

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58580

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.I.1966 (P 112 523)

Pierwszeństwo: 20.I.1965 dla zastrz. 2
16.VI.1965 dla zastrz. 1
Szwajcaria

Opublikowano: 29.XI.1969

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

UKD

91/39

Właściciel patentu: CIBA Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-/5-nitrotiazolilo-2/-3-nitro-2-ketoczworowodoroimidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-(5-nitrotiazolilo-2) - 3-nitro-2-ketoczworowodoroimidazolu o wzorze przedstawionym na rysunku.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku ma cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza pasożyto-bójcze i bakteriobójcze. Jest on skuteczny przede wszystkim przeciwko pierwotniakom i robakom, na przykład u myszy, przeciwko gram-ujemnym bakteriom, na przykład Salmonella typhi lub bakteriom okrężnicy, na przykład Escherichia coli. Jak wykazały przeprowadzone doświadczenia na chomikach, związek ten jest skuteczny zwłaszcza przy zwalczaniu rzęsistka i ameb, a doświadczenia z myszami i owcami wykazały skuteczność jego przeciwko przywrom. Związek ten jest też skuteczny przy zwalczaniu ziarenkowców, a także pożyteczny jako środek pasożyto-bójczy i bakteriobójczy, w szczególności przy leczeniu schorzeń wywołanych przez wspomniane czynniki chorobotwórcze.

Omawiany związek stanowi ponadto również cenny produkt pośredni do wytwarzania innych pożytecznych związków. 1-(5-nitrotiazolilo-2)-3-nitro-2-ketoczworowodoroimidazol wytwarza się w ten sposób, że 2-keto-3-X-czworowodoroimidazole, zawierające w położeniu 1 resztę 5-Y-tiazolilową-(2), gdzie jeden z symboli X lub Y oznacza atom wodoru, a drugi z tych symboli oznacza atom wodoru albo grupę nitrową, traktuje się stężonym

2

kwasem azotowym w obecności stężonego kwasu siarkowego.

Powyższą reakcję, w której jako produkt wyjściowy stosuje się 2-ketoczworowodoroimidazol, mający w położeniu 1 resztę 5-Y-tiazolilową-(2), w której Y oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, prowadzi się na przykład traktując produkt wyjściowy 96%-owym kwasem azotowym w obecności stężonego kwasu siarkowego. Dymiący kwas azotowy stosuje się przy tym w ilości stechiometrycznej niezbędnej do wprowadzenia pożądaných grup nitrowych lub w nadmiarze, a reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub stosując chłodzenie.

Według wynalazku postępuje się również w ten sposób, że najpierw wprowadza się tylko jedną grupę nitrową i następnie poddaje tak otrzymany związek dalszemu nitrowaniu. Związki wyjściowe można również stosować w postaci soli.

Stosowane jako związki wyjściowe 2-keto-3-X-czworowodoroimidazole, mające w położeniu 1 resztę 5-Y-tiazolilową-(2), przy czym X i Y mają podane wyżej znaczenie, otrzymuje się na przykład w ten sposób, że 5-Y-2-aminotiazol, w którym Y oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, poddaje się reakcji z izocyjanianiem chlorowcoetylowym i otrzymany N¹-chlorowcoetylo-N-[5-Y-tiazolilo-(2)]-mocznik, zawierający przy atomie azotu atom wodoru, przez zamknięcie pierścienia na przykład za pomocą traktowania zasadą, jak

wodorotlenkiem sodowym, przeprowadza w niepodstawiony w położeniu 3 2-ketoczworowodorimidazol, zawierający w położeniu 1 resztę 5-Y-tiazolilową-(2).

W przypadku gdy w otrzymanym związku Y oznacza atom wodoru, ewentualnie przeprowadza się go przez traktowanie równoważną ilością dymiącego kwasu azotowego w warunkach nie powodujących hydrolizy, w 3-nitro-2-keto-czworowodorimidazol, zawierający nie podstawioną w położeniu 5 resztę tiazolilową-(2).

Stosowane jako związki wyjściowe 3-nitro-2-keto-czworowodorimidazole, zawierające w położeniu 1 nie podstawioną w położeniu 5 resztę tiazolilową-(2), a zwłaszcza 3-nitro-2-keto-1-tiazolilo-(2)-czworowodorimidazol, są związkami nowymi.

Otrzymany sposobem według wynalazku związek może być stosowany jako środek leczniczy na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów w mieszaninie z organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym nośnikiem, nadającym się do podawania dojelitowego, pozajelitowego lub zewnętrznego. Do wytwarzania tych preparatów można stosować takie materiały, które nie reagują z nowym związkiem, na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, krochmal, stearynian magnezowy, talki, roślinne oleje, alkohole benzylowe, guma, glikole polietylenowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki środków leczniczych.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, maści, kremów, a w postaci ciekłych roztworów, zawiesin i emulsji. Ewentualnie mogą być one sterylizowane i/lub zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole powodujące zmianę ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Mogą także zawierać inne cenne substancje o właściwościach leczniczych.

Wspomniany związek można również stosować wraz ze znanymi paszami lub nośnikami w postaci preparatów weterynaryjnych lub pasz czy dodatków paszowych przy hodowli zwierząt.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach.

Przykład I. Otrzymany w temperaturze 60–70°C roztwór 34 g 1-[tiazolilo-(2)]-2-ketoczworowodorimidazolu w 160 ml stężonego (96%-owego) kwasu siarkowego chłodzi się do temperatury –10°C i w ciągu 30 minut wkrapla doń 17,9 ml dymiącego (96%-owego) kwasu azotowego, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie wylewa, mieszając, na 1 kg lodu i pozostawia na przeciąg 1 godziny. Po odstaniu odsąca się otrzymany 3-nitro-1-[5-nitrotiazolilo-(2)]-2-ketoczworowodorimidazol i suszy w temperaturze 90°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się produkt o barwie białej do jasno-żółtej, rozkładający się w temperaturze 228–230°C.

Stosowany tu materiał wyjściowy wytwarza się w ten sposób, że roztwór 100 g (1 mol)-2-amino-tiazolu w 600 ml acetonu chłodzi się do temperatury 8–10°C i mieszając wkrapla doń w ciągu 4 godzin 105 g (1 mol) izocyjanianu chloroetylowego. Podczas wkrapiania mieszaninę reakcyjną

utrzymuje się w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa w celu usunięcia 300 ml acetonu przez oddestylowanie, po czym dodaje się 530 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego, co powoduje przejściowe rozpuszczenie się produktu.

Mieszaninę ogrzewa się i oddestylowuje aceton do uzyskania temperatury wrzenia 80°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej miesza się w ciągu nocy i następnie odsąca osad. Otrzymany 1-[tiazolilo-(2)]-2-ketoczworowodorimidazol przemycza się wodą i acetonem i suszy w temperaturze 80°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 116 g produktu o temperaturze topnienia 212–214°C. Produkt ten można dalej oczyścić na przykład przez rozpuszczenie w 2n kwasie solnym, dodanie do roztworu węgla aktywowanego, odsączenie i zobojętnienie przesącza za pomocą 5n wodorotlenku sodowego, stosując mieszanie.

Przykład II. Otrzymany w temperaturze 20–25°C roztwór 21,5 g 1-[5-nitrotiazolilo-(2)]-2-ketoczworowodorimidazolu w 55 ml stężonego kwasu siarkowego (96%-owego) chłodzi się do temperatury –7°C i w ciągu 10 minut traktuje 4,4 ml stężonego (96%-owego) kwasu azotowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 1½ godziny w temperaturze 22°C i wylewa na 400 g lodu z 50 ml wody, chłodząc lodem. Po odstaniu w ciągu ½ godziny odsąca się otrzymany 1-[5-nitrotiazolilo-(2)]-2-keto-3-nitroczworowodorimidazol, przemycza zimną wodą do uzyskania odczynu obojętnego i suszy w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przekrystalizowuje się z wrzącej pirydyny lub wrzącego dwumetyloformamidu.

Stosowany tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że roztwór 25 g 2-amino-5-nitrotiazolu i 50 g izocyjanianu 2-chloroetylowego w 250 ml czterowodorofuranu ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w ciągu 16 godzin do temperatury 80–90°C. Po ochłodzeniu odparowuje się 150 ml czterowodorofuranu, odsąca wytrącony produkt na naczyniu i przemycza ciepłym eterem izopropylowym. Otrzymuje się N-(2-chloroetylo)-N¹-[5-nitrotiazolilo-(2)]-mocznik w postaci kryształów, które topią się w temperaturze 140°C z równoczesnym rozkładem.

25 g N-(2-chloroetylo)-N¹-[5-nitrotiazolilo-(2)]-mocznika w 1000 ml wody ogrzewa się do wrzenia w ciągu 7 godzin mieszając. Wytrącony osad odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny dwumetyloformamidu z metanolem. Otrzymuje się 1-[5-nitrotiazolilo-(2)]-2-ketoczworowodorimidazol w postaci żółtych kryształków o temperaturze topnienia 259–260°C.

Przykład III. 42,8 g (0,2 mola) 1-[tiazolilo-(2)]-2-keto-3-nitroczworowodorimidazolu rozpuszcza się w 200 ml stężonego (96%-owego) kwasu siarkowego. Roztwór chłodzi się do temperatury –10°C i w ciągu 30 minut wkrapla doń 1,52 ml (0,21 mola) stężonego (63%-owego) kwasu azotowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i wylewa mieszając na 1000 g lodu. Po jednogodzinnym od-

staniu odsącza się otrzymany 1-[5-nitrotiazolilo-(2)]-2-keto-3-nitroczerwodorimidazol i suszy go w temperaturze 90°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się przez przekrystalizowanie z dwumetyloformamidu. Rozkłada się on w temperaturze 238—240°C.

Stosowany tu materiał wyjściowy otrzymuje się w ten sposób, że otrzymany w temperaturze 60—70°C roztwór 34 g (0,2 mola) 1-[tiazolilo-(2)]-2-ketoczerwodorimidazolu w 160 ml stężonego (96%-owego) kwasu siarkowego chłodzi się do temperatury -10°C i w ciągu 30 minut wkrapla doń 15,2 ml (0,21 mola) stężonego kwasu azotowego (63%-owego). Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu godziny i mieszając wylewa na 1 kg lodu. Po godzinnym odstaniu odsącza się wytworzony 1-[tiazolilo-(2)]-2-keto-3-nitroczerwodorimidazol

imidazol i suszy w temperaturze 90°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się dalej przez przekrystalizowanie z dwumetyloformamidu. Rozkłada się on w temperaturze 224°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(5-nitrotiazolilo-2)-3-nitro-2-ketoczerwodorimidazolu, **znamienny tym**, że 2-keto-3-X-imidazole, posiadające w położeniu 1 resztę 5-Y-tiazolilową-(2), przy czym jeden z symboli X i Y oznacza atom wodoru, a drugi atom wodoru lub grupę nitrową, nitruje się stężonym kwasem azotowym w obecności stężonego kwasu siarkowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się kwas azotowy o stężeniu 96%.

