

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

54793

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.V.1965 (P 108 692)

Pierwszeństwo: 03.VIII.1964 dla zastrz. 7
02.X.1964 dla zastrz. 2,
8, 9 i 10
07.IV.1965 dla zastrz. 1,4,5
Stany Zjednoczone

Opublikowano: 23.IV.1968

Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d , 9/1/42

BIBLIOTEKA

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Denis Cyriel Irene Corneel Thienpont, Paul Joseph Alfred Walter Demoen

Właściciel patentu: Janssen Pharmaceutica, Beerse (Belgia)

Sposób wytwarzania pochodnych imidazo-/2,1-b/-tiazolu
o działaniu pasożytośbóycznym

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych imidazo-[2,1-b]-tiazolu o ogólnym wzorze 1, w którym linia przerywana łącząca pozycje 2 i 3 oznacza, że w położeniu tym może występować wiązanie pojedyncze lub podwójne, a Ar oznacza grupę tienylową, furylową, fenylową lub fenylową podstawioną atomem chlorowca, korzystnie chloru, bromu lub fluoru, grupę nitrową, aminową lub trójfliuorometylową, ponadto Ar oznacza grupę naftyłową, korzystnie α -naftyłową lub grupę benzyłową z tym, że jeżeli Ar oznacza grupę benzyłową, wówczas pomiędzy pozycjami 2 i 3 pierścienia imidazo-[2,1-b]-tiazolu występuje wiązanie nasyczone. Grupa fenyłowa może mieć jeden lub kilka spośród wspomnianych wyżej podstawników z tym, że korzystnie jest, gdy występuje tylko jeden podstawnik i znajduje się w pozycji 3 pierścienia fenyłowego.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania dopuszczalnych w lecznictwie soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami.

W przypadku, gdy pomiędzy pozycjami 2 i 3 omawianych związków występuje wiązanie podwójne, wówczas otrzymuje się 5,6-dwuwodoroo-6-Ar-imidazo-[2,1-b]-tiazole, natomiast jeżeli w tym położeniu występuje wiązanie pojedyncze, wówczas otrzymuje się 2, 3, 5, 6-czterowodoroo-6-Ar-imidazo-[2,1-b]-tiazole.

Związki o wzorze 1 wytwarza się kilkoma metodami, co wynika z podanych na rysunku sche-

2

matów 1 i 2, w których występujące we wzorach podstawniki mają następujące znaczenie: linia przerywana oraz Ar mają wyżej podane znaczenie, X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru odpowiedniego alkoholu z mocnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy, metanosulfonowy itp., Y oznacza tlen lub dwie niższe grupy alkoksylowe, a R oznacza atom wodoru lub acyl, przy czym może to być acyl alifatyczny lub aromatyczny, na przykład acetyl, propionyl, butyryl, benzoił itp. korzystnie acetyl.

W reakcjach tych wskazane jest stosować podwyższoną temperaturę. Korzystnymi rozpuszczalnikami organicznymi są: 4-metylo-2-pentanon, benzen, toluen, ksilen heptan, czterowodorofuran, dioksan, eter itp. Można też jako rozpuszczalniki stosować niższe alkanole, na przykład etanol, butanol, propanol-2 itp.

Sposób według wynalazku przedstawiony na rysunku na schemacie 1 polega na reakcji związku o wzorze 2, w którym Ar oznacza rodnik inny niż benzyl, z tiazoli/dy/ną o wzorze 3, w wyniku której otrzymuje się 3-podstawioną tiazoli/dy/nę o wzorze 4, którą następnie redukuje się do odpowiedniego karbinolu o wzorze 5.

Redukcję tę prowadzi się za pomocą środków redukujących, jak borowodorek metalu alkalicznego, na przykład borowodorek litowy, potasowy

lub sodowy, w obecności rozpuszczalnika organicznego, takiego jak eter, na przykład eter etylowy, glikol etylenowy, czterowodorofuran itp., lub alkohol alifatyczny, na przykład metanol, etanol, propanol-2, butanol-2 i tym podobne.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 5 polega na reakcji tiazoli/dy/ny o wzorze 3 ze związkiem o wzorze 7. Po acylowaniu wytworzonego karbinolu otrzymuje się związek o wzorze 6.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się przez zamknięcie pierścienia związku o wzorze 5 lub związku o wzorze 6. Zamknięcia tego dokonuje się na drodze ogrzewania związku o wzorze 5 lub związku o wzorze 6 ze środkiem kondensującym, takim jak chlorek tionylu, tlenochlorek fosforu, pięciochlorek fosforu, chlorek cynku, kwas polifosforowy i tym podobne, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alkanokarboksylowego, takiego jak bezwodnik octowy, bezwodnik propionowy itp.

Reasumując powyższe, związki o wzorze 1 wytwarza się przez zamknięcie pierścienia związku o ogólnym wzorze 16, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, R₁ oznacza grupę acylową lub atom wodoru, a R oznacza atom wodoru lub grupę acylową z tym, że gdy R₁ oznacza grupę acylową, wówczas i R również oznacza grupę acylową.

Związki o wzorze 1 wytwarza się ponadto, jak przedstawiono na rysunku na schemacie 2, przez zamknięcie pierścienia podstawionej etylenodwuminy o wzorze 8, w którym Ar oznacza ewentualnie benzyl, otrzymując 2-merkaptomidazolinę o wzorze 9. Zamknięcia tego dokonuje się za pomocą reagentów zawierających siarkę, takich jak dwusiarczek węgla, kwas tiocyjanowy i tym podobne.

Wytworzoną 2-merkaptomidazolinę o wzorze 9 poddaje się następnie reakcji ze związkiem o wzorze 10, otrzymując 2, 3, 5, 6-czterowodoro-6-Ar-imidazo-[2,1-b]-tiazol o wzorze 1. 5,6-dwuwodoro-6-Ar-imidazo-[2,1-b]-tiazol o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji 2-merkaptomidazoliny o wzorze 9 z pochodną aldehydu octowego o wzorze 11.

Reasumując powyższe, związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 9, w którym Ar ma znaczenie wyżej podane, ze zdolnym do reakcji dwuestrem związku o wzorze HO-CH₂-CH₂-OH, przy czym powstają związki o wzorze 1, które w położeniu 2—3 mają wiązanie pojedyncze, albo na drodze reakcji związku o wzorze HO-CH₂-CH=Y, w którym Y oznacza atom tlenu lub dwie niższe grupy alkoksylowe, przy czym powstają związki o wzorze 1, które w położeniu 2—3 mają wiązania podwójne.

Do acylowania związków o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru, w celu przeprowadzenia ich w związki, w którym R oznacza grupę acylową, stosuje się środki acylujące, takie jak bezwodnik niższego kwasu alifatycznego lub halogenek acylu, na przykład chlorek acetylu, chlorek benzoylu itp. Podobnie acyluje się związki o wzorze 5 do związków o wzorze 6.

Poza tym związki, w których Ar oznacza 6-(4-nitrofenyl) wytwarza się przez nitrowanie odpowiednich związków 6-fenylowych. Po zredukowaniu związku 6-(4-nitrofenylowego) za pomocą 5 czynnika redukującego lub po uwodornieniu katalitycznym, otrzymuje się związek 6-(4-amino-fenylowy).

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wyosabnia się jako wolne zasady, które następnie można przeprowadzić w terapeutycznie aktywne, nietoksyczne sole addycyjne z kwasami przez działanie odpowiednim kwasem nieorganicznym, takim jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, azotowy lub 15 tiocyjanowy czy fosforowy, lub kwasem organicznym, takim jak kwas octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, pirogronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoowy, cynamonowy, migdałowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, benzenosulfonowy, 20 p-toluenosulfonowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, 2-fenoksybenzoowy lub 2-acetoksybenzoowy. Sól taką można również przeprowadzić odwrotnie w wolną zasadę.

Jak się wydaje, pierścień takich zasad występuje w postaci przedstawionej na schemacie 1 wzorami 1a i 1b, a sole addycyjne z kwasami mają budowę o wzorze 12, w którym Z oznacza anion 25 jednego z wyżej wymienionych kwasów.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się przeciwko robaczycy, przy czym są szczególnie skuteczne przeciwko *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinae* i *Capillaria obsignata* u kurcząt, *Dictyocaulus filaria* i *Dictyocaulus viviparus* u owiec i bydła, przeciwko robakom żołądkowo- 30 jelitowym, na przykład *Haemoncus contortos*, *Ostertagia* spp., *Trichostrongylus* sp., *Cooperia* sp., *Nematodirus fillicolis*, *Oesophagostomum* sp., *Strongyloides papillosus*, *Bunostomum trigonocephalum*, *Chabertia ovina* i *Trichuris ovis* u owiec i bydła i *Toxocaris leonina* u psów.

Skuteczna dawka związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wynosi korzystnie 1 — 160 mg na 1 kg wagi ciała.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się w postaci preparatów farmaceutycznych i weterynaryjnych, zawierających skuteczną dawkę tych związków lub ich soli w połączeniu z organicznym lub nieorganicznym, stałym lub płynnym nośnikiem farmaceutycznym, takim jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, 45 stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, żywice, glikole polialkilenowe itd.

Kompozycje takie występują w dowolnej postaci farmaceutycznej, na przykład w postaci roztworów, zawiesin, emulsji, preparatów do iniekcji, proszków, granulek, kapsulek, tabletek i pigułek do stosowania doustnego lub pozajelitowego, albo w innych dogodnych postaciach, odpowiednich do stosowania weterynaryjnego lub farmaceutycznego. Kompozycje te sterylizuje się przy stosowaniu pozajelitowym i/albo/ zawierają one substancje pomocnicze, takie jak zwykłe dodatki, czynniki konserwujące, stabilizujące, zwil- 65

zające, dyspergujące, rozkładające lub emulgujące, wypełniacze, bufony, substancje bakteriostatyczne, czynniki bakteriobójcze, czynniki zarodnikobójcze, czynniki zagęszczające, zabarwiające i tym podobne.

Kompozycje te mogą zawierać również inne substancje, na przykład inne znane środki robakobójcze, takie jak pamoosan pirogromowy, cytrynian piperazyny, 2 β -metoksyetylopirydyna itp. Związki wytworzone sposobem według wynalazku oraz kompozycje pasożytoobójcze zawierające te związki, stosuje się również jako domieszki i przedmieszki do pokarmu zwierzęcego, wody do picia itp.

W kompozycjach takich stężenie związku aktywnego winno wynosić co najmniej około 0,01%, korzystnie co najmniej około 0,05% wagowych. Wysokość tego stężenia zależy od postaci kompozycji, przy czym w niektórych przypadkach może ono wynosić nawet około 50%. Wielkość dawki zależy od stanu oraz rodzaju chorego organizmu. Na ogół, jedna jednostka dawkowa zawiera co najmniej 0,5 mg imidazo-[2,1-b]-tiazolu, przy czym może zawierać aż do 500 mg tego związku.

Jak wspomniano wyżej, kompozycje zawierające imidazo-[2,1-b]-tiazol mogą również zawierać inne środki stosowane w weterynarii, na przykład inne środki pasożytoobójcze, takie jak metyrydyna (2 β -metoksyetylopirydyna), opisana w brytyjskim opisie patentowym nr 889748. Kompozycje zawierające 2 β -metoksyetylopirydynę stosuje się do likwidowania wielu rodzajów robaczy u owiec i bydła, przy czym są one szczególnie skuteczne w przypadku zakażenia *Trichuris* sp. Kompozycje takie występują w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego lub pozajelitowego.

Odpowiednimi ciekłymi kompozycjami są na przykład wodne stężone roztwory składników aktywnych, zawierające ewentualnie jeden lub więcej bufonów i(lub) stabilizatorów, takich jak wodorosiarczyny sodowy, hydroksyloamina lub jej sól addycyjna z kwasami jak na przykład chlorowodorek, oraz roztwory w oleju roślinnym, takim jak olej arachidowy, lub roztwory w dwumetyloacetamidzie albo glikolach polialkilenowych.

Odpowiednimi stałymi kompozycjami są tabletki, pigułki lub kapsułki, formowane przy użyciu odpowiednich dodatków. Poza tym, stałe kompozycje występują również jako kompozycje dyspergujące, zawierające co najmniej jeden stały adsorbent, taki jak ziemia Fullera lub ziemia okrzemkowa, oraz jako przedmieszki, które łączy się z pokarmem zwierzęcym, a także jako lecznicze pokarmowe kompozycje dla zwierząt, zawierające na przykład składniki aktywne i pokarm zwierzęcy. Odpowiednimi kompozycjami do stosowania pozajelitowego są na przykład sterylne wodne i niewodne roztwory lub zawiesiny do iniekcji.

Korzystnymi kompozycjami zawierającymi imidazo-[2,1-b]-tiazol i 2 β -metoksyetylopirydynę są na przykład kompozycje zawierające 50–200 części wagowych 2 β -metoksyetylopirydyny lub jej soli (na przykład chlorowodoru) i 1,0–20 części wagowych dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodorimidazo-[2,1-b]-tiazolu lub jego soli (na przykład chlorowodoru). Kompozycje te stosuje się w dawkach 50–200 mg 2 β -metoksyetylopirydyny lub jej soli (na przykład chlorowodoru) na 1 kg wagi ciała i 1,0–20 mg dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodorimidazo-[2,1-b]-tiazolu lub jego soli (na przykład chlorowodoru) na 1 kg wagi ciała.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 17,5 części bromku 3-chlorofeniloacylu, 7,5 części 2-aminotiazolu i 120 części acetonitrylu miesza się i ogrzewa w kąpeli wodnej przez jedną godzinę. Po ochłodzeniu, odsączeniu strąconego produktu i wysuszeniu go otrzymuje się bromowodorek 2-imino-3-/3-chlorobenzoiłometylo-/tiazoliny o temperaturze topnienia 215°–216°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując bromek 3-chlorofeniloacylu równomolową ilością odpowiednich ketonów bromometylowych i poddając je reakcji z 2-aminotiazoli/dy/ną, otrzymuje się związki o wzorze 13 podane w tablicy I.

Przykład II. Mieszaninę 13,5 części bromku 4-nitrofeniloacylu, 7,1 części 2-(acetyloamino)-tiazolu i 80 części toluenu ogrzewa się w szczelnie

Tablica I

Ar	Czterowodoro lub dwuwodoro	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C
tienyl	czterowodoro	HBr	213–213,5
furyl		"	202–203
C ₆ H ₅		"	200 (rozkład)
3-NO ₂ -C ₆ H ₄		"	+300 (rozkład)
3-Br-C ₆ H ₄		"	252–253,5
3-Cl-C ₆ H ₄		"	276–277 (rozkład)
2-Cl-C ₆ H ₄		"	197–198
4-F-C ₆ H ₄		"	209–210
α -naftyl		"	192–202
2-NO ₂ -C ₆ H ₄		"	188,4–191,4
3-CF ₃ -C ₆ H ₄		"	259–263,5
2,3,4-trójlCl-C ₆ H ₂		"	282–283
tienyl	dwuwodoro	zasada	117,5–118,5
furyl		HBr	198–198,5
3-NO ₂ -C ₆ H ₄		"	245–309 (rozkład)
4-F-C ₆ H ₄		"	235–237,5
3-Br-C ₆ H ₄		"	203–205

zamkniętej rurce przez około 96 godzin w temperaturze 105°—115°C. Po odsączeniu strąconego produktu, wypłukaniu go wrzącym toluenem i przekrystalizowaniu ze 120 części metanolu, otrzymuje się bromowoderek 2-(acetyloimino)-3-(4-nitrobenzoiłometylo)-tiazoliny o temperaturze topnienia 216°—218°C.

Przykład III. Mieszaninę 21 części bromowodorku 2-imino-3-(3-bromobenzoiłometylo)-tiazolidyny, 16,8 części bezwodnika octowego, 16,8 części suchej pirydyny i 275 części suchego chloroformu miesza się i gotuje przez 6 godzin. Po ochłodzeniu płucze się mieszaninę reakcyjną roztworem wodorotlenku amonowego, a następnie wyosabia się warstwą organiczną, suszy ją i odparowuje. Po rozpuszczeniu oleistego osadu w propanolu-2 i wprowadzeniu do roztworu gazowego chlorowodoru, a następnie odsączeniu i wysuszeniu strąconej soli, otrzymuje się chlorowoderek 2-(acetyloimino)-3-(3-bromobenzoiłometylo)-tiazolidyny o temperaturze topnienia 162°—165°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując 2-imino-3-(3-bromobenzoiłometylo)-tiazolidynę równomolową ilością odpowiedniej 2-imino-3-(acyłometylo)-tiazolidyny, otrzymuje się podane związki o wzorze 14 podane w tablicy II.

Tablica II

Ar	Czterowodro lub dwuwodro	Temperatura topnienia °C
tienyl	czterowodro	145,5—147
furyl	"	132—135
C ₆ H ₅	"	140—141
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	116—145
3-Cl-C ₆ H ₄	"	90,5—91,5
2-Cl-C ₆ H ₄	"	116—116,5
4-F-C ₆ H ₄	"	126—127
α-naftyl	"	104—122,5
2-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	120—123,5
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	"	108—109
2,3,4-trójkCl-C ₆ H ₂	"	122,5—126
tienyl	dwuwodro	146—147,5
furyl	"	142,5—143,5
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	151—152
3-Cl-C ₆ H ₄	"	145—147
C ₆ H ₅	"	153—154

Przykład IV. Do mieszaniny 50 części bromowodorku 2-imino-3-[(4-fluorobenzoiłometylo)-tiazoliny i 320 części metanolu dodaje się porcjami 12 części czterowodorku borowosodowego utrzymując temperaturę 0°C w kąpieli lodowej. Po zakończeniu dodawania wywołującego lekko egzotermiczną reakcję, miesza się całość przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się strąconą stałą substancję, a przesącz odparowuje się przez 1 minutę z 175 częściami 25% kwasu bromowodorowego. Po odsączeniu strąconej soli, wypłukaniu jej propanolem-2 i wysuszeniu, otrzymuje się bromowoderek dl-2-imino-3-[2-hydroksy-

-2-(4-fluorofenilo)-etyloj-tiazoliny o temperaturze topnienia 196°—203°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując bromowoderek 2-imino-3-[(4-fluorobenzoiłometylo)-tiazoliny równomolową ilością bromowodorku 2-imino-3-[(3-bromobenzoiłometylo)-tiazoliny, otrzymuje się bromowoderek dl-2-imino-3-(β-hydroksy-3-bromofeniloetylo)-tiazoliny o temperaturze topnienia 245,5—246°C.

Przykład V. Mieszaninę 15 części bromowodorku dl-2-imino-3-(β-hydroksy-3-bromofenilo)-tiazoliny, 24 części chlorku tionylu i 115 części bezwodnika octowego miesza się i gotuje przez 30 minut w kąpieli olejowej. Następnie dodaje się drugą porcję 19 części chlorku tionylu i miesza się całość w temperaturze wrzenia przez dalsze 30 minut. Wytworzony chlorek acetylu oddestylowuje się w kąpieli olejowej w temperaturze 150°—160°C w ciągu około 2 godzin, po czym odparowuje się oleistą pozostałość i rozpuszcza ją w mieszaninie 300 części wody i 30 części stężonego kwasu chlorowodorowego. Roztwór ten gotuje się przez kilka minut z węglem aktywowanym, po czym odsącza się go na gorąco i ochładza przesącz do temperatury pokojowej. Po odsączeniu osadu i wysuszeniu go, otrzymuje się chlorowoderek dl-2-(acetyloimino)-3-(β-acetoksy-3-bromofeniloetylo)-tiazoliny o temperaturze topnienia 143,5—149°C.

Odstawiony uprzednio przesącz alkaliczuje się roztworem wodorotlenku amonowego i ekstrahuje toluenem, po czym suszy się ekstrakt nad siarczanem sodowym, odsącza się go i odparowuje. Otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i ponownie odparowuje się ten roztwór. Po przekrystalizowaniu stałego osadu z mieszaniny 64 części benzenu i 40 części eteru naftowego otrzymuje się dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksy-3-bromofeniloetylo)-tiazolinę o temperaturze topnienia 151°—152°C.

Przykład VI. Do zawiesiny 9 części chlorowodorku 2-(acetyloimino)-3-(3-bromobenzoiłometylo)-tiazolidyny w 80 częściach metanolu dodaje się 1,81 części borowodorku sodowego w temperaturze 0°—5°C. Po zakończeniu dodawania miesza się całość w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się mieszaninę, a przesącz odparowuje się. Stały osad wraz z odsączoną stałą substancją miareczkuje się w wodzie i ekstrahuje się mieszaniną chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu oraz przekrystalizowaniu oleistej pozostałości w toluenie, otrzymuje się dl-2-(acetyloimino)-2-(β-hydroksy-3-bromo-feniloetylo)-tiazolidynę o temperaturze topnienia 141,5—142,5°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując 2-(acetyloimino)-3-(3-bromobenzoiłometylo)-tiazolidynę równomolową ilością odpowiedniej 2-(acetyloimino)-3-(acyłometylo)-tiazolidyny, otrzymuje się związki o wzorze 15 podane w tablicy III.

Przykład VII. Z 25,2 części dwuchlorowodorku dl-β-aminofeniloetyloaminy uwalnia się wolną zasadę w następujący sposób. Wspomniane 25,2 części tego dwuchlorowodorku rozpuszcza się w 40 częściach wody, po czym alkaliczuje się

9
Tablica III

Ar	Czterowodoro lub dwuwodoro	Temperatura topnienia °C
tienyl	czterowodoro	85,5— 88
furyl	"	110,5—112
C ₆ H ₅	"	100 —103,5
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	122 —140
3-Cl-C ₆ H ₄	"	138 —139
2-Cl-C ₆ H ₄	"	163 —164
4-F-C ₆ H ₄	"	118 —121
α-naftyl	"	176 —184
2-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	119 —120
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	"	142 —143
2,3,4-trójl-Cl-C ₆ H ₂	"	156 —156,5
tienyl	dwuwodoro	132,5—133
furyl		115 —116,5
3-NO ₂ -C ₆ H ₄		138,5—154 (rozkład)
3-Cl-C ₆ H ₄		140 —141
C ₆ H ₅		158 —159
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	238 —246

ten roztwór 9,6 częściami wodorotlenku sodowego i ekstrahuje etanolem. Strącony chlorek sodowy odsącza się, a do przesącza dodaje 8,15 części dwusiarczku węgla (reakcja egzotermiczna).

Następnie miesza się całość i gotuje w ciągu 1 godziny w kąpeli olejowej, po czym dodaje 1 część stężonego kwasu chlorowodorowego i kontynuuje mieszanie w temperaturze wrzenia w ciągu dalszych 10 godzin, a przez noc w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu strąconego produktu, wypłukaniu go wodą i acetonem oraz wysuszeniu, otrzymuje się dl-2-tio-4-fenylomidazoliny o temperaturze topnienia 194°—195,5°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując dwuchlorowodorek dl-β-amino-fenylotetyloaminy równomolową ilością dwuchlorowodoru dl-1,2-dwumino-3-fenylpropanu, otrzymuje się dl-2-merkapt-4-benzyl-2-imidazolinę o temperaturze topnienia 152°—154,5°C.

Przykład VIII. Do wytworzonego z zwykły sposób z 0,46 części sodu w 80 częściach etanolu, roztworu etanolu sodowego dodaje się 3,6 części dl-2-tio-4-fenylomidazoliny, po czym miesza się całość w temperaturze wrzenia przez 15 minut. Następnie dodaje się 3,1 części etylacetanu chloroacetaldehydu i w ciągu 1 godziny miesza całość w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odparowuje się etanol, do osadu dodaje 28 części stężonego kwasu chlorowodorowego, a nieprzereagowaną substancję wyjściową odsącza się. Po jednogodzinnym gotowaniu przesącza odparowuje się kwas chlorowodorowy, a osad rozpuszcza w 20 częściach wody. Uzyskany wodny roztwór alkalizuje się wodorotlenkiem amonowym i ekstrahuje chloroformem.

Ekstrakt suszy się i odparowuje, a osad rozpuszcza w 20 częściach wrzącego propanolu-2. Do gorącego roztworu dodaje się ciepły roztwór równoważnej ilości dwuwodnianu kwasu szczawiowego w 20 częściach propanolu-2, po czym ochładza się mieszaninę do temperatury pokojowej, odsącza szczawian i przekrystalizowuje go z 40 części

wrzącego propanolu-2. Po ochłodzeniu, odsączeniu stałego szczawianu i wypłukaniu go kolejno propanolem-2 i eterem oraz wysuszeniu, otrzymuje się szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-fenylomidazo-
[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 183°—184°C.

Przykład IX. Do mieszaniny 75 części bromowodoru dl-2-imino-3-(β-hydroksyfenylotetylo)-tiazoliny i 184 części chlorku tionylu, dodaje się ostrożnie 600 części bezwodnika octowego, ochładzając mieszaninę w kąpeli lodowej. Po wytworzeniu jednorodnej mieszaniny usuwa się tę kąpiel, po czym miesza się całość przez 10 minut w temperaturze wrzenia. Następnie dodaje się porcjami 96 części chlorku tionylu i w ciągu dalszych 30 minut miesza całość w temperaturze wrzenia. Utworzony chlorek acetylu oddestylowuje się w temperaturze wewnętrznej 137°C, po czym pozostałość odparowuje się w próżni i rozpuszcza w mieszaninie 800 części wody i 80 części stężonego kwasu chlorowodorowego.

Po półgodzinnym odstaniu odsącza się mieszaninę, a przesącz alkalizuje 200 częściami wodorotlenku amonowego i ekstrahuje kolejno 120, 80 i 80 częściami toluenu. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezowym, odsącza i płucze 120 częściami toluenu, a przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad rozpuszcza się we wrzącej mieszaninie 32 części propanolu-2 i 16 części heksanu i do roztworu tego dodaje się gorący roztwór 31 części dwuwodnianu kwasu szczawiowego w 40 częściach propanolu-2. Po ochłodzeniu do temperatury 4°C, odsączeniu stałej soli, wypłukaniu jej propanolem-2 na filtrze i wysuszeniu, otrzymuje się szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-fenylomidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 186,8—187,5°C (rozkład).

Postępuje się jak wyżej, lecz zastępując bromowodorek dl-2-imino-3-(β-hydroksyfenylotetylo)-tiazoliny równomolową ilością bromowodoru dl-2-imino-3-[2-hydroksy-2-(4-fluorofenyl)-etylo]-tiazoliny, otrzymuje się szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-4-fluorofenyl-2-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 168°—173°C.

Przykład X. Do 16 części chlorku tionylu dodaje się, mieszając, 4,5 części dl-2-(acetylimino)-3-(β-hydroksy-3-bromo-fenyl-etylo)-tiazolidyny w temperaturze poniżej 10°C, po czym miesza się całość przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie wkrapla się 50 części bezwodnika octowego w temperaturze poniżej 15°C, po czym oddestylowuje się utworzony chlorek acetylu i miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia, a następnie odparowuje. Osad rozpuszcza się w mieszaninie 100 części wody i 10 części kwasu chlorowodorowego, po czym odsącza się roztwór, a przesącz alkalizuje roztworem wodorotlenku amonowego i ekstrahuje toluenem.

Uzyskany ekstrakt suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i do roztworu tego wprowadza gazowy chlorowódor. Po odsączeniu strąconej soli i wysuszeniu jej, otrzymuje się chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-bromofenyl)-

4-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 194°—195,5°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując dl-2-(acetyloimino)-3 -(β-hydroksy-3 -bromofeniloetylo)-

Do tego ciepłego roztworu dodaje się ciepły roztwór równoważnej ilości dwuwodzianu kwasu szczawowego w propanolu-2. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej oraz po odsą-

Tablica IV

Ar	Czterowodoro lub dwuwodoro	Sól	Temperatura topnienia °C
tienyl	czterowodoro	HCl	216 —220
furyl	czterowodoro	(COOH) ₂	176 —176,5
C ₆ H ₅	czterowodoro	(COOH) ₂	195,5—196
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	czterowodoro	(COOH) ₂	183 —184
3-Cl-C ₆ H ₄	czterowodoro	(COOH) ₂	168 —171
2-Cl-C ₆ H ₄	czterowodoro	(COOH) ₂	157 —170 (rozkład)
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	dwuwodoro	(COOH) ₂	192 —195
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	dwuwodoro	(COOH) ₂	157 —158
3-Br-C ₆ H ₄	dwuwodoro	(COOH) ₂	153 —155
3-Cl-C ₆ H ₄	dwuwodoro	(COOH) ₂	155 —157

tiazolidynę równomolową ilością odpowiedniej dl-2-(acetyloimino)-3 -(β-hydroksy-Ar-etylo)-tiazolidy)ny, otrzymuje się związki o wzorze 1 podane w tablicy IV.

Przykład XI. Roztwór 2 części dl-2-(acetyloimino)-3- [2-hydroksy-2- (2-tienylo)-etylo]-tiazoliny w 16 częściach chlorku tionylu i 45 częściach chloroformu miesza się przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu ekstrahuje się mieszaninę eterem, po czym wyosabnia się kwaśny wodny roztwór, płucze się go toluenem, alkalizuje roztworem wodorotlenku amonowego i ekstrahuje chloroformem. Uzyskany ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje, a oleistą pozostałość rozpuszcza w 40 częściach wrzącego propanolu-2. Do ciepłego roztworu dodaje się ciepły roztwór równoważnej ilości dwuwodzianu kwasu szczawowego w propanolu-2. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, oraz odsączeniu strąconego szczawianu i wysuszeniu go w próżni, otrzymuje się szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 192°—193°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując dl-2-(acetyloimino)-3 -[2-hydroksy-2- (2-tienylo)-etylo]-tiazolinę równomolowymi ilościami dl-2-(acetyloimino)-3-[(2-furylo)-2-hydroksy-etylo]-tiazoliny i dl-2-(acetyloimino)-3 -(β-hydroksy-feniloetylo)-tiazoliny, otrzymuje się odpowiednio szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-furylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 166°—173°C (rozkład) i szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 185,5°C (rozkład).

Przykład XII. Mieszaninę 6 części dl-2-(acetyloimino)-3- [2-hydroksy-2-(2-tienylo)-etylo]-tiazoliny i 80 części tlenochlorku fosforu ogrzewa się przez 2 godziny w kąpeli wodnej o temperaturze 100°C. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do wody, po czym alkalizuje się całość roztworem wodorotlenku amonowego i ekstrahuje toluenem. Uzyskany ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w 40 częściach wrzącego propanolu-2.

czeniu strąconej soli i wysuszeniu jej w próżni, otrzymuje się szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 193°—194°C.

25 Wodny roztwór tej soli alkalizuje się wodorotlenkiem amonowym i ekstrahuje toluenem, a uzyskany ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Po przekrystalizowaniu oleistej pozostałości z 12 części ksylenu, oraz po odsączeniu stałej substancji i wysuszeniu jej w próżni, otrzymuje się dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazol o temperaturze topnienia 58°—62°C.

30 Postępując jak wyżej, lecz zastępując dl-2-(acetyloimino)-3-[2-hydroksy-2-(2-tienylo)-etylo]-tiazolinę równomolową ilością dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksyfeniloetylo)-tiazoliny, otrzymuje się chlorowodorek dl-5,6-dwuwodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 175°—177°C.

35 Przykład XIII. Do mieszanego roztworu 15 części dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksy-4-fluorofeniloetylo)-tiazolidyny w 60 częściach suchego chloroformu wkrapla się 6,8 części chlorku tionylu w temperaturze 30°C, po czym miesza się całość przez 1 godzinę w temperaturze 30°C. Następnie wkrapla się roztwór 21,9 części węglanu potasowego w 40 częściach wody w temperaturze pokojowej i przez godzinę miesza się całość w temperaturze pokojowej, a przez następne 1,5 godziny w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu dodaje się 100 części wody i wyosabnia się warstwę chloroformową, którą suszy się nad węglanem potasowym, odsącza i odparowuje.

40 Uzyskany osad rozpuszcza się w 16 częściach propanolu-2, a do roztworu tego dodaje się propanol-2 nasycony uprzednio gazowym chlorowodorem. Po odsączeniu strąconego produktu i przekrystalizowaniu go z propanolu-2, otrzymuje się chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-fluorofenilo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 249°—252°C.

45 Postępując jak wyżej, lecz zastępując dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksy-4-fluorofeniloetylo)-tiazolidynę równomolową ilością dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksy-Ar-etylo)-tiazolidyny otrzymuje się

związki o wzorze 1, które w położeniu 2—3 mają wiązanie pojedyncze podane w tablicy V.

Tablica V

Ar	sól	temperatura topnienia °C
α-naftył	(COOH) ₂	175 —182
2-NO ₂ -C ₆ H ₄	(COOH) ₂	173,5—175,5
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HCl	171 —174
2,3,4-trójkł-C ₆ H ₂	HCl	261,5—264

Przykład XIV. Zawiesinę 7,5 części dl-2-merkaptto-4-benzylo-2-imidazolinę i 1,15 części amidku litowego w 160 częściach ksylenu miesza się przez 15 minut w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu wprowadza się tę mieszaninę do roztworu 10,4 części 1,2-dwubromoetanu w 40 częściach ksylenu, po czym miesza się całość w temperaturze wrzenia w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 10 części pirydyny i przez dalsze 30 minut kontynuuje się mieszanie w temperaturze wrzenia.

Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się do niej kolejno 100 części wody i 20 części wodorotlenku amonowego, po czym wyosabnia się warstwę wodną i ekstrahuje się ją dwukrotnie chloroformem. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w propanolu-2, po czym do roztworu tego dodaje się propanol-2, nasycony uprzednio gazowym bromowodorem. Po odsączeniu strąconego produktu i wysuszeniu go w próżni, otrzymuje się bromowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-benzylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 200°—205,5°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując dl-2-merkaptto-4-benzylo-2-imidazolinę równomolową ilością dl-2-merkaptto-4(5)-fenylo-imidazolinę, otrzymuje się chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenyloimidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 264°—266°C.

Przykład XV. Z 6 części szczawianu dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu uwalnia się wolną zasadę i ekstrahuje ją toluenem. Po wysuszeniu, odparowaniu roztworu organicznego, rozpuszczeniu uzyskanej oleistej pozostałości w 80 częściach acetonu i wprowadzeniu do tego roztworu gazowego chlorowodoru, a następnie po odsączeniu i wysuszeniu strąconej soli, otrzymuje się chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 261,5—264,5°C.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując kwas chlorowodorowy równomolową ilością odpowiedniego kwasu i poddając go reakcji z odpowiednim 6-podstawionym 5,6-dwuwodoro-imidazo-[2,1-b]-tiazolem, otrzymuje się związki o wzorze 1, które w położeniu 2—3 mają wiązanie podwójne, podane w tablicy VI.

Tablica VI

Ar	sól	temperatura topnienia °C
furyl	HCl	206,5—209
tienyl	HCl	159 —160,5
tienyl	HBr	163 —164
tienyl	H ₃ PO ₄	184 —185
tienyl	maleinian	109,2—110,8
tienyl	malonian	95,6— 97,4
fenyl	HCl	174 —176,5

Przykład XVI. Mieszaninę 6 części azotanu dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu i 110 części kwasu siarkowego miesza się przez 5 dni w temperaturze pokojowej, a następnie wylewa się ją na pokruszony lód. Całość alkalizuje się roztworem wodorotlenku amonowego i ekstrahuje chloroformem, a ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 120 częściach toluenu i do roztworu tego dodaje się propanol-2, nasycony uprzednio gazowym chlorowodorem. Po odsączeniu strąconego osadu i przekrystalizowaniu go z 40 części etanolu, otrzymuje się chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 203,5—206°C (rozkład).

Przykład XVII. Roztwór 15 części chlorowodoru dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu w 200 częściach metanolu przesącza się przez węgiel aktywowany, a przesącz dodaje się do 10 części 30% roztworu propanolu-2 i kwasu chlorowodorowego, po czym uwodornia się całość pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej w obecności 3 części 10% palladu osadzonego na węglu aktywowanym jako katalizatora. Po wchłonięciu wyliczonej ilości wodoru (około 3 mole) przerywa się uwodornianie, a po odsączeniu katalizatora i odparowaniu przesącza, otrzymuje się dwuchlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-[4-aminofenylo]-imidazo-[2,1-b]-tiazolu o temperaturze topnienia 245°—250° (rozkład).

Przykład XVIII. Z wodnego roztworu 1,2 części chlorowodoru dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu uwalnia się wolną zasadę, którą ekstrahuje się chloroformem, a ekstrakt suszy się i odparowuje. Po przekrystalizowaniu oleistej pozostałości z 4-metylo-2-pentanonu, otrzymuje się dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylo-imidazo-[2,1-b]-tiazol o temperaturze topnienia 90°—92°C.

Dalsze przykłady ilustrują działanie pasożyto-bójcze związków wytworzonych sposobem według wynalazku.

Przykład XIX. Trzynastu kurczętom o przeciętnej wadze 1,5 kg, zakażonym *Ascaridia galli* i *Heterakis gallinae*, podaje się około 40 mg/kg wagi ciała chlorowodoru dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, przy czym 7 kurczętom podaje się go w kapsułkach żelatynowych, trzem — w wodzie do picia, a pozostałym trzem w pokarmie. Codziennie przez 4 dni zbiera się wszystkie odchody i płucze. Wydalone z odchodami pasożyty odsiewa się, identyfikuje i liczy. Po 4

Tablica VII

Związek I		Liczba pasożytów																	
		Trichostrongylus			Ostertagia			Haemonchus			Nematodirus			Strongyloides			Bunostomum		
		A	B	%	A	B	%	A	B	%	A	B	%	A	B	%	A	B	%
Liczba owiec	Dawka mg/kg																		
2	40	2,165	0	100	605	0	100	-	-	-	7,538	0	100	7,538	0	100	17	11	60
2	20	40,888	56	100	1,376	0	100	-	-	-	918	0	100	3,252	88	98	28	2	93
2	10	12,928	11	100	120	0	100	-	-	-	10,204	0	100	25,356	3	100	137	34	80
1	2,5	4,145	4,245	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42	1	98
Związek II																			
2	40	4,355	0	100	-	-	-	-	-	-	11,060	0	100	184	2	99	332	0	100
2	10	5,581	0	100	-	-	-	-	-	-	7,364	0	100	-	-	-	12	0	100
1	2,5	-	6	0	12	0	-	99	1	-	-	-	-	-	1	0	4	5	45
Związek III																			
2	40	874	1	100	-	-	-	-	-	-	7,516	0	100	91	1	99	47	0	98
2	10	3,866	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	496	202	70	90	65	100

dniach kurczęta zabija się i przeprowadza autopsję, badając obecność pasożytów w różnych organach wewnętrznych przewodu pokarmowego (na przykład żołądek, dwunastnica, jelito cienkie, okrężnica itp.). Stwierdza się całkowity brak pasożytów.

W podobny sposób uzyskuje się podobne wyniki (75—100% wydalenia pasożytów) stosując chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, szczawian dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-chlorofenilo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-bromofenilo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, szczawian dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-nitrofenilo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, chlorowodorek dl-5,6-dwuwodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, chlorowodorek dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu i szczawian dl-5,6-dwuwodoro-6-(3-bromofenilo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu.

Przykład XX. Dorosłym owcom, zakażonym różnymi pasożytami, podaje się doustnie środki podane w tablicy VII. Liczbę pasożytów w odchodach oraz w przewodzie pokarmowym zabitych owiec oblicza się jak w przykładzie XIX.

W tablicy VII:

A — oznacza liczbę pasożytów wydalonych z odchodami.

B — oznacza liczbę pasożytów pozostałych w przewodzie pokarmowym.

$$\% = \frac{A}{A + B} \times 100$$

Związek I — chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu.

Związek II — chlorowodorek dl-5,6-dwuwodoro-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu.

Związek III — chlorowodorek dl-5,6-dwuwodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu.

Przykład XXI. Dorosłym owcom zakażonym Dictyocaulus viviparus oraz młodemu bydłu zakażonemu Dictyocaulus filaria, podaje się doustnie poniżej wymienione środki.

Wielkość zakażenia określa się przez obliczenie larw Dictyocaulus obecnych w odchodach w okresie 24 godzin.

Zakażone zwierzęta dzieli się na 3 grupy:

1. W pierwszej grupie zwierząt dokonano tracheotomii i przymocowano im plastikowe worki do zbierania wydalanych pasożytów. Po 4 dniach leczenia uśmierca się zwierzęta i przeprowadza autopsję, badając obecność pasożytów w płucach, po czym identyfikuje się te pasożyty i oblicza.

2. W drugiej grupie skuteczność leczenia określa się przez zidentyfikowanie i obliczenie liczby larw Dictyocaulus w odchodach zebranych w okresie 24 godzin przed leczeniem oraz w odchodach zebranych w okresie 4 dni po leczeniu.

3. W trzeciej grupie prowadzi się czynności jak w grupie drugiej z tym, że po uśmierceniu zwierząt przeprowadza się autopsję, badając obecność pasożytów w płucach.

Wyniki podaje się w tablicy VIII, w której:

A — oznacza liczbę larw w 1 g odchodów na 1 dzień przed leczeniem

B — oznacza liczbę larw w 1 g odchodów po leczeniu (4 dni)

$$\% (L) = \frac{A}{A + B} \times 100$$

C — oznacza liczbę pasożytów wydanych do woreczka plastikowego

D — oznacza liczbę pasożytów pozostałych w płucach

10

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych imidazo-[2,1-b]-tiazolu o działaniu pasożytościsym, o ogólnym wzorze 1, w którym linia przerywa-

15

Tablica VIII

Związek I			Liczba larw w 1 g odchodów			Liczba pasożytów			Grupa
Rodzaj zwierząt	Liczba zwierząt	Dawka mg/kg	A	B	% (L)	C	D	% (W)	
owce	1	40	1900	0	100	—	0	100	3
owce	2	20	200	0	100	—	1	?	3
cielęta	2	40	12	0	100	—	—	—	2
Związek II									
owce	3	50	940	0	100	303	0	100	1
owce	3	30	1720	0	100	550	8	98	1

C

$$\% (W) = \frac{C}{A + B} \times 100$$

Związek I — chlorowodorek dl-2,3,5,6-czterowodor-6-fenilo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu.

35

Związek II — chlorowodorek dl-5,6-dwuwodor-6-(2-tienylo-imidazo-[2,1-b]-tiazolu).

Przykład XXII. Do mieszanego, ochłodzonego roztworu 5 części dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodor-6-imidazo-[2,1-b]-tiazolu w 40 częściach 2-β-metoksyetylopirydyny dodaje się 5 części wody. Po odpowiednim rozcieńczeniu tego roztworu otrzymuje się preparat odpowiedni do doustnego podawania zwierzętom, a po wysterylizowaniu nadaje się on do stosowania pozajelitowego przy leczeniu robaczy.

40

Przykład XXIII. Mieszaninę 4 części chlorowodoru hydroksyloaminy i 1 części sodowej soli kwasu etylenodwuaminocteroctowego rozpuszcza się w 400 częściach wody, po czym ochładza się roztwór i miesza dodając doń powoli 120 części kwasu siarkowego. Następnie do mieszanego roztworu dodaje się kolejno 360 części 2-β-metoksyetylopirydyny i 36 części chlorowodoru dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodor-6-imidazo-[2,1-b]-tiazolu. Przez dodanie wody ustala się objętość roztworu na 1000 ml, otrzymując preparat do doustnego podawania zwierzętom przy leczeniu robaczy.

50

Przykład XXIV. Wodny roztwór zawierający 100 części 2-β-metoksyetylopirydyny i 15 części chlorowodoru dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodor-6-imidazo-[2,1-b]-tiazolu podaje się doustnie owcom zakażonym *Haemonchus* spp., *Ostertagia*

60

65

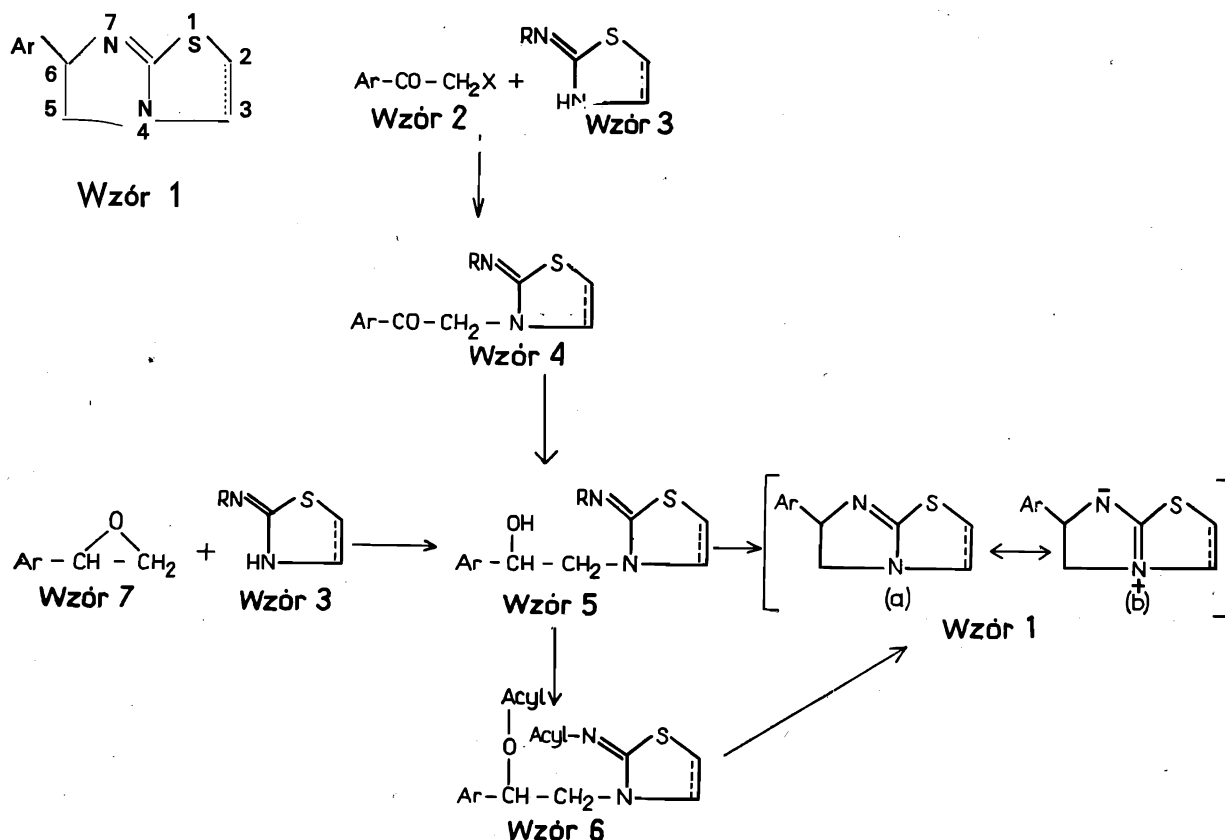
spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Trichuris* spp. i *Chabertia* spp., stosując dawkę 100 mg 2-β-metoksyetylopirydyny i 15 mg chlorowodoru dl-6-fenilo-2,3,5,6-czterowodor-6-imidazo-[2,1-b]-tiazolu na 1 kg wagi ciała. Po 7 dniach zabija się zwierzęta, a autopsja wykazuje 95%—100% zmniejszenie liczby pasożytów w porównaniu z nieleczonymi zwierzętami kontrolnymi.

otrzymany związek o wzorze 1 do odpowiedniego związku 6-(4-nitrofenylowego), który ewentualnie redukuje się następnie do odpowiedniego związku 6-(4-aminofenylowego), a wytworzone związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich nietoksyczne sole ad-dacyjne z kwasami.

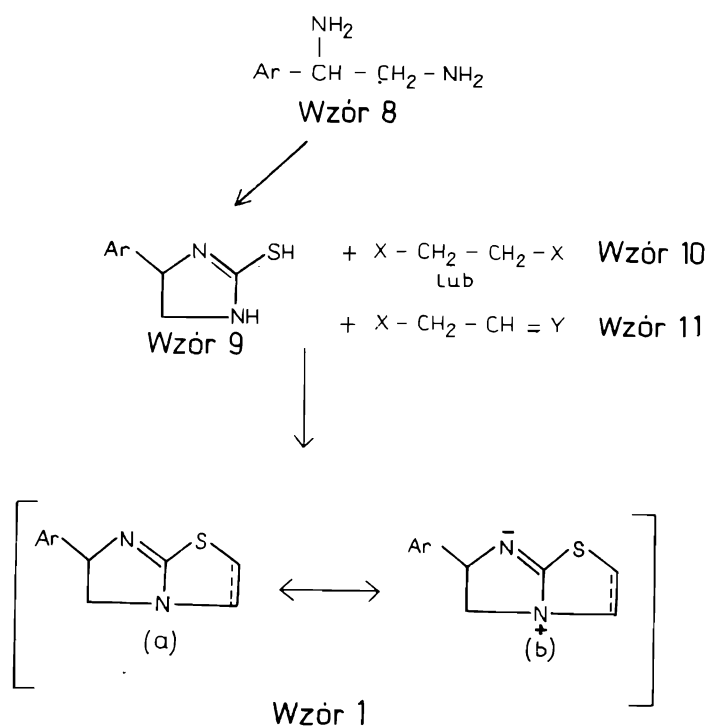
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenyloimidazo-[2,1-b]-tiazolu zamyka się pierścień dl-2-(acetyloimino)-3-(β-hydroksyfenyloetylotiazolidyny.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenyloimidazo-[2,1-b]-tiazolu dl-2-tio-4-fenyloimidazolinę poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji dwuestrem glikolu etylenowego.
4. Sposób według zastrz. 2 lub 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu nitruje się dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenyloimidazo-[2,1-b]-tiazol.
5. Sposób według zastrz. 2—4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-aminofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu redukuje się dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(4-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazol.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-5,6-dwuowodoro-6-(2-tienylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, związek o wzorze 17, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilokarbonylową, korzystnie rodnik acetylowy, ogrzewa się ze środkiem kondensującym, zwłaszcza chlorkiem tio-

nylu, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alifatycznego.

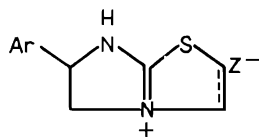
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-5,6-dwuowodoro-6-(3-chlorowcofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, związek o wzorze 18, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilokarbonylową, korzystnie rodnik acetylowy, ogrzewa się ze środkiem kondensującym, zwłaszcza chlorkiem tionylu, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alifatycznego.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-chlorowcofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, związek o wzorze 18, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 7, ogrzewa się ze środkiem kondensującym, zwłaszcza chlorkiem tionylu, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alifatycznego.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-(3-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, związek o wzorze 19, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 7, ogrzewa się ze środkiem kondensującym, zwłaszcza chlorkiem tionylu, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alifatycznego.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-5,6-dwuowodoro-6-(3-nitrofenylo)-imidazo-[2,1-b]-tiazolu, związek o wzorze 19, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 7, ogrzewa się ze środkiem kondensującym, zwłaszcza chlorkiem tionylu, korzystnie w obecności bezwodnika niższego kwasu alifatycznego.



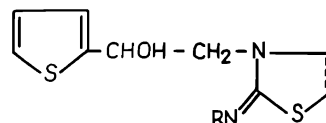
Schemat 1



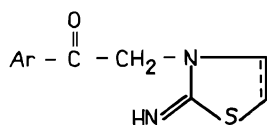
Schemat 2



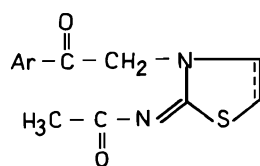
Wzór 12



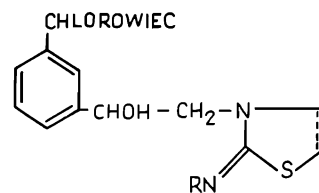
Wzór 17



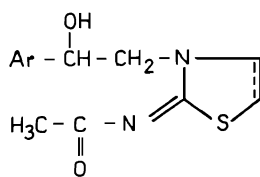
Wzór 13



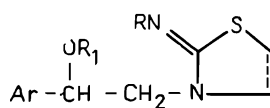
Wzór 14



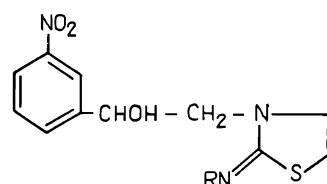
Wzór 18



Wzór 15



Wzór 16



Wzór 19