

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 15.XI.1966 (P 117 360)

Pierwszeństwo: 19.XI.1965 Wielka
Brytania

Opublikowano: 10.VII.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d, 91/24

UKD

Właściciel patentu: Seperic, Morat (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazoliny, występujących w postaci tautomerycznej, o wzorze ogólnym 1, w którym albo X i Z razem oznaczają podwójne wiązanie, a Y oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, albo X i Y razem oznaczają podwójne wiązanie, a Z oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, przy czym w grupie o wzorze 2 symbole R, R₁ i R₂ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, chloru, fluoru lub rodnik alkilowy o 1 — 4 atomach węgla, oraz addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami farmakologicznie dopuszczalnymi.

Związki o wzorze ogólnym 1 mają właściwości lecznicze, a zwłaszcza bakteriobójcze, szczególnie korzystne w leczeniu stanów zapalnych.

Związki pochodnych tiazoliny przedstawione ogólnym wzorem 1 występują w dwóch odmianach tautomerycznych, o budowie aminotiazoliny, przedstawione wzorem 3 oraz o budowie imino-tiazolidyny, przedstawione wzorem 4, w których to wzorach R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.

Dla uproszczenia, w dalszej części opisu są omawiane związki o odmianie tautomerycznej, przedstawione wzorem 3 jako pochodne 2-benzenosulfonyloamino-Δ²-tiazoliny, należy jednak mieć na uwadze, że wynalazek dotyczy również drugiej odmiany tautomerycznej o wzorze 4, wykazywanej charakterystycznymi pasmami widma

2

w podczerwieni dla ugrupowania C = NH występującego poza pierścieniem.

Korzystne właściwości wykazują związki o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki R, R₁ i R₂ nie oznaczają równocześnie atomów wodoru lub gdy jeden z tych podstawników oznacza rodnik metylowy, a co najmniej jeden z pozostałych podstawników nie oznacza atomu wodoru.

Sposób według wynalazku polega na poddaniu reakcji 2-amino-Δ²-tiazoliny, w alkalicznym środowisku wodnym, z chlorkiem kwasu benzenosulfonowego o ogólnym wzorze 5, w którym R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie i ewentualnym przeprowadzeniu otrzymanego związku o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

Reakcję prowadzi się korzystnie w ten sposób, iż na alkaliczny roztwór wodny 2-amino-Δ²-tiazoliny działa się roztworem chlorku kwasu benzenosulfonowego o wzorze 5 w organicznym rozpuszczelniku. Reakcja przebiega bez ogrzewania, a niekiedy nawet wskazane jest stosowanie chłodzenia, np. kąpielą lodową. 2-amino-Δ²-tiazolinę rozpuszcza się w wodnym roztworze zasady, np. w roztworze zawierającym 6 części wagowych wodorotlenku sodowego w 100 częściach objętościowych roztworu lub w roztworze węglanu metalu alkalicznego. Do roztworu dodaje się mieszając stechiometrycznie obliczoną ilość lub nieco więcej chlorku kwasu benzenosulfonowego o wzorze 5, rozpuszczonego w organicznym rozpuszczalniku,

np. w benzenie, toluenie, czterochlorku węgla itp. Można również 2-amino-4²-tiazolinę rozpuścić w wodzie i związek alkaliczny dodawać po wprowadzeniu chlorku pochodnej kwasu benzenosulfonowego. Po zakończeniu reakcji i stwierdzeniu alkaliczności masy poreakcyjnej, produkt wytrąca się przez oziębienie, odsącza, przemywa wodą, suszy w powietrzu i ewentualnie krystalizuje z alkoholem lub innego, odpowiedniego rozpuszczalnika.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, dopuszczalnymi w lecznictwie, np. w chlorowodorku, stosując środowisko alkoholowo-wodne, przy czym otrzymuje się produkty krystaliczne, krystalizujące często z cząsteczką etanolu. Związki te są łatwiej rozpuszczalne w wodzie.

Jak już wspomniano, nowe sulfamidy mają właściwości przeciwbakteryjne. Badania wykazały, że 4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazolina oraz 4'-chloro-2-benzenosulfonylo-2-amino-4²-tiazolina zapobiegają wzrostowi chorobotwórczych bakterii okrężnicy, w stężeniach niższych niż stosowany do tego celu znany sulfametylotiadiazol.

Nowe sulfamidy wywierają częściowe działanie hamujące w stężeniu 1,40 mg/ml i całkowite działanie hamujące w stężeniu 2 mg/ml, podczas gdy w tych samych warunkach częściowe działanie sulfometylotiadiazolu na bakterie okrężnicy, występuje w stężeniu 2 mg/ml, a całkowite działanie hamujące przy stężeniu 2,80 mg/ml.

Poza tym 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazolina ma właściwości moczopędne, co ma szczególne znaczenie przy leczeniu schorzeń wywołanych bakteriami okrężnicy w przewodach moczowych. Wyniki te zostały potwierdzone badaniami klinicznymi.

Sulfamidy wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać dojelitowo lub pozajelitowo w postaci preparatów zawierających nośniki i dodatkowe składniki stosowane do tych celów. Do podawania dojelitowego stosuje się preparaty w dawkach pojedynczych zawierających 100 — 500 mg sulfamidu. Do stosowania pozajelitowego odpowiedni jest roztwór sulfamidu w rozpuszczalniku organicznym nadającym się do wstrzykiwania, np. w postaci ampułek 2 ml, zawierających 500 mg sulfamidu, ogólnie biorąc w dawkach dziennych dla dorosłych 0,5—2 g.

Sposób według wynalazku jest bliżej objaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazolina lub 3'-metylo-4'-chloro-3-benzenosulfonyloamino-2-iminotiazolidyna (obie budowy są równorzędne). Związek ten w odmianach tautomerycznych o wzorze sumarycznym C₁₀ H₁₁ O₂ N₂ S₂ Cl i ogólnym strukturalnym wzorze 1, ma ciężar cząsteczkowy 290, 803 i otrzymywany jest w następujący sposób.

Do kolby stożkowej o pojemności 500 ml, wyposażonej w mieszadło, wprowadza się 61 g zasady 2-aminotiazoliny, rozpuszczonej w roztworze 24 g

wodorotlenku sodowego w 150 ml wody. Do roztworu zasady dodaje się kroplami, mieszając, 135 g chlorku kwasu 4-chloro-3-metylobenzenosulfonowego, rozpuszczonego w 60 ml toluenu. Roztwór miesza się dalej w ciągu 30 minut w kąpeli lodowej, a następnie wstawia na przeciąg 1 godziny do szafy chłodniczej, po czym mieszaninę poreakcyjną przesącza się i osad suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt krystalizuje się z gorącego alkoholu, uzyskując 60 g czystego produktu o temperaturze topnienia 118—120°C, oznaczonej w kapilarze.

Analiza:

obliczono C — 41,13%; N — 9,66%,
otrzymano C — 40,71%; N — 9,20%.

W celu otrzymania chlorowodorku tego sulfamidu 10 g uzyskanej 4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazoliny rozpuszcza się w 100 ml etanolu w temperaturze wrzenia przesącza na gorąco, ochładza do zapoczątkowania krystalizacji i wówczas wysyca chlorowodorem. Chlorowodorek wytrąca się przez wymrożenie, odsącza, przemywa dwukrotnie 10 ml zimnego etanolu i suszy nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 9,5 g chlorowodorku 4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazoliny, co wynosi 74% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu oznaczona w kapilarze wynosi 191—193°C. Produkt krystalizuje z jedną cząsteczką etanolu.

Analiza:

obliczono C — 38,08%; N — 7,03%,
otrzymano C — 38,61%; N — 7,50%.

Przykład II. 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazoliny lub 4'-chloro-3-benzenosulfonyloamino-2-iminotiazolidyna. 20,4 g (0,2 mola) 2-amino-4²-tiazoliny rozpuszcza się w 125 ml wody, mieszając chłodzi się w kąpeli lodowej i dodaje roztwór 42,4 g chlorku kwasu 4-chlorobenzenosulfonowego rozpuszczonego w 50 ml benzenu. W temperaturze 10°C dodaje się następnie w ciągu 20 minut 20 ml wodorotlenku sodowego rozcieńczonego do objętości 100 ml, utrzymując temperaturę 10°C. Miesza się w ciągu 15 minut, przy czym wytrąca się sulfamid, który odsącza się i przemywa trzykrotnie 50 ml wody i raz 50 ml eteru naftowego. Produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w obecności wodorotlenku potasowego w łagodnej temperaturze. Uzyskuje się 31,5 g 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazoliny, co wynosi 57% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu oznaczona w kapilarze wynosi 98—99°C.

Analiza:

obliczono C — 39,30%; N — 10,11%,
otrzymano C — 38,24%; N — 10,09%.

Surowy produkt krystalizuje się przez rozpuszczenie w gorącym, bezwodnym etanolu i oziębienie. Wydajność procesu krystalizacji wynosi 70%.

W celu sporządzenia chlorowodorku tego związku 20 g 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino-4²-tiazoliny rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego, gorącego etanolu i przesącza. Do roztworu ochłodzonego do zapoczątkowania krystalizacji wprowadza się chlorowódor aż do stanu nasycenia. Po wy-

mrożeniu krystalizuje chlorowodorek w postaci lekkich kryształów. Po odsączeniu, przemyciu zimnym alkoholem i wysuszeniu nad wodorotlenkiem potasowym otrzymuje się 15 g chlorowodoru 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, co wynosi 66% wydajności teoretycznej. Chlorowodorek krystalizuje z jedną cząsteczką alkoholu, temperatura topnienia produktu, oznaczona w kapilarze, wynosi 104°C.

Analiza:

obliczono C — 36,30%; N — 7,55%;

otrzymano C — 36,77%; N — 7,80%.

W niżej podanej tabelicy zestawiono właściwości fizykochemiczne związków opisanych w przykładach I i II oraz innych związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku.

Tabela

Związek	Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia °C	Procentowa zawartość azotu		Procentowa zawartość węgla	
			obliczono	otrzymano	obliczono	otrzymano
4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	276,776	98—99	10,11	10,09	39,06	38,24
3'-chloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	290,803	87—88	9,63	9,86	41,30	41,37
3', 5'-dwuchloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	325,252	154—156	8,61	8,02	36,93	37,05
2', 3'-dwuchloro-6'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	325,252	137—139	8,61	8,05	36,93	37,41
2', 3'-dwumetylo-6'-chloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	304,829	144—146	9,18	9,04	43,34	43,34
3', 6'-dwuchloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	325,252	154—160	8,61	8,42	36,93	37,48
4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	290,803	118—120	9,66	9,20	41,30	40,71
4'-fluoro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	260,319	94—96	10,76	10,63	41,53	41,74
2', 5'-dwuchloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazolina	311,225	132—134	9	8,92	34,73	34,90

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazoliny o wzorze ogólnym 1, w którym albo X i Z razem oznaczają podwójne wiązanie, a Y oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, albo X i Y razem oznaczają podwójne wiązanie, a Z oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, przy czym w grupie o wzorze 2 symbole R, R₁, R₂ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, chloru, fluoru lub rodnik alkilowy o 1 — 4 atomach węgla, **znamienny tym**, że na 2-amino- Δ^2 -tiazolinę działa się chlor-
kiem kwasu benzenosulfonowego o ogólnym wzorze 5, w którym R, R₁, R₂ mają wyżej podane
znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się roztworem chlorku kwasu benzenosulfonowego o wzorze 5 w organicznym rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się benzen, toluen lub czterochlorek węgla.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze nie wyższej od temperatury otoczenia.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4'-chloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się sulfochlor-
kiem 4-chlorobenzenu.

6. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3'-chloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 3-chloro-4-metylobenzenem.

7. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3', 5'-dwuchloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 3,5-dwuchloro-4-metylobenzenem.

8. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2', 3'-dwuchloro-6'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 2,3-dwuchloro-6-metylobenzenem.

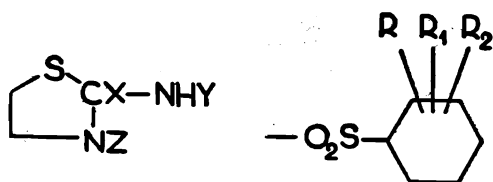
9. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2', 3'-dwumetylo-6'-chloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 2,3-dwumetylo-6-chlorobenzenem.

10. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3', 6'-dwuchloro-4'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 3,6-dwuchloro-4-metylobenzenem.

11. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4'-chloro-3'-metylo-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 4-chloro-3-metylobenzenem.

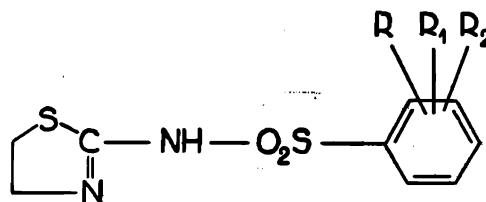
12. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, w przypadku wytwarzania 4'-fluoro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 4-fluorobenzenem.

13. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2', 5'-dwuchloro-2-benzenosulfonyloamino- Δ^2 -tiazoliny, na alkaliczny roztwór wodny 2-amino- Δ^2 -tiazoliny działa się 2,5-dwuchlorobenzenem.

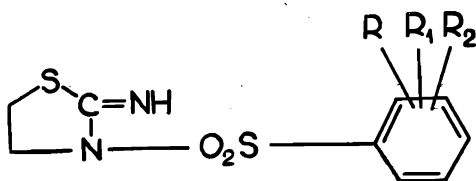


WZÓR 1

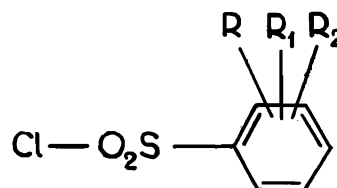
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5