako podstawnik chlorowcowy wymienia się atom fluoru, chloru lub bromu. Jako rodnik alkilowy, oznaczony symbolem R_1 lub R_2 wymienia się rodnik alkilowy o nie więcej niż czterech atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy lub izopropylowy.

Jako rodnik alkilowy, oznaczony symbolem R_4 wymienia się zwłaszcza rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, lub n-butyłowy, a jako rodnik dwualkiloaminoalkilowy

wymienia się np. rodnik dwualkilaminoalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, taki jak rodnik β -dwuetyloaminoetylowy, 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 addycyjne sole kwasowe wymienia się chlorowodorki, bromowodorki, siarczany lub fosforany.

Pochodne tiazolu użyte jako substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku otrzymuje się ogólnymi znanymi metodami stosowanymi w chemii związków heterocyklicznych.

Przykład I. Do roztworu 3,9 części amidku sodu w 80 częściach ciekłego amoniaku dodaje się roztwór 28 części 2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4-octanu etylu w 30 częściach suchego eteru, mieszając w temperaturze -70°C w ciągu 3 minut po czym dodaje się 14 części jodku metylu i w dalszym ciągu utrzymując temperaturę -70°C , miesza się w ciągu jednej godziny. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 5 części chlorku amonu, usuwa amoniak przez odparowanie, po czym pozostałość miesza się z 5% roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodu i eterem. Oddzieloną warstwę eterową przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza i przesącz odparowuje do suchości. Oleistą pozostałość destyluje się, otrzymując α -[2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4]-propionian etylu o temperaturze wrzenia $152-153^{\circ}\text{C}$ przy 0,4 mm Hg lub $132-134^{\circ}\text{C}$ przy 0,12 mm Hg.

W sposób jak wyżej opisano, stosując odpowiednie substancje wyjściowe otrzymuje się następujące związki:

α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionian etylu o temperaturze topnienia $62-63^{\circ}\text{C}$,

α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionian etylu o temperaturze wrzenia $150-154^{\circ}\text{C}$ przy 0,1 mm Hg,

α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-propionian metylu o temperaturze topnienia $40-42^{\circ}\text{C}$,

α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-izowalerianian etylu (odpowiedni kwas o temperaturze topnienia $110-111^{\circ}\text{C}$, z rozkładem),

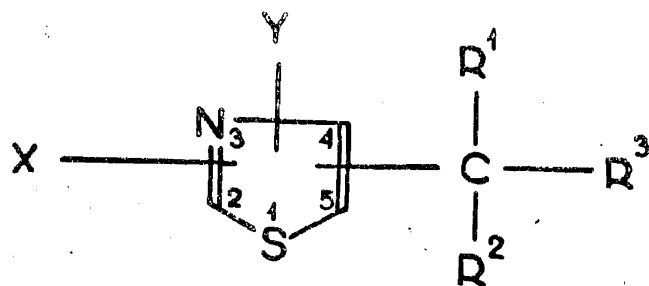
α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-maślan etylu (odpowiedni kwas o temperaturze topnienia $65-67^{\circ}\text{C}$, z rozkładem) i jednowodny dwubromowodorek α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionianu β -dwuetyloaminoetylu (rozkład w temperaturze $127-130^{\circ}\text{C}$).

Przykład II. Do roztworu 0,8 części amidku sodu w 20 częściach ciekłego amoniaku dodaje się roztwór 2,5 części 2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4-octanu etylu w 15 częściach suchego eteru, mieszając w temperaturze -70°C , po czym wprowadza się 2,52 części jodku metylu w dwóch równych porcjach, z przerwą 30 minut, utrzymując stale temperaturę -70°C i miesza w tej temperaturze w ciągu jednej godziny. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 2 części chlorku amonu, usuwa amoniak przez odparowanie, a następnie eter odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość α -[2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4]-izomaślan etylu (odpowiedni kwas o temperaturze topnienia $136-138^{\circ}\text{C}$).

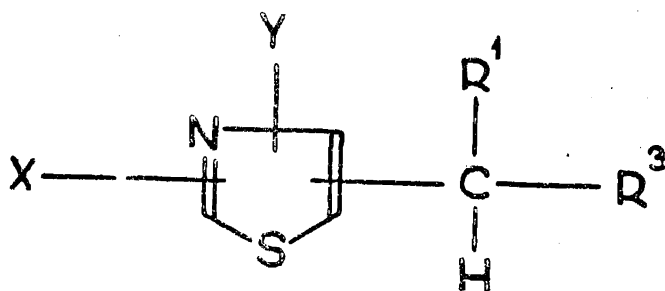
W sposób wyżej opisany, stosując odpowiednie substancje wyjściowe, otrzymuje się α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślan etylu o temperaturze topnienia $53-54^{\circ}\text{C}$ i α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślan etylu (odpowiedni kwas rozkłada się w temperaturze $89,5-90,5^{\circ}\text{C}$).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Y lub grupa $\text{CH}_1\text{R}_2\text{R}_3$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, każdy podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub w pozycji para pierścienia fenyłowego, grupą nitrową lub trójfluorometylową, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R_2 oznacza rodnik alkilowy, a R_3 oznacza rodnik cyjanowy lub grupę o wzorze CO_2R_4 , w którym R_4 oznacza rodnik alkilowy, dwualkilaminoalkilowy, aralkilowy lub aryłowy oraz addycyjnych soli kwasowych tych związków, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y lub grupa CHR_1R_3 , jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego i X, Y, R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się monoalkilowaniu lub dwualkilowaniu i ewentualnie otrzymany produkt reakcji przetwarza się w addycyjną sól kwasową.



WZÓR 1



WZÓR 2