



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.05.77 (P. 198294)

Pierwszeństwo: 19.07.76 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.78

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1980

Int. Cl.² C07D 277/34
A61K 31/425



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Syntex Inc., Palo Alto (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych związków tiazolowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków tiazolowych, a mianowicie 1-alkiloamino-3-/5-karbocykloalkiloaminokarbonylotiazolilo-2-oksy/-propanolu-2 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, użytecznych w leczeniu chorób serca i nadciśnienia u ssaków.

Związkiem stosowanym często obecnie w Stanach Zjedn. Ameryki do leczenia arytmii serca jest propranolol, czyli 1-/izopropioloamino-3-/1-nafityloksy/-propanol-2. Terapeutyczne działanie tego związku polega na blokowaniu miejsc β -adrenergicznych receptorów serca i jest ogólnym β -adrenergicznym środkiem blokującym wszystkie miejsca β -adrenergicznych receptorów, zarówno w płucach jak i w sercu. Propranolol jest przeciwwskazany dla pacjentów cierpiących na astmę lub chroniczne, czopujące choroby płuc, gdyż obserwuje się u tych pacjentów wzrost oporu przepływu powietrza i zmniejszenie oskrzeli. W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3897441 opisano 3-/5-podstawione-aminokarbonylotiazolilo-2-oksy/-propanolu-2/1-aminy, wykazujące β -adrenergiczne działanie blokujące i selektywność sercową.

Stwierdzono, że nowe pochodne tej klasy związków wykazują nieoczekiwanie wyższe działanie β -blokujące i/lub selektywność sercową i/lub obniżoną depresję sercową. Nowe związki są zwłaszcza korzystne w leczeniu lub łagodzeniu angina pectoris

2

i niemiarowości serca, a ponadto dzięki selektywnemu działaniu mogą być stosowane u pacjentów chorych na astmę i chroniczne, czopujące choroby płuc.

Wytwarzane sposobem według wynalazku nowe związki mają wzór ogólny 1, w którym n oznacza liczbę 2, 3 lub 4, R¹ oznacza rodnik karbocykliczny, taki jak rodnik bicyklo[3,1,0]heksylowy, bicyklo[2,2,1]heptylowy, adamantylowy, 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylowy-1, przy czym połączenie z grupą (CH₂)_n może nastąpić przez każdy atom rodnika bicyklo[3,1,0]heksylowego, bicyklo[2,2,1]heptylowego i adamantylowego oraz w pozycji 1 rodnika bicyklo[2,2,2]oktylowego, a R² oznacza niższy rodnik alkilowy.

Zakres wynalazku obejmuje również sposób wytwarzania farmaceutycznie dopuszczalnych soli powyższych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że odpowiedni 3-/5-podstawiony-tiazolilo-2-oksy/-1,2-epoksypropan poddaje się reakcji z alkiloaminą posiadającą żądany podstawnik R².

Preparaty farmaceutyczne zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być w postaci stałej lub ciekłej, zawierającej jeden lub więcej związków aktywnych, w połączeniu z odpowiednimi farmaceutycznymi roztworami, np. wodą sterylną lub stałymi dodatkami do leków.

Powyższe związki mają asymetryczny atom wę-

gła i występują w postaci izomerów optycznych. Postaci endo i egzo podstawnika R^1 są izomeryczne i gdy poszczególny podstawnik R^1 jest również asymetryczny, np. egzo lub endobicyklo[3,1,0]heksyl-2, związki występują jako następne izomery optyczne. Powyższy wzór przedstawia zarówno pojedyncze enancjomery i diastereoizomery, jak również ich mieszaniny, a zakresem wynalazku objęty jest sposób wytwarzania pojedynczych izomerów i ich mieszanin.

Poniżej wyjaśniono znaczenie używanych w opisie definicji i określeń, chyba, że w tekście zaznaczono inaczej.

Określenie niższy rodnik alkilowy oznacza rodniki alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1–6 atomów węgla, takie jak pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe rodniki alkilowe. Przykładami niższych rodników alkilowych są rodniki metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, III-rz.-butylowy, n-heksylowy i podobne.

Określenie grupa alkiloaminowa oznacza grupę o wzorze $R'HN-$, w którym R' oznacza rodnik alkilowy, a określenie niższa grupa alkiloaminowa oznacza grupę, w której R' jest niższym rodnikiem alkilowym.

Określenie grupa aminokarbonyłowa lub karbamylowa oznacza grupę o wzorze H_2NCO- . Określenie podstawiona grupa alkiloaminokarbonyłowa lub podstawiona grupa alkilokarbamylowa oznacza grupę o wzorze $R^1(CH_2)_nNHCO-$, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie. Przykładami podstawionych grup alkiloaminokarbonyłowych lub alkilokarbamylowych są grupy 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonyłowa lub 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etylokarbamylowa, 4-/adamantylo-1-/n-butyloaminokarbonyłowa lub 4-/adamantylo-1-/n-butylokarbamylowa i podobne.

Określenie rodnik bicyklo[3,1,0]heksylowy oznacza i obejmuje następujące rodniki, w których wolna wartościowość oznacza miejsce przyłączenia do grupy $-(CH_2)_nNHCO-$ we wzorze 1. Są to rodniki: egzobicyklo[3,1,0]heksylowy-6 o wzorze 4, endobicyklo[3,1,0]heksylowy-6 o wzorze 5, egzobicyklo[3,1,0]heksylowy-3 o wzorze 6, endobicyklo[3,1,0]heksylowy-3 o wzorze 7, egzobicyklo[3,1,0]heksylowy-2 o wzorze 8, endobicyklo[3,1,0]heksylowy-2 o wzorze 9, bicyklo[3,1,0]heksylowy-1 o wzorze 10, przy czym rodniki o wzorach 8, 9 i 10 mają asymetryczny atom węgla.

Określenie rodnik bicyklo[2,2,1]heptyłowy oznacza i obejmuje następujące rodniki, w których wolna wartościowość oznacza miejsce przyłączenia do grupy $-(CH_2)_nNHCO-$ we wzorze 1. Są to rodniki: bicyklo[2,2,1]heptyłowy-1 o wzorze 11, bicyklo[2,2,1]heptyłowy-7 o wzorze 12, egzobicyklo[2,2,1]heptyłowy-2 o wzorze 13, endobicyklo[2,2,1]heptyłowy-2 o wzorze 14, przy czym rodniki o wzorach 13 i 14 mają asymetryczny atom węgla.

Określenie rodnik 4-metylobicyklo[2,2,2]oktyłowy-1 oznacza rodnik o wzorze 15, w którym wolna wartościowość oznacza miejsce przyłączenia do grupy $-(CH_2)_nNHCO-$ we wzorze 1.

Określenie rodnik adamantylowy obejmuje rodniki o wzorach 16 (adamantylowy-2) i 17 (adamantylowy-1). Wolna wartościowość oznacza miejsce przyłączenia do grupy $-(CH_2)_nNHCO-$ we wzorze 1.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole są solami addycyjnymi-wodór-anion, które nie zmieniają właściwości farmaceutycznych związków. Sole addycyjne zawierające anion nieorganiczny obejmują takie aniony jak chlorki, bromki, jodki, siarczany, fosforany, azotany i podobne. Sole zawierające anion organiczny obejmują takie aniony jak octany, benzoesany, mleczały, pikryniany, propioniany, maślały, waleriany, winiany, maleiniany, fumarany, cytryniany, bursztyniany, tosylany, askorbiniany, nikotyniany, adypiniany, glikoniany i podobne.

Typowymi przykładami związków o wzorze 1 i ich soli są np. związki zilustrowane w przykładach XXXVIII–XLI oraz V. Korzystnymi podstawnikami R^1 są rodniki endobicyklo[3,1,0]heksylowy-6, endobicyklo[3,1,0]heksylowy-3, bicyklo[2,2,1]heptyłowy-7 i adamantylowy-2. Korzystnymi podstawnikami R^2 są rodniki izopropylowy i III-rz.-butylowy, zwłaszcza izopropylowy. Symbol n oznacza korzystnie liczbę 2, a więc rodnik etylowy. Zwłaszcza korzystnymi związkami o wzorze 1 są następujące związki:

1-izopropylamino-3-/5-/2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo/etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy-/propanol-2, temperatura topnienia 84–85°C,
1-III-rz.-butylamino-3-/5-/2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo/etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy-/propanol-2, temperatura topnienia 111–113°C,
1-III-rz.-butylamino-3-/5-/2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy-/propanol-2, który w postaci chlorowodoru ma temperaturę topnienia 161–166°C.

Korzystnymi farmaceutycznie dopuszczalnymi solami są sole addycyjne wodór- bromek, siarczan, mleczał, winian, bursztynian, a zwłaszcza chlorek i maleinian. Tak więc korzystnymi solami o wzorach 1 są sole zawierające korzystny anion, a zwłaszcza korzystnymi solami są sole korzystnych związków zwłaszcza chlorowodoru i maleiniany.

Związki o wzorze 1 wytwarza się w sposób opisany w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 897 441, z odpowiednich, podstawionych w pozycji 5 pochodnych 2-bromo lub 2-chlorotiazolowych. Te związki wyjściowe wytwarza się w sposób opisany poniżej w syntezie 3, z 2-bromo-5-karboksytiazolu lub 2-chloro-5-karboksytiazolu.

Związki o wzorze 1 wytwarza się ponadto dogodnie w sposób przedstawiony na schemacie 1. Najpierw wytwarza się przejściowy związek epoksydowy o wzorze 2, a następnie poddaje go reakcji z odpowiednią alkiloaminą i otrzymuje związek o wzorze 1. We wzorze występującym w schemacie 1 X oznacza chlor, brom, grupę $-SOR^3$ lub $-SO_2R^3$, w których R^3 oznacza niższy rodnik alkilowy, fenyłowy lub benzyłowy, a R^1 , n i R^2 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w sposób następujący:

Związek o wzorze 3, w którym R^1 , n i X mają

wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z anionem glicydowym, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku. Korzystnie najpierw poddaje się reakcji glicyd z wodorkiem metalu alkalicznego w celu wytworzenia anionu glicydowego. Tę wstępną reakcję prowadzi się zazwyczaj w temperaturze od -30 do 30°C , korzystnie od -10 do 5°C w ciągu około 1 minuty do 1 godziny, korzystnie 5–20 minut. Związek o wzorze 3 rozpuszcza się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku i poddaje reakcji z utworzoną poprzednio mieszaniną zawierającą anion glicydowy. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w temperaturze od -30 do 25°C , korzystnie od -10 do 0°C , w ciągu około 1 minuty do 1 godziny, korzystnie 10–30 minut. Zazwyczaj stosuje się stosunek molowy wodorku metalu alkalicznego i glicydu 1–5, korzystnie 1–1,3, a stosunek molowy związku o wzorze 3 do glicydu w granicach 1–5, korzystnie 1–1,3.

Jako wodorki metalu alkalicznego stosuje się np. wodorek sodu, wodorek potasu, wodorek litu i podobne. Jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się np. czterowodorofuran, eter dwuetylowy, dioksan, dwumetoksyetan, dwumetyloformamid i podobne oraz ich mieszaniny. Obydwie powyższe reakcje prowadzi się w warunkach bezwodnych, korzystnie w atmosferze gazu obojętnego np. azotu.

Produkt o wzorze 2 korzystnie wyodrębnia się przed następnym etapem reakcji. Wyodrębnienie przeprowadza się znanymi metodami, takimi jak wytrącanie wodą, ekstrakcja, krystalizacja lub chromatografia. Związek o wzorze 2 poddaje się następnie reakcji z monoalkiloaminą mającą żądany podstawnik alkilowy, w celu otrzymania związku o wzorze 1. Reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od -10 do 100°C , korzystnie 10 – 25°C , w ciągu 1–48 godzin, korzystnie 5–18 godzin przy stosunku molowym alkiloaminy do związku o wzorze 2 wynoszącym 1–30, korzystnie 1–10. Jako alkiloaminy stosuje się np. metyloaminę, etyloaminę, izopropyloaminę, II rz. butyloaminę, n-pentyloaminę, 4-metylopentyloaminę i podobne. Jako obojętne rozpuszczalniki organiczne stosuje się np. metanol, etanol, monoglim, aceton i podobne oraz ich mieszaniny.

Wytworzony produkt o wzorze 1 wydziela się i izoluje znanymi metodami, takimi jak odparowanie, krystalizacja, chromatografia, chromatografia cienkowarstwowa itp., opisane poniżej w przykładach.

Wyjściowe związki o wzorze 3, w których X oznacza grupy $-\text{SOR}^3$ i $-\text{SO}_2\text{R}^3$ wytwarza się w sposób opisany poniżej w przykładach I–XXXVII lub oczywistymi modyfikacjami tych sposobów, np. przez zastąpienie reagentu takiego jak merkaptan metylu lub benzylu przez merkaptan etylu w przykładzie XXV.

Poszczególne diastereoмеры i izomery optyczne otrzymuje się znanymi metodami rozdzielania i oczyszczania w przypadku diastereoмерów albo znanymi metodami rozdzielania izomerów optycznych, np. poddając reakcji mieszaninę izomerów optycz-

nych z optycznie czynnym kwasem a następnie rozdzielając znanymi metodami, np. na drodze krystalizacji, otrzymaną mieszaninę optycznych soli związków o wzorze 1 na odpowiednie (+) lub (–) sole optyczne.

Poszczególne izomery optyczne lub, w pewnych przypadkach, wzbogaconą w jeden z izomerów mieszaninę związków o wzorze 1 można również wytwarzać przez zastosowanie odpowiednich (+) lub (–) optycznie czynnych izomerów acetonidu gliceryny w reakcji z 2-bromo, 2-chloro, 2-etylosulfinylo lub 2-etylosulfonylo-podstawionymi w pozycji 5, tiazolami, mającymi żądany podstawnik w pozycji 5, zgodnie z opisem patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 897 441. Gdy otrzymuje się wzbogaconą mieszaninę izomerów, rozdziela się ją znanymi metodami.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 wytwarza się przez ostrożne zobojętnienie części 1-alkiloaminopropionowej za pomocą żadanego kwasu, w temperaturze 0 – 100°C . Inne farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne można następnie wytwarzać przez wymianę anionu za pomocą żywicy jonowymiennej, sole trudniej rozpuszczalne można wytwarzać z łatwiej rozpuszczalnych przez podwójny rozkład lub w reakcji soli addycyjnej jednego kwasu z innym kwasem, który uwalnia kwasowy składnik wyjściowej soli addycyjnej.

Innym ważnym etapem sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 jest konwersja soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze 1, w odpowiednie wolne zasady, za pomocą nieorganicznej lub organicznej zasady. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0 – 100°C , w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, stosując stechiometryczną ilość organicznej lub nieorganicznej zasady, wystarczającą do zobojętnienia soli addycyjnej z kwasem i uwolnienia wolnej zasady o wzorze 1. Jako zasady nieorganiczne stosuje się wodorotlenki, węglany, alkoholany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych albo amoniaku. Jako zasady organiczne stosuje się pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe aminy, takie jak dwumetyloamina, dwuetyloamina lub trójetiloamina. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się niższe alkohole, wodę, niższe estry alkilowe niższych kwasów alkanokarboksylowych, niższe eteralkilowe i niższe ketony alifatyczne.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki są użyteczne w leczeniu i łagodzeniu nieprawidłowości sercowo-naczyniowych u ssaków. Terapeutyczne działanie tych związków polega na selektywnym blokowaniu miejsc β -adrenergicznych receptorów serca, a ponadto z uwagi na selektywność sercową, mogą być one stosowane u pacjentów cierpiących na astmę i chroniczne, czopujące choroby płuc. Nowe związki są zwłaszcza użyteczne w leczeniu lub łagodzeniu niemierności serca, angina pectoris, przerostowego zwężenia aorty, pheochromocytoma, nadciśnienia gruczołu tarczowego, syndromów hiperkinetycznych, czwórobjawnu Fallota, dwudzielnego zwężenia z częstokurczem, ogólnych stanów niedokrwistości i nadciśnienia zwią-

żanego z pojemnością minutową serca zwiększoną z powodu nadczynności adrenergicznej.

Związki są aktywne zarówno w leczeniu lub łagodzeniu ostrych ataków wymienionych chorób serca, jak też mogą być podawane profilaktycznie w celu zapobiegania lub zmniejszania częstotliwości tych ataków. Działanie profilaktyczne jest zwłaszcza pożądane przy angina pectoris, gdyż obecnie powszechnie używane leki np. nitrogliceryna nie wykazują działania profilaktycznego. Dodatkowe informacje na temat stosowania, działania i oznaczania środków β -blokujących można znaleźć w literaturze, np. Dotlery i inni, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, t. 10, nr 6, str. 765—797 oraz cytowane tam odnośniki.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki mogą być również stosowane do leczenia nadciśnienia u ssaków.

Związki podaje się w znany sposób, zarówno przy leczeniu chorób serca jak i nadciśnienia, w dawkach 0,01—5 mg na kg wagi ciała. Dokładna wielkość dawki zależy oczywiście od sposobu podawania, stanu lezonego i organizmu. Gdy związki stosuje się do leczenia takich stanów serca jak niemierność, to podaje się je doustnie lub dożylnie. Gdy związki stosuje się do leczenia nadciśnienia lub takich chorób serca jak angina pectoris, podaje się je zazwyczaj doustnie.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki podaje się w różnych postaciach dawek, same lub w połączeniu z innymi lekami, w postaci preparatów farmaceutycznych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty farmaceutyczne zasadniczo zawierają związki aktywne i farmaceutyczny nośnik. Nowe związki zazwyczaj podaje się w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli. Jako nośnik stosuje się substancje stałe lub ciekłe, w których związek aktywny rozpuszcza się, dysperguje lub zawiesza i może on ewentualnie zawierać niewielkie ilości środków konserwujących i/lub buforów pH. Stosowanym środkiem konserwującym jest np. alkohol benzylowy. Jako środki buforujące stosuje się np. octan sodu, farmaceutyczne sole fosforowe itp.

Preparaty ciekłe wytwarza się np. w postaci roztworów, emulsji, zawiesin, syropów lub eliksirów i mogą one ewentualnie zawierać niewielkie ilości środków konserwujących i/lub buforujących, a ponadto korzystnie zawierają składnik terapeutyczny w dogodnym stężeniu dawki jednostkowej.

Preparaty stałe mają postać tabletek, proszków, kapsułek, pigułek itp., korzystnie w postaci dawki jednostkowej do prostego podawania. Jako stałe nośniki stosuje się farmaceutyczne postacie skrobi, laktozę, sacharynę sodową, kwaśny siarczan sodu itp.

Opierając się na badaniach pokrewnych związków, należy również przewidzieć miejscowe działanie znieczulające nowych związków. W takich przypadkach związki stosuje się miejscowo, śródskórnym lub podskórnym.

Poniższe testy ilustrują właściwości związków wytworzonych sposobem według wynalazku.

Test I ilustruje biologiczne, sercowo-naczyniowe

działanie związków wytworzonych sposobem według wynalazku, w porównaniu ze znanym β -adrenergicznym środkiem blokującym propranololem, czyli 1-izopropylamino-3-naftylo-1-oksy/-propanolem-2.

Test I. Psy laboratoryjne obydwu płci o wadze 7,6—14 kg uspiono dożylnie za pomocą 30 mg/kg pentobarbitalu sodu, uzupełnionego dodatkowo 5 mg/kg/godzinę. Każde zwierzę oddychało powietrzem otoczenia za pomocą aparatu do oddychania. Siłę skurczu prawej komory notowano za pomocą wskaźnika przyszytego do wolnej ścianki prawej komory, ogólnoustrojowe ciśnienie krwi notowano na wyjściu za pomocą rurki z arterii udo-
15 twornika ciśnienia żylnego, przymocowanego do zgłębnika dotchawczego przez rurkę. Dane zapisywano za pomocą fizjologicznego przyrządu rejestrującego.

Leki podano dożylnie przez rurkę do żyły udo-
20 wej. Podawano dawki 0,09 μ g/kg i 0,5 μ g/kg ogólnego środka β -stymulującego dwuwodzianu siarczanu ($\pm$) -izoproterenolu w ciągu okresu kontrolnego, odpowiednio po 10 i 20 minutach, a następnie uzupełniano każdą dawkę badanym środkiem β -blokującym. W 30—40 sekund po każdej dawce 0,09 μ g/kg izoproterenolu podawano 0,5—2,5 μ g/kg histaminy, powodującej zwiększenie ciśnienia tchawczego o 10—20 mm H₂O. Podano 4—6 następujących dawek badanego środka β -blokującego: 0,01; 0,0316; 0,1; 0,316; 1,0 i 3,16 albo 0,0316; 0,1; 0,316, 1,0 i 3,16 albo 0,1; 0,316, 1,0 i 316 mg/kg. Podane dawki dzielono na 45-minutowe przedziały. Bada-
30 no jeden związek β -blokujący na jednym psie. Dawki obliczano dla wolnych zasad a nie dla soli.

Za pomocą programu komputerowego oznaczano kumulujące się dawki każdego z badanych związków, powodujące 50% zahamowanie zwiększenia siły serca przy 0,5 μ g/kg izoproterenolu (ED₅₀DF), kumulujące się dawki każdego związku, powodujące 20% zahamowania ochrony izoproterenolowej (0,09 μ g/kg) wzorcowego zwiększenia ciśnienia tchawczego wywołanego histaminą (ED₂₀TP) oraz skumulowane dawki każdego związku, powodujące 20% zahamowania, obniżenia ciśnienia rozkurczowego krwi wywołanego dawką 0,09 μ g/kg izoproterenolu (ED₂₀DBP). Dla każdego badanego związku β -blokującego obliczono stosunki selektywności, wskazujące selektywność sercową. Dla obliczenia selektywności sercowej względem selektywności płucnej, dzielono ED₂₀TP przez ED₅₀CF; natomiast dla obliczenia selektywności sercowej względem selektywności naczyniowej ED₂₀DBP dzielono przez ED₅₀CF. Przy obliczeniu stosunków selektywności dla β -receptorów sercowych przeciw płucnym i β -receptorów sercowych przeciw naczyniowym, wyodrębniano zwiększenie siły skurczu na izoproterenol gdyż zmienia się ono mniej niż zwiększenie w kategorii serca. Zamiast dawki powodującej 50% zahamowania wybrano dawki powodujące 20% zahamowania ochrony izoproterenolowej (0,09 μ g/kg) wzorcowego wzrostu histaminy w ciśnieniu tchawczym (ED₂₀TP) i dawki powodujące 20%
65

zahamowania zmniejszenia ciśnienia rozkurczowego krwi wywołanego dawką 0,09 $\mu\text{g/kg}$ izoproterenolu ($\text{ED}_{20}/\text{DBP}$), gdyż osiągnięcie 50% zahamowania nie jest możliwe przy podawaniu dawek stosowanych w tych badaniach. Stosunek selektywności większej niż 1 wskazuje selektywność dla sercowego β -receptora, zaś stosunek mniejszy niż 1 wskazuje selektywność dla płucnego lub naczyniowego β -receptora.

Wyniki powyższego eksperymentu zestawiono w tablicy I. Przy interpretacji wyników należy zauważyć, że niższe ED_{50}CF oznacza wyższą aktywność blokującą sercowe β -receptory związków. Większe ED_{20}TP i większe ED_{20}DBP oznacza, że dla związku trudniej jest wywołać blokowanie β -receptorów płucnych i naczyniowych. Większy stosunek selektywności oznacza dla związku łatwiejsze zahamowanie sercowych β -receptorów w porównaniu z β -receptorami płucnymi i naczyniowymi.

Identyfikacja związków w tablicy I.

Litera kodowa	Związek
A	1-III-rz.butyloamino-3-[5-/2-[adamantyl-1]etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy]propanol-2
B	1-III-rz.butyloamino-3-/5-[2-/4-metylobicyklo[2,2,2]-oktylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2,
C	1-III-rz.butyloamino-3-/5-[2-/bicyklo[2,2,1]oktylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2,
D	1-III-rz.butyloamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2,
E	1-izopropylamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2

Test II. Określono toksyczność (tj. LD_{50}) związków wytwarzanych sposobem według wynalazku w porównaniu z wzorcowym propranololem. W tym celu badano 4–6 grup samców myszy (ICR — Simonson), składające się zazwyczaj z 6–8 myszy o wadze 18–24 g. Badany związek rozpuszczono w kwasie + woda lub w Tween 80^R rozpuszczalnik typu monooleinianu sorbitanu (poliooksyetyleny) + woda i podawano dożylnie do żyły ogonowej myszy. Zwierzęta obserwowano na ostrą toksyczność. Każda grupa myszy otrzymała inną dawkę. Wartość LD_{50} obliczono metodą Litchfielda i Wilcoxa (J. Pharmacol. and Exptl. Therap. 96, 99–113, 1949).

Wyniki badań zestawiono w tablicy II. Wyższa wartość LD_{50} oznacza mniejszą toksyczność.

Przedmiot wynalazku wyjaśniono dokładniej w poniższych przykładach. Jeśli nie zaznaczono ina-

czej, temperatury wyrażono w $^{\circ}\text{C}$, określenie temperatura pokojowa lub otoczenia oznacza temperaturę około 20°C . Procenty wyrażono w % wagowych, a mole w gramomolach. Określenie równoważnik oznacza ilość reagentu równą w molach molom poprzedniego lub następnego reagentu wymienionego w syntezie lub przykładzie w molach lub wagowo albo objętościowo. Ponadto, jeśli nie zaznaczono inaczej, jako substancje wyjściowe stosuje się mieszaniny racemiczne i/lub diastereomeryczne, a jako produkty otrzymuje się również mieszaniny.

Przykłady I–XXXVII ilustrują wytwarzanie substancji wyjściowych.

Przykład I. Wytwarzanie 2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/ etyloaminy i 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminy.

a) 0,1 mola wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego, w temperaturze 0°C , w atmosferze azotu, a następnie wkrapla mieszaninę 0,1 mola kwasu egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksylowego w 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego.

Mieszaninę reakcyjną miesza się 10 minut w temperaturze 0°C , po czym ostrożnie dodaje wodę. Następnie mieszaninę sączy się, przesącza suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 6-/hydroksymetylo-/egzobicyklo[3,1,0]heksan.

b) 10 g (0,089 mola) powyższego produktu miesza się z 23,4 g (0,089 mola) trójfenylofosfiny w 40 ml czterochloru węgla i ogrzewa w atmosferze azotu, w temperaturze 60°C , w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę wylewa się do 200 ml heksanu, miesza i sączy. Przesącza zateża się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po zateżeniu poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym.

Elucję prowadzi się mieszaniną 5% obj. octanu etylu i 95% obj. heksanu, otrzymując 6-/chlorometylo-/egzobicyklo[3,1,0]heksan.

c) Mieszaninę 9 g (0,069 mola) 6-/chlorometylo-/egzobicyklo[3,1,0]heksanu, 4,9 g (0,1 mola) cyanku sodu i 100 ml dwumetylosulfotlenku ogrzewa się w temperaturze 70°C , w atmosferze azotu, w ciągu 4 godzin i następnie wylewa do 500 ml chloru metylenu.

Następnie mieszaninę przemywa się trzykrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i przesącza. Przesącza odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym. Elucję prowadzi się mieszaniną 5% obj. octanu etylu i 95% obj. heksanu, otrzymując egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-acetonitryl.

d) 2,2 g (0,058 mola) wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego w temperaturze 0°C , w atmosferze azotu i wkrapla 7 g (0,058 mola) egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-acetonitrylu w 100 ml eteru dwuetylowego. Mieszaninę pozostawia się w 0°C przez 30 minut i dodaje ostrożnie 10 ml wody. Otrzymaną mieszaninę sączy się. Przesącza suszy się nad tabletkami wodorotlenku potasu, sączy i przesącza destyluje w

Tablica I

Związek (litera kodowa)	Postać	ED ₅₀ CF ¹	ED ₂₀ TP ²	ED ₂₀ DBP ³	Stosunek selektywności receptorów serca przeciw płuc	Stosunek selektywności ³ receptorów serca przeciw naczyniowym
Propranolol	HCl	0,17	0,01	0,01	0,04	0,06
A	Maleinian	0,37	—	5,90	—	15,9
B	Zasada	0,37	—	4,58	—	12,4
C	HCl	0,20	1,12	1,64	5,6	8,2
D	HCl	0,05	1,67	2,96	31,1	55,3
E	Maleinian	0,03	1,55	4,1	45,2	119,2

¹ ED₅₀CF = dawka związku β -blokującego (mg/kg) powodująca 50% zahamowania zwiększenia siły skurczu na izoproterenol (0,5 μ g/kg)

² ED₂₀TP = dawka związku β -blokującego (mg/kg) powodująca 20% zahamowania ochrony izoproterenolowej (0,09 μ g/kg) przy wzorcowym histaminowym zwiększeniu ciśnienia tchawiczego.

³ ED₂₀DBP = dawka związku β -blokującego (mg/kg) powodująca 20% zahamowania obniżenia ciśnienia rozkurczowego krwi, spowodowanego izoproterenolem (0,09 μ g/kg)

Stosunek selektywności receptorów przeciw płuc = ED₂₀TP/ED₅₀CF

Jeżeli większy od 1 — selektywność dla sercowych receptorów

jeżeli mniejszy od 1 — selektywność dla płucnych receptorów

Stosunek selektywności receptorów serca przeciw naczyniowym = ED₂₀DBP/ED₅₀CF

jeżeli większy od 1 — selektywność dla sercowych receptorów

jeżeli mniejszy od 1 — selektywność dla płucnych receptorów

Tablica II

Związek (Litera kodowa)	LD ₅₀ (mg/kg)
A	38
B	43,5
C	57
D	55,8
E	55
Propranolol	22,2

celu usunięcia eteru etylowego. Otrzymuje się 2-/egzobicyklo[3,1,0]etyloaminę.

e) 1,9 g (0,05 mola) wodoru litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml eteru dwuetylowego w atmosferze azotu, oziębia do 0°C i wkrapla 10,8 g (0,1 mola) endobicyklo[3,1,0]2-heksylo-6-karboksyaldehydu w 100 ml eteru dwuetylowego. Mieszaninę pozostawia się do ogrzewania do temperatury otoczenia i miesza w ciągu 30 minut.

Następnie dodaje się 10 ml octanu etylu a potem 10 ml wody. Mieszaninę sączy się, przesącz suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 6-/hydroksymetylo/-endobicyklo-[3,1,0]heksen-2.

f) Mieszaninę 10 g (0,091 mola) powyższego produktu, 0,5 g 5% platyny osadzonej na węglu i 250 ml octanu etylu miesza się w obecności wodoru w temperaturze pokojowej, do chwili zaprzestania absorbowania wodoru. Zaabsorbowanych zostaje około 2 litrów wodoru. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem,

30 otrzymując 6-/hydroksymetylo/-endobicyklo[3,1,0]heksan.

g) Wyżej opisany produkt poddaje się następnym etapom reakcji w sposób opisany w punktach b)—d) i otrzymuje się 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminę.

35 Przykład II. Wytwarzanie 3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/propyloaminy i 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/propyloaminy.

a) Mieszaninę 0,1 mola endobicyklo[3,1,0]2-heksylo-6-karboksyaldehydu i 0,5 g 5% platyny osadzonej na węglu w 250 ml octanu etylu miesza się w temperaturze pokojowej, w obecności wodoru do chwili zaprzestania absorbowania wodoru, co ma miejsce po około 6 godzinach i zaabsorbowaniu około 2,1 litrów wodoru. Katalizator odsącza się, octan etylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i jako pozostałość otrzymuje endobicyklo-[3,1,0]heksylo-6-karboksyaldehyd.

b) Mieszaninę 10 ml acetonitrylu i 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu miesza się w atmosferze azotu i oziębia do temperatury —70°C, a następnie wkrapla 0,1 mola butylolitu w 62,5 ml heksanu w takim tempie, aby temperatura nie przekroczyła —50°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 minut, wkrapla następnie do niej 10 g (0,091 mola) endobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksyaldehydu w 60 ml bezwodnego czterowodorofuranu i pozostawia do ogrzania do temperatury pokojowej. Czterowodorofuran usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 300 ml octanu etylu.

Otrzymaną mieszaninę przemywa się dwukrotnie wodą, oddziela warstwę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i ja-

kó pozostałość otrzymuje 1-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6-1-hydroksy-2-cyanoetan.

c) 10 g (0,066 mola) powyższego produktu rozpuszcza się w 150 ml bezwodnej pirydyny, w atmosferze azotu i oziębia do temperatury -50°C . Do roztworu wkrapla się 9,5 g (0,08 mola) chlorku tionylu i pozostawia mieszaninę do ogrzewania do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę ponownie oziębia się do 0°C , nadmiar chlorku tionylu rozkłada przez dodanie 2 ml wody. Pirydynę usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 300 ml octanu etylu, przemywa dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sący.

Przesącz odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym. Elucję prowadzi się roztworem 10% obj. octanu etylu i 90% obj. heksanu i otrzymuje 1-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/2-cyanoetylen.

d) Mieszaninę 7 g (0,053 mola) powyższego produktu, 0,7 g 5% palladu osadzonego na węglu i 200 ml octanu etylu miesza się w obecności wodoru do momentu zaprzestania absorbowania wodoru (około 1200 ml wodoru absorbuje się). Katalizator odsacza się, octan etylu usuwa się z przesączu przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje 1-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/-2-cyanoetan.

e) 2 g (0,052 mola) wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego w 0°C , w atmosferze azotu a następnie wkrapla 7 g (0,052 mola) 1-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/-2-cyanoetanu w 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut, ostrożnie dodaje 10 ml wody i przesacza. Przesącz suszy się nad pigułkami wodorotlenku potasu, sący i oddestylowuje eter. Otrzymuje się 3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/-propyloaminę.

Wytwarzanie 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/propyloaminy.

f) 6 g (0,6 mola) trójtlenku chromu dodaje się do roztworu 94,8 g (1,2 mola) pirydyny w 1500 ml chlorku metylenu w temperaturze pokojowej i miesza w ciągu 15 minut. Następnie wkrapla się roztwór 11,2 g (0,1 mola) 6-/hydroksymetylo-/egzobicyklo[3,1,0]heksanu w 50 ml chlorku metylenu i miesza przez 15 minut. Roztwór dekantuje się znad osadu i osad przemywa dwukrotnie 200 ml chlorku metylenu. Popłuczyny dodaje się do zdekantowanego roztworu.

Połączone roztwory przemywa się trzykrotnie 200 ml 5% wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego, trzykrotnie 5% roztworem kwaśnego węglanu sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sący. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksyaldehyd.

g) Otrzymany wyżej produkt przerabia się następnie w sposób analogiczny do opisanych wyżej w punktach a—c i otrzymuje się 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/propyloaminę.

Przykład III. Wytwarzanie 2-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/etyloaminy

a) 1-/hydroksymetylo-/bicyklo[3,1,0]heksan traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—d przykładu I. Otrzymuje się 2-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/etyloaminę.

Przykład IV. Wytwarzanie 2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/-etyloaminy i 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/-etyloaminy.

a) 3-/hydroksymetylo-/egzobicyklo[3,1,0]heksan /Chem. Ber. t. 100, 3564—3577 (1967) traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—d przykładu I, otrzymując 2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/etyloaminę.

b) 3-/hydroksymetylo-/endobicyklo[3,1,0]heksan /Chem. Ber. t. 100, 3564—3577 (1967) traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—d przykładu I, otrzymując 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/-etyloaminę.

Przykład V. Wytwarzanie 3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/propyloaminy i 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/propyloaminy.

a) Endobicyklo[3,1,0]heksylo-3-karboksyaldehyd /Ber. t. 100, 3564—3577, (1967) traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—e przykładu II, otrzymuje produkt końcowy.

b) Egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3-karboksyaldehyd traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—e przykładu II, otrzymując produkt końcowy.

Przykład VI. Wytwarzanie 2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloaminy i 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloaminy

a) 10 ml acetonitrylu miesza się w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu i oziębia do temperatury -70°C . Następnie do mieszaniny wkrapla się 62,5 ml (0,1 mola) 1,6 m butylolitu z taką prędkością, aby temperatura mieszaniny nie przekroczyła -50°C . Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 5 minut, wkrapla 0,1 mola bicyklo[3,1,0]heksanonu-2/ J. Org. Chem. t. 22, 1146 (1957) w 60 ml bezwodnego czterowodorofuranu i odstawia do ogrzewania do temperatury pokojowej.

Mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia czterowodorofuranu, dodaje 300 ml octanu etylu i mieszaninę przemywa dwukrotnie wodą. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu i sący. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2-/hydroksy-2-/bicyklo[3,1,0]heksylo-2/acetonitryl.

b) 0,078 mola powyższego produktu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnej pirydyny w atmosferze azotu i oziębia do temperatury -50°C . Do roztworu wkrapla się 0,942 mola chlorku tionylu, mieszaninę odstawia do ogrzania do temperatury pokojowej i ponownie oziębia do 0°C . Nadmiar chlorku tionylu rozkłada się dodaniem 2 ml wody. Pirydynę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza w 300 ml octanu etylu.

Otrzymany roztwór przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sący. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym eluowa-

nym 10% obj. octanu etylu i 90% obj. heksanu, otrzymując 2-/cyjanometyleno-/bicyklo[3,1,0]heksan.

c) 0,1 mola tego produktu miesza się z 1 g 5% palladu osadzonego na węglu w 200 ml octanu etylu w temperaturze pokojowej w obecności wodoru, do zaprzestania absorbowania wodoru. Katalizator odsąca się, a rozpuszczalnik oddestylowuje. Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego wykazuje, że produkt składa się z mieszaniny izomerów endo i egzo bicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetonitrylu w stosunku 60:40 wagowo.

d) Roztwór zawierający 0,01 mola powyższej mieszaniny dodaje się do mieszaniny 6 ml 30% wodnego roztworu nadtlenku wodoru i 50 ml etanolu. Mieszaninę oziębia się do 0°C i wkrapla do niej roztwór 3,6 g wodorotlenku potasu w 15 ml wody.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się stopniowo do 50°C, wylewa do 250 ml octanu etylu, trzykrotnie przemycia wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując mieszaninę endo i egzo izomerów bicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetamidu, w stosunku 60:40 wagowo. Izomery te rozdziela się na żelu krzemionkowym użytym w ilości 200 g na 1 g mieszaniny izomerów, eluując mieszaninę 50% obj. octanu etylu i 50% obj. heksanu. Pierwszy eluuje się izomer egzo, potem mieszanina izomerów, a na końcu czysty izomer endo. Czystość izomerów potwierdza się chromatografią para-ciecz.

e) 0,01 mola egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetamidu miesza się z roztworem 0,01 mola wodoru litowo-glinowego w 200 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę krótko utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oziębia do 0°C i ostrożnie dodaje 5 ml wody. Następnie mieszaninę przesącza się, przesącz suszy nad wodorotlenkiem potasu i znów sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość 2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloaminę.

f) 0,01 mola endobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetamidu miesza się z roztworem 0,01 mola wodoru litowo-glinowego w 200 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę krótko utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oziębia do 0°C i ostrożnie dodaje 5 ml wody. Następnie mieszaninę przesącza się, przesącz suszy nad wodorotlenkiem potasu, znów sączy i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloaminę.

Przykład VII. Wytwarzanie 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/propyloaminy i 3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/propyloaminy.

a) Mieszaninę 2 ml 30% wodnego roztworu wodorotlenku potasu i 0,01 mola egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-/acetamidu w 20 ml etanolu ogrzewa się do temperatury 70°C i miesza w tej temperaturze do zaprzestania wydzielania się amoniaku. Etanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wylewa do 100 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie eterem etylowym.

Wolny roztwór zakwasza się do wartości pH około 2- za pomocą 5 n kwasu solnego i ekstrahuje trzykrotnie eterem etylowym. Wyciągi eterowe łą-

czy się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia eteru i otrzymuje się kwas egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-octowy.

b) Powyższy kwas traktuje się następnie w sposób opisany w przykładzie a) przykładu I, otrzymując egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-etanol, który z kolei traktuje się w sposób opisany w punkcie f) przykładu II, otrzymując egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetaldehyd.

c) 0,01 mola egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetaldehydu i 0,01 mola kwaśnego siarczynu sodu miesza się w 20 ml wody w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia aldehydu. Następnie dodaje się 0,02 mola cyjanku sodu w 5 ml wody i miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór ekstrahuje się trzykrotnie octanem etylu, wyciągi organiczne suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Po usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-/bicyklo[3,1,0]heksylo-2/-3-cyjano-3-hydroksypropan.

d) Powyższy produkt traktuje się w sposób opisany w punkcie d) przykładu I, otrzymując 3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/propyloaminę.

e) Analogicznie, wychodząc z endobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetamidu, w sposób opisany powyżej w punktach a—d, otrzymuje się 3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/propyloaminę.

Przykład VIII. Wytwarzanie 2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/etyloaminy. Związek ten wytwarza się z kwasu bicyklo[2,2,1]heptylo-1-karboksylowego w sposób opisany w przykładzie I dla kwasu egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksylowego.

Przykład IX. Wytwarzanie 2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminy

a) Mieszaninę 0,1 mola 2-bicyklo[2,2,1]heptanonu-7 i 0,1 mola fosforanu /karboetoksymetyleno/trójfenuylu ogrzewa się w atmosferze azotu, w temperaturze 160°C w ciągu 4 godzin, a następnie poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując mieszaninę 5% obj. octanu etylu i 95% obj. heksanu. Otrzymuje się 7-karboetoksymetylenobicyklo[2,2,1]heptan.

b) Mieszaninę 0,05 mola 7-karboetoksymetylenobicyklo[2,2,1]heptanu, 5 g 5% palladu osadzonego na węglu i 250 ml etanolu miesza się w obecności wodoru do momentu zaprzestania absorbowania wodoru (około 1,2 litra). Katalizator odsąca się a do przesącza dodaje roztwór 0,1 mola wodorotlenku potasu w 20 ml wody.

Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż nie stwierdzi się obecności związku wyjściowego za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 200 ml wody i trzykrotnie ekstrahuje eterem etylowym. Warstwę wodną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym trzykrotnie ekstrahuje octanem etylu. Połączone wyciągi organiczne przemycia się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym

ciśnieniem, otrzymując kwas bicyklo[2,2,1]heptylo-7-octowy.

c) 0,0455 mola kwasu bicyklo[2,2,1]heptylo-7-octowego miesza się w temperaturze pokojowej z 20 ml chlorku tionylu i odstawia na 2 godziny. Mieszaninę ogrzewa się do 50°C i utrzymuje w tej temperaturze przez 2 godziny. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy chlorek bicyklo[2,2,1]heptylo-7-octowy. Produkt ten rozpuszcza się w 50 ml eteru etylowego, wkrapla do stężonego wodnego roztworu amoniaku (20 ml 58% wag. amoniaku) w temperaturze 0°C, przy intensywnym mieszaniu.

Następnie dodaje się 200 ml octanu etylu i miesza. Warstwę organiczną dekantuje się, przemywa dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując bicyklo[2,2,1]heptylo-7-acetamid.

d) 0,0425 mola wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu w temperaturze 0°C, w atmosferze azotu i do roztworu wkrapla 0,0425 mola bicyklo[2,2,1]heptylo-7-acetamidu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej i ostrożnie dodaje około 100 ml wody w celu rozłożenia nadmiaru wodorku litowo-glinowego i kompleksu. Mieszaninę przesącza się, przesącz suszy się nad tabletkami wodorotlenku potasu i sączy. Przesącz destyluje się w celu usunięcia rozpuszczalnika i otrzymuje 2-bicyklo[2,2,1]heptylo-7-etyloaminę.

Przykład X. Wytwarzanie 2-egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-etyloaminy i 2-endobicyklo[2,2,1]heptylo-2-etyloaminy.

a) 2-/hydroksyetylo/-egzobicyklo[2,2,1]heptylo/ J. Org. Chem. 36, 1554—8 (1971) traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—d przykładu I, otrzymując 2-egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-etyloaminę.

b) Podobnie, 2-/hydroksymetylo/-2-endobicyklo[2,2,1]heptan traktuje się w sposób analogiczny do opisanych w punktach b—d przykładu I, otrzymując 2-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2-etyloaminę.

Przykład XI. Wytwarzanie 3-egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-propyloaminy i 3-endobicyklo[2,2,1]heptylo-2-propyloaminy

a) Egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-karboksyaldehyd/ J. Org. Chem. t. 36, 1554—8 (1971) traktuje się w sposób analogiczny do opisanych w punktach b—e przykładu II, otrzymując 3-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2-propyloaminę.

b) Podobnie, egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-karboksyaldehyd (J. Org. Chem.) t. 36, 1554—8 (1971) traktuje się w sposób analogiczny do opisanych w punktach b—c przykładu II, otrzymując 3-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-propyloaminę.

Przykład XII. Wytwarzanie 2-/4-metylobicyklo[2,2,2]-oktylo-1-etyloaminy

a) Mieszaninę 0,1 mola kwasu 4-metylobicyklo[2,2,2]-oktenylo-1-karboksylowego i 1 g 5% palladu osadzonego na węglu w 300 ml etanolu miesza

się w obecności wodoru, w temperaturze pokojowej, do zaprzestania absorbowania wodoru (około 2,4 litra). Następnie odsącza się katalizator, z przesączu odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i otrzymuje kwas 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-karboksylowy.

b) 0,0952 mola wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego eteru dwuetylowego, w atmosferze azotu i oziębia do temperatury 0°C, po czym dodaje 0,0952 mola kwasu 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-karboksylowego w 100 ml czterowodorofuranu i mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu 30 minut.

Nadmiar wodorku litowo-glinowego rozkłada się przez ostrożne dodanie octanu etylu, a następnie 10 ml wody. Mieszaninę sączy się, przesącz przemywa eterem etylowym, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1-/hydroksymetylo/-4-metylobicyklo[2,2,2]oktan.

c) 0,156 mola chlorku p-toluenosulfonylu rozpuszcza się w 150 ml bezwodnej pirydyny w temperaturze 0°C, w atmosferze azotu i powoli dodaje 0,078 mola 1-/hydroksymetylo/-4-metylobicyklo[2,2,2]oktanu i mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 2 ml wody, miesza w ciągu 5 minut i wylewa do 600 ml octanu etylu. Warstwę organiczną przemywa się dwukrotnie wodą, następnie 2n kwasem solnym, aż do zaniku pirydyny.

Roztwór w octanie etylu przemywa się następnie nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując tosylian 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-metanolu.

d) Mieszaninę 0,065 mola powyższego produktu, 0,1 mola cyjanku sodu i 100 ml dwumetylosulfotlenku miesza się w temperaturze 70°C w ciągu 4 godzin i wylewa do 500 ml chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemywa się czterokrotnie wodą, rozdziela, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, elując mieszaniną 10% obj. octanu etylu i 90% obj. heksanu. Otrzymuje się 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-acetonitryl.

e) 0,043 mola wodorku litowo-glinowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu, w temperaturze 0°C i do roztworu wkrapla 0,043 mola 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-acetonitrylu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Roztwór odstawia się do ogrzania do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 5 minut i wkrapla 5 ml wody. Roztwór sączy się, placek filtracyjny przemywa eterem etylowym, popłuczyny łączy się z przesączem, suszy nad tabletkami wodorotlenku potasu i sączy. Przesącz załącza się i jako pozostałość otrzymuje 2-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-etyloaminę.

Przykład XIII. Wytwarzanie 2-/adamantylo-1-etyloaminy

a) Mieszaninę 15 g kwasu 1-adamantylooctowego i 40 ml chlorku tionylu odstawia się w temperaturze pokojowej na 16 godzin. Nadmiar chlorku tionylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C, otrzymując chlorek adamantylo-1-acetylu w postaci oleju. Olej rozpuszcza się w 800 ml eteru etylowego i przez roztwór przepuszcza się bełkotką amoniak do momentu zaabsorbowania 12,8 g. Następnie roztwór przemycywa się dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy.

Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje adamantylo-1-acetamid. 12,8 g tego produktu dodaje się do mieszaniny 3 g wodoru litowo-glinowego w 500 ml bezwodnego czterowodorofuranu w temperaturze 25°C i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Mieszaninę oziębia się do 5°C i wkrapla nieduży nadmiar nasyconego wodnego roztworu siarczanu sodu. Następnie roztwór w czterowodorofuranie suszy się nad siarczanem sodu, sączy i rozpuszczalnik odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałego oleju oddestylowuje się 10,1 g 2-/adamantylo-1/etyloaminy.

Przykład XIV. Wytwarzanie 2-/adamantylo-2/etyloaminy

a) 10 ml acetonitrylu w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu miesza się w atmosferze azotu i oziębia do temperatury -70°C. Następnie wkrapla się 62,5 ml (0,1 mola) 1,6 m butylolitu w heksanie z taką szybkością aby temperatura mieszaniny nie przekroczyła -50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 minut, wkrapla 0,1 mola adamantonu-2 w 60 ml bezwodnego czterowodorofuranu i odstawia mieszaninę do ogrzewania do temperatury pokojowej. Następnie odparowuje się czterowodorofuran pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 300 ml octanu etylu. Otrzymaną mieszaninę przemycywa się dwukrotnie wodą, warstwę organiczną oddziela, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i otrzymuje 2-hydroksy-2-/adamantylo-2/acetonitryl.

b) 0,078 mola tego produktu rozpuszcza się w atmosferze azotu w 200 ml bezwodnej pirydyny i oziębia do temperatury -50°C. Do roztworu wkrapla się 0,0942 mola chlorku tionylu, pozostawia mieszaninę do ogrzania do temperatury pokojowej, ponownie oziębia do temperatury 0°C i nadmiar chlorku tionylu rozkłada — dodaniem 2 ml wody. Pirydynę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 300 ml octanu etylu.

Roztwór przemycywa się dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, elując mieszaniną 10% obj. octanu etylu i 90% obj. heksanu i otrzymuje się cyjanoadamantyліден-2.

c) Mieszaninę 0,0572 mola tego produktu i 1 g 5% palladu osadzonego na węglu w 200 ml etanolu miesza się w obecności wodoru do zaprzestania absorbowania wodoru (około 1300 ml). Ka-

talizator odsącza się, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje adamantylo-2-acetonitryl.

d) 0,051 mola wodoru litowo-glinowego rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego eteru etylowego w temperaturze 0°C w atmosferze azotu i wkrapla 0,0571 mola adamantylo-2-acetonitrylu w 100 ml bezwodnego eteru etylowego, w trakcie mieszania.

Mieszaninę odstawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza przez 1 godzinę. Następnie wkrapla się 10 ml wody, sączy, przesącz suszy nad tabletkami wodorotlenku potasu i sączy. Z przesącza oddestylowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje 2-/adamantylo-2/etyloaminę.

Przykład XV. Wytwarzanie 4-endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/butyloaminy i 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/butyloaminy.

a) 0,1 mola endobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksyaldehydu dodaje się do mieszaniny 0,1 mola fosforanu/3-bromopropylideno/trójenyłu/Organic Reactions, t. 14, str. 270, John Wiley & Sons, Inc. (1965) w 250 ml eteru dwuetylowego i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę sączy się, przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, elując mieszaniną 10% obj. octanu etylu i 90% obj. heksanu. Otrzymuje się 1-bromo-4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/buten-3,

b) Mieszaninę 0,0558 mola powyższego produktu, 0,0923 mola azotku sodu, 24 ml wody i 120 ml metanolu miesza się w temperaturze 60°C w ciągu 4 godzin i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem w celu odparowania większej części metanolu. Zatężony roztwór wylewa się do 500 ml eteru dwuetylowego, warstwę organiczną trzykrotnie przemycywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1-/azydo-4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/buten-3.

c) Mieszaninę 0,0339 mola 1-/azydo-4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/buten-3 i 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu w 150 ml etanolu miesza się w temperaturze pokojowej w obecności wodoru do zużycia się całego substratu. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje do sucha i otrzymuje 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/butyloaminę.

d) W sposób analogiczny do opisanego powyżej w punktach a—c wytwarza się z egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-karboksyaldehydu 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/butyloaminę.

Przykład XVI. Wytwarzanie 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/butyloaminy i 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/butyloaminy.

a) Endobicyklo[3,1,0]heksylo-3-karboksyaldehyd traktuje się w sposób opisany w punktach a—c przykładu XV i otrzymuje 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/butyloaminę.

b) Podobnie, egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3-karboksyaldehyd traktuje się analogicznie jak w punktach a—c przykładu XV i otrzymuje 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/butyloaminę.

Przykład XVII. Wytwarzanie 3-/bicyklo[3,1,0]

heksylo-1/propyloaminy i 4-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punkcie f) przykładu I z 1-hydroksymetylobicyklo[3,1,0]heksanu wytwarza się bicyklo[3,1,0]heksylo-1-karboksyaldehyd. Następnie produkty te traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—e przykładu I i otrzymuje 3-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/propyloaminę.

b) Według sposobu opisanego w punktach a—c przykładu XV z odpowiedniego karboksyaldehydu wytwarza się 4-/bicyklo-[3,1,0]heksylo-1/butyloaminę.

Przykład XVIII. Wytwarzanie 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/butyloaminy i 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punktach b—e przykładu II z egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2 acetaldehydu wytwarza się 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/butyloaminę.

b) Podobnie, w sposób analogiczny do opisanego w punktach b—c przykładu II z endobicyklo[3,1,0]heksylo-2-acetaldehydu wytwarza się 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/butyloaminę.

Przykład XIX. Wytwarzanie 3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/propyloaminy i 4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punkcie a) przykładu XV z bicyklo[2,2,1]heptanonu-7 wytwarza się 3-bromo-1-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/propyloaminy.

b) Z powyższego produktu wytwarza się 3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/propyloaminę w sposób analogiczny do opisanego w punktach b) i c) przykładu XV.

c) Produkt otrzymany wyżej w punkcie a) przeobraża się analogicznie jak w punkcie d) przykładu XII. Otrzymany 3-cyjano-1-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/propyloaminy poddaje się reakcji w sposób opisany w punkcie c) przykładu XIV, otrzymując 1-cyjano-3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/propan, który z kolei traktuje się jak w punkcie e) przykładu XII. Otrzymuje się 4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/butyloaminę.

Przykład XX. Wytwarzanie 3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/propyloaminy i 4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punktach b—e przykładu II z bicyklo[2,2,1]heptylo-1-karboksyaldehydu wytwarza się 3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/propyloaminę.

Podobnie, w sposób opisany w punktach a—c przykładu XV, z bicyklo[2,2,1]heptylo-1-karboksyaldehydu wytwarza się 4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/butyloaminę.

Przykład XXI. Wytwarzanie 4-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/butyloaminy i 4-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punktach a—c przykładu XV, z egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-karboksyaldehydu (J. Org. Chem. 36, 1554—8 (1971)) wytwarza się 4-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/butyloaminę.

b) Podobnie, sposobem analogicznym do opisa-

nego w punktach a—c przykładu XV, z endobicyklo[2,2,1]heptylo-2-karboksyaldehydu (J. Org. Chem. 36, 1554—8 (1971)) wytwarza się 4-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/butyloaminę.

Przykład XXII. Wytwarzanie 3-/adamantylo-1/propyloaminy i 4-/adamantylo-1/propyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punkcie a) przykładu I, z kwasu adamantylo-1-karboksyowego wytwarza się 1-hydroksymetyloadamantan. Produkt ten traktuje się w sposób opisany w punkcie f) przykładu II, a otrzymany adamantylo-1-karboksyaldehyd poddaje się reakcji analogicznej do opisanych w punktach b—e przykładu II i otrzymuje 3-/adamantylo-1/propyloaminę.

b) 4-/adamantylo-1/butyloaminę wytwarza się z adamantylo-1-karboksyaldehydu sposobem opisanym w punktach a—c przykładu XV.

Przykład XXIII. Wytwarzanie 3-/adamantylo-2/propyloaminy i 4-/adamantylo-2/propyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punkcie a) przykładu XV z adamantonu-2 wytwarza się 3-bromo-1-/adamantylo-2/propyloaminy. Produkt ten traktuje się następnie według punktu b) i c) przykładu XV, otrzymując 3-/adamantylo-2/propyloaminę.

b) 3-bromo-1-/adamantylo-2/propyloaminy traktuje się według punktu d) przykładu XII, otrzymując 3-cyjano-1-/adamantylo-2/propyloaminy, który następnie poddaje się reakcji według punktu c) przykładu XIV. Otrzymany 1-cyjano-3-/adamantylo-2/propan traktuje się w sposób analogiczny do opisanego w punkcie e) przykładu XII, otrzymując 4-/adamantylo-2/butyloaminę.

Przykład XXIV. Wytwarzanie 3-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/propyloaminy i 4-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/butyloaminy.

a) W sposób analogiczny do opisanego w punkcie f) przykładu II, z 1-hydroksymetylo-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktanu wytwarza się 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-karboksyaldehyd. Następnie produkt ten traktuje się według punktów a—d przykładu XIV i otrzymuje 3-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/propyloaminę.

b) 4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1-karboksyaldehyd traktuje się w sposób opisany w punktach a—c przykładu XV otrzymując 4-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/butyloaminę.

Przykład XXV. Wytwarzanie 2-etylotiotiazolu.

0,15 mola 50% wodorku sodu w oleju mineralnym miesza się w 100 ml dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, oziębia do temperatury -50°C i wkrapla 0,15 mola etanotolu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do 0°C , ponownie oziębia do -50°C i dodaje 0,1 mola 2-bromotiazolu (K. Ganopathi i inni, Proc. Indian Acad. Sci., A22, 362 (1945)).

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej (około 20°C) i utrzymuje w tej temperaturze do czasu zakończenia reakcji, co sprawdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, czyli około 2 godziny. Następnie miesza-

ninę wylewa się do 500 ml heksanu i trzykrotnie przemycza wodą. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy, przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-etylotiotiazol w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład XXVI. Wytwarzanie 2-etylotio-5-karboksytiazolu.

0,2 mola 2-etylotiotiazolu rozpuszcza się w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu i oziębia do temperatury -80°C . Następnie wkrapla się, mieszając, 0,2 mola butylolitu w 125 ml heksanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się 5 minut, a następnie przepuszcza bełkotką bezwodny dwutlenek węgla aż do zakończenia reakcji, co potwierdza chromatografia cienkowarstwowa.

Mieszaninę ogrzewa się do 0°C i przesącza. Placcek filtracyjny przemycza się eterem etylowym, otrzynując sól litową 2-etylotio-5-karboksytiazolu, którą rozprówdza się w 300 ml octanu etylu. Otrzymaną papkę zakwasza się 2n kwasem solnym i przemycza wodą. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-etylotio-5-karboksytiazol.

Przykład XXVII. Wytwarzanie 2-benzylotio-5-karboksytiazolu.

a) Wytwarzanie dwutiokarbaminianu benzylu.

Przez mieszaninę 500 ml dwusiarczku węgla i 4 l octanu izopropylu przepuszcza się bełkotką 200 l amoniaku w ciągu 20 godzin. Wytrącony dwutiokarbaminian amonu odsącza się w warunkach bezwodnych i przemycza octanem izopropylu. Osad rozrabia się z 4 l metanolu. Do papki dodaje się 600 g chlorku benzylu w ciągu 2,5 godziny i miesza w ciągu nocy.

Chlorek amonu odsącza się, a metanol odpędza. Pozostałość ekstrahuje się chlorkiem metylenu i wodą. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodu i sączy. Za pomocą heksanu wytrąca się 84% dwutiokarbaminianu benzylu o temperaturze topnienia $77-80^{\circ}\text{C}$, z wydajnością 97% wydajności teoretycznej.

b) Wytwarzanie 2-benzylotio-5-karboksytiazolu.

431 g metanolanu sodu dodaje się porcjami do mieszaniny 867 g chlorooctanu metylu, 1,48 litra mrówczanu metylu i 2,5 l toluenu, w temperaturze od -10 do -20°C , w ciągu 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze -10°C i dodaje mieszaninę 2,2 l metanolu i 0,3 l stężonego kwasu chlorowodorowego. Następnie dodaje się 300 g kwaśnego węglanu sodu i 847 g dwutiokarbaminianu benzylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy i ekstrahuje wodą i eterem.

Warstwę organiczną zatęża się do małej objętości, pozostałość rozpuszcza w 4 l metanolu i dodaje 560 g wodorotlenku potasu i 3 l wody. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, oziębia i ekstrahuje toluenem i wodą. Warstwę wodną zakwasza się i otrzymuje 512 g 2-benzylotio-5-karboksytia-

zolu o temperaturze topnienia $140-143^{\circ}\text{C}$. Wydajność 44% wydajności teoretycznej, opartej na dwutiokarbaminianie benzylu.

Przykład XXVIII. Wytwarzanie 2-alkilotio-5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

0,1 mola 2-etylotio-5-karboksytiazolu rozpuszcza się w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu, dodaje 0,1 mola trójetiloaminy i otrzymaną mieszaninę oziębia do -30°C . Następnie wkrapla się w trakcie mieszania 0,1 mola chloromrówczanu etylu i mieszaninę odstawia do ogrzania do 0°C . Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 10 minut, oziębia do temperatury -30°C i wkrapla 0,11 mola 2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminy w 50 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej (około 20°C), wylewa do 500 ml octanu etylu, przemycza wodą, następnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącza odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując stały 2-etylotio-5-/2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylotiazol, który oczyszcza się przez rekrytalizację z octanu etylu.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego, stosując zamiast 2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminy aminy wymienione w Tablicy A, wytwarza się związki wymienione w tablicy B.

Tablica A

2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/etyloamina,
2-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/etyloamina,
2-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/etyloamina,
2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloamina,
2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloamina,
2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/etyloamina,
2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/etyloamina,
2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloamina,
2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etyloamina,
2-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/etyloamina,
2-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/etyloamina,
2-/adamantylo-2/etyloamina,
2-/adamantylo-1/etyloamina,
3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/n-propyloamina,
3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/n-propyloamina,
3-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-propyloamina,
3-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-propyloamina,
3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-propyloamina,
3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-propyloamina,
3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-propyloamina,
3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-propyloamina,
3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-propyloamina,
3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-propyloamina,
3-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/n-propyloamina,
3-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/n-propyloamina,
3-/adamantylo-2/n-propyloamina,
4-/adamantylo-1/n-propyloamina,
4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/n-butyloamina,
4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/n-butyloamina,
4-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-butyloamina,
4-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-butyloamina,
4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-butyloamina,
4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-butyloamina,
4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-butyloamina,

4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-butyloamina,
 4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-butyloamina,
 4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-butyloamina,
 4-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/n-butyloamina,
 4-/4-metylobicyklo[2,2,2]ektylo-1/n-butyloamina,
 4-/adamantylo-2/n-butyloamina i
 4-/adamantylo-1/n-butyloamina.

Tablica B

2-etylotio-5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/etyloamino-
 karbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2-etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol.
 2-etylotio-5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/etylotio-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/etylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/etylokarbo-
 nylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/ety-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/adamantylo-2/etyloaminokarbony-
 lo]tiazol,
 2-etylotio-5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbony-
 lo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/n-propylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/n-propylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/propylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/n-propylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/n-pro-
 pyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/adamantylo-2/n-propyloaminokar-
 bonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[3-/adamantylo-1/n-propyloaminokar-
 bonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/n-propylo-

aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/n-butylo-
 aminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/egzobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/endobicyklo[2,2,1]heptylo-2/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-3/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-2/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/bicyklo[3,1,0]heksylo-1/n-buty-
 loaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/4-metylobicyklo[2,2,2]oktylo-1/n-
 butyloaminokarbonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/adamantylo-2/n-butyloaminokar-
 bonylo]tiazol,
 2-etylotio-5-[4-/adamantylo-1/n-butyloaminokar-
 bonylo]tiazol.

Przykład XXIX. Wytwarzanie 2-benzylotio-5-
 -podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

Mieszanie 656 g 2-benzylotio-5-karboksytiazolu,
 210 ml chlorku tionylu, 105 ml dwumetyloforma-
 midu i 5,68 litra toluenu utrzymuje się, mieszając,
 w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu
 3 godzin, a następnie miesza jeszcze w ciągu no-
 cy. Nadmiar nie przereagowanego chlorku tionylu
 oddestylowuje się.

Pozostałą mieszaninę dodaje się do mieszaniny
 2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminy/ wytwor-
 zonej z 316 g /endobicyklo[3,1,0]heksylo-6-acetonit-
 rylu i 109 g wodorku litowo-glinowego, zgodnie
 ze sposobem opisanym w punkcie d) przykładu I
 i 363 ml trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną
 miesza się w ciągu 1 godziny, po czym ekstrahuje
 toluenem i wodą. Warstwę organiczną przemycza
 się wodnym roztworem kwaśnego siarczanu sodu,
 zateża od małej objętości i dodaje hensanu w ce-
 lu wytrącenia 437 g 2-benzylotio-5-[2-/endobicyklo
 [3,1,0]heksylo-6-/etyloaminokarbonylo]tiazolu o tem-
 peraturze topnienia 92–95°C, z wydajnością 46%
 wydajności teoretycznej. 409 g tego produktu re-
 krystalizuje się przez rozpuszczenie w 1,2 litra
 pirydyny i 6 litrów wody.

Otrzymuje się 362 g produktu o temperaturze
 topnienia 98–100°C z wydajnością 88% wydajno-
 ści teoretycznej.

Przykład XXX. Wytwarzanie 2-etylosulfinylo-
 5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

Mieszanie 20 g 0,064 mola 2-etylotio-5-[2-/bicy-
 klo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo]tiazolu, 40
 ml 30% wodnego roztworu nadtlenu wodoru i
 200 ml kwasu octowego miesza się w temperatu-
 rze 40–50°C w ciągu 4 godzin. Mieszaninę zateża
 się przez odparowanie większej części kwasu oc-
 towego pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie

w temperaturze pokojowej (około 20°C) i pozostałość wylewa do 500 ml octanu etylu.

Całość przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego aż do zaniku kwasu octowego w warstwie organicznej. Warstwę octanu etylu oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, sączy, przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-etylosulfonylo-5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo]tiazol.

Zastępując 2-etylotio-5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-2-/aminokarbonylo]tiazol związkami wymienionymi w tablicy B przykładu XXVIII wytwarza się w analogiczny sposób odpowiednie pochodne 2-etylosulfonylowe. W ten sposób otrzymuje się 2-etylosulfonylo-5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazol, nmr δ : 1,29 t, 3H, 1,65 m, 11H, 3,30 m, 4H, 6,80 bs, 1H; 8,30s, 1H.

Przykład XXXI. Wytwarzanie 2-etylosulfonylo-5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

Mieszaninę 10 g (0,028 mola) 2-etylotio-5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolu, 20 ml 30% nadtlenu wodoru i 100 ml kwasu octowego ogrzewa się w temperaturze 75°C w ciągu 2 godzin, następnie większą część kwasu octowego odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 250 ml octanu etylu i przemywa wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu aż do usunięcia śladów kwasu octowego.

Warstwę octanu etylu oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i otrzymuje 2-etylosulfonylo-5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazol.

Podobnie, zastępując 2-etylotio-5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazol produktami przykładu XXVIII wytwarza się odpowiednie pochodne 2-etylosulfonylowe.

Przykład XXXII. Wytwarzanie 2-benzylsulfonylo-5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

412 ml 40% wag. kwasu nadoctowego dodaje się do 362 g 2-benzylotio-5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolu w 3,6 litra kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 100 g kwaśnego węglanu sodu w 500 ml wody i kolejno 6 l wody. Otrzymuje się 372 g 2-benzylsulfonylo-5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolu o temperaturze topnienia 103–105°C, z wydajnością 94% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIII. Wytwarzanie 1,2-epoksy-3-/5-podstawionego alkiloaminokarbonylotiazolilo-2-oksy/propanu.

0,0525 mola wodorku sodu w 50% oleju mineralnym miesza się w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu, oziębia do –30°C i wkrapla 0,055 mola glicydu. Mieszaninę odstawia się do ogrzania do –5°C, miesza w ciągu 10 minut i ponownie oziębia do –30°C.

Następnie wkrapla się roztwór 0,05 mola 2-etylosulfonylo-5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7-etyloaminokarbonylo]tiazolu w 100 ml bezwodnego czterowo-

dorofuranu i mieszaninę odstawia do ogrzania do 0°C. Jeśli potrzeba, dodaje się rozpuszczalnika dla ułatwienia mieszania. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut i wylewa do 500 ml octanu etylu, a następnie ekstrahuje 100 ml wody, 100 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy.

Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując mieszaniną 40% obj. octanu etylu i 60% obj. heksanu. Otrzymuje się 1,2-epoksy-3-/5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propan.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego produkty z przykładu XXX przekształca się w odpowiednie pochodne 1,2-epoksy.

Przykład XXXIV. Wytwarzanie 1,2-epoksy-3-/5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolilo-2-oksy/propanu.

0,0525 mola wodorku sodu w 50% oleju mineralnego miesza się w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w atmosferze azotu i oziębia do temperatury –30°C, a następnie wkrapla 0,055 mola glicydu. Mieszaninę odstawia się do ogrzania do temperatury –5°C, miesza przez 10 minut i ponownie oziębia do –30°C.

Następnie dodaje się roztwór 0,05 mola 2-etylosulfonylo-5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszaninę odstawia do ogrzania do temperatury 0°C. Jeśli potrzeba, dodaje się rozpuszczalnika dla ułatwienia mieszania. Mieszaninę utrzymuje się w 0°C przez 30 minut i wylewa do 500 ml octanu etylu, ekstrahuje 100 ml wody, następnie 100 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując mieszaniną 40% obj. octanu etylu i 60% obj. heksanu. Otrzymuje się 1,2-epoksy-3-/5-[2-/adamantylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propan.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego produkty z przykładu XXXI przekształca się w odpowiednie pochodne 1,2-epoksy.

Przykład XXXV. 18 g 56% wag. zawiesiny w oleju wodorku sodu przemywa się n-heksanem i zastępuje heksan 100 ml monoglinu. Do mieszaniny dodaje się roztwór 44,5 g (+) acetamid gliceryny (J. Biol. Chem. t. 128, str. 463 (1939)) w 200 ml monoglinu, w atmosferze azotu. Po 15 minutach dodaje się 32 g 2-etylosulfonylo-5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,25 godziny.

Mieszaninę reakcyjną oziębia się, rozcieńcza eterem, przemywa dwukrotnie nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy i zateża przez odparowanie. Chromatografia na kolumnie eluowanej mieszaniną octanu etylu i heksanu w stosunku 1:1 daje (+) 1,2-acetamid 3-/5-/2-/egzobicyklo

[3,1,0]heksylo]etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy]propanodiolu.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego, zastępując 2-etylosulfonylo-5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazol związkami wytworzonymi w przykładach XXX i XXXI otrzymuje się odpowiednio 1,2-acetonidy (+) 3-/5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolilo-2-oksy/-propanodiolu.

W sposób analogiczny do powyższego wyjściowe związki 2-etoksylsulfonylowe i 2-etoksylsulfonylowe poddaje się reakcji z (—) acetamidem gliceryny (J. Am. Chem. Soc. t. 67, str. 944 (1945)) i otrzymuje odpowiednie (—) 1,2-acetamidy 3-/5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolilo-2-oksy/propanodiolu.

Przykład XXXVI. Mieszaninę 2g (+) 1,2-acetonidu 3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propanodiolu w 25 ml 80% wodnego roztworu kwasu mrówkowego miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 minut. Następnie roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymując jako pozostałość (+) 3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propanodiol-1,2, który oczyszcza się przez rekrytalizację z mieszaniny octanu etylu i heksanu.

Analogicznie, produkty z przykładu XXXV przekształca się w odpowiednie optycznie czynne związki propanodiolowe.

Przykład XXXVII. 0,42 g chlorku metanosulfonylu dodaje się przy szybkim mieszaniu do mieszaniny 1,2 g (+) 3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propanodiolu-1,2 w 20 ml pirydyny w temperaturze -30°C . Mieszaninę odstawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i odparowuje do sucha. Jako pozostałość otrzymuje się (+) 2-hydroksy-1-metylosulfonyloksy-3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propan. Produkt ten rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego metanolu i oziębia do 0°C .

Do roztworu dodaje się mieszaninę 1 g metanolanu sodu w 10 ml bezwodnego metanolu, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 minut i odparowuje metanol. Następnie dodaje się 100 ml octanu etylu, mieszaninę trzykrotnie przemycwa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się (+) 1,2-epoksy-3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6-etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy]propan.

W sposób analogiczny do powyższego, produkt z przykładu XXXVI przekształca się w odpowiednie optycznie czynne pochodne 1,2-epoksypropano-5-podstawionego-alkiloaminokarbonylotiazolu.

Poniższe przykłady XXXVIII—XLI ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład XXXVIII. Mieszaninę 12 g 1,2-epoksy-3-[5-/2-/4-metylo-bicyklo[2,2,1]heptylo-1]etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy/propanu, 12 g (0,164 mola) III rz. butyloaminy i 20 ml etanolu pozostawia się w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Następnie mieszaninę odparowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia etanolu, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml octanu etylu, oziębia do -20°C i utrzymuje w tej temperaturze przez 2 godziny.

Następnie mieszaninę sączy się, placek filtracyjny przemycwa zimnym (około 0°C) eterem etylowym i rekrytalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się 1-III-rz. butyloamino-3-/5-[2-/4-metylo/bicyklo[2,2,1]heptylo-1/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propanol-2 o temperaturze topnienia $141-142^{\circ}\text{C}$.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego, stosując odpowiednie produkty w przykładzie XXXIII otrzymuje się 1-III-rz. butyloamino-3-/5-[2-/adamantylo-2/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2 o temperaturze topnienia $76-78^{\circ}\text{C}$.

Przykład XXXIX. Mieszaninę 12 g 1,2-epoksy-3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/propanu, 12 g (0,203 mola) izopropylloaminy i 20 ml etanolu odstawia się w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Następnie z mieszaniny usuwa się rozpuszczalnik przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w 50 ml octanu etylu, oziębia do -20°C i utrzymuje w tej temperaturze przez 2 godziny.

Następnie mieszaninę sączy się, placek filtracyjny przemycwa zimnym (około 0°C) eterem etylowym i rekrytalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się 1-izopropylloamino-3-/5-[2-/egzobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2 o temperaturze topnienia $128-130^{\circ}\text{C}$.

Analogicznie, stosując jako związek wyjściowy produkt otrzymany w przykładzie XXXIV, wytwarza się 1-izopropylloamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanol-2 o temperaturze topnienia $84-85^{\circ}\text{C}$.

Przykład XL. Przykład ilustruje sposób wytwarzania chlorowodorów związków o wzorze 1. 1 g 1-III-rz. butyloamino-3-/5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanolu-2 rozpuszcza się w 10 ml eteru etylowego w temperaturze 20°C . Nad powierzchnią roztworu przepuszcza się strumień gazowego bezwodnego chlorowodoru aż ciecz sklarowana nad osadem będzie bezbarwna.

Wytrącony osad odsącza się, przemycwa eterem etylowym i krystalizuje z mieszaniny metanol-eter etylowy. Otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek 1-III-rz. butyloamino-3-/5-[2-/bicyklo[2,2,1]heptylo-7/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanolu-2 o temperaturze topnienia $161-166^{\circ}\text{C}$.

Analogicznie wytwarza się chlorowodorek 1-izopropylloamino-3-[5-[2-/adamantylo-2]etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy]propanolu-2 o temperaturze topnienia $159-161^{\circ}\text{C}$.

Przykład XLI. 1 g 1-III-butylloamino-3-[5-/2-/adamantylo-1]etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-o-

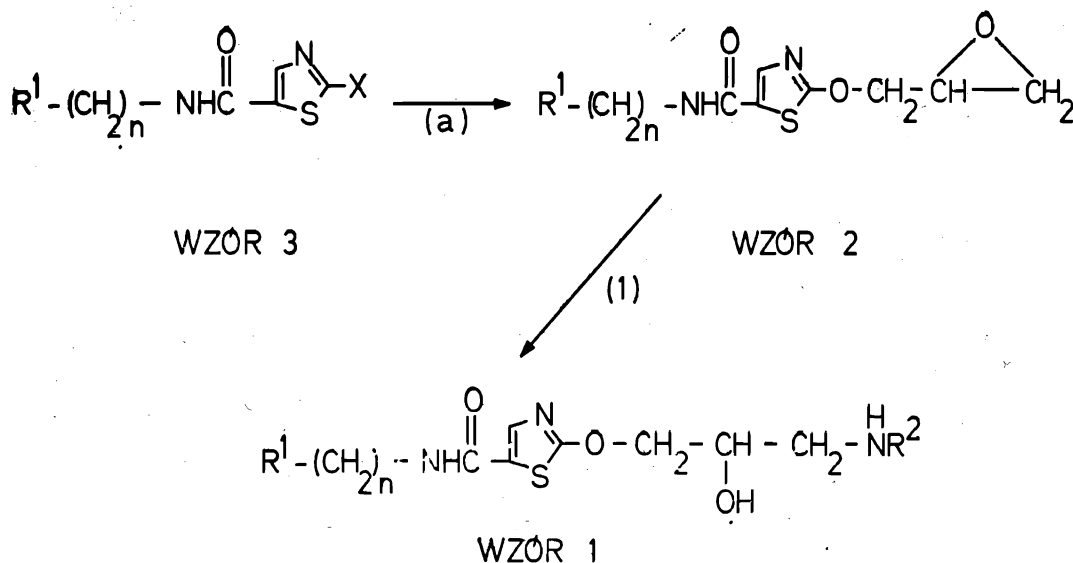
ksy]propanolu-2 rozpuszcza się w roztworze 5 ml eteru etylowego i 5 ml etanolu w temperaturze 20°C. Do roztworu dodaje się 10 ml nasyconego roztworu kwasu maleinowego w eterze etylowym.

Mieszaninę odstawia się na 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsącza się, trzykrotnie przemywa eterem etylowym i krystalizuje z mieszaniny eteru etylowego i etanolu w stosunku 1:1. Otrzymuje się krystaliczny maleinian 1-III-rz. butyloamino-3-[5-/2-[adamantylo-1]etyloaminokarbonylo/tiazolilo-2-oksy]propanolu-2 o temperaturze topnienia 180—181°C.

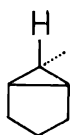
Analogicznie wytwarza się następujące sole z kwasem maleinowym, a mianowicie maleinian 1-izopropylamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanolu-2 o temperaturze topnienia 136—138°C, maleinian 1-III-rz. butyloamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-6/etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanolu-2 o temperaturze topnienia 136—137°C, maleinian 1-etyloamino-3-/5-[2-/endobicyklo[3,1,0]heksylo-5-etyloaminokarbonylo]tiazolilo-2-oksy/-propanolu-2, o temperaturze topnienia 126—128°C.

Zastrzeżenie patentowe

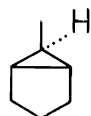
Sposób wytwarzania nowych związków tiazolowych o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza 2, 3 lub 4, R¹ oznacza rodnik karbocykliczny, taki jak rodnik bicyklo[3,1,0]heksyloowy, bicyklo[2,2,1]heptyloowy, adamantylowy, 4-metylobicyklo[2,2,2]-oktylowy-1, przy czym połączenie z grupą (CH₂)_n może nastąpić przez każdy atom rodnika bicyklo [3,1,0]heksylowego, bicyklo[2,2,1]heptylowego i adamantylowego oraz w pozycji 1 rodnika bicyklo [2,2,2]-oktylowego, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R¹ i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z monoalkilaminą o wzorze R²NH₂, w którym R² oznacza niższy rodnik alkilowy, a następnie związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem, albo sól addycyjną z kwasem przekształca się w wolną zasadę, albo sól addycyjną z kwasem przekształca się w inną sól addycyjną z kwasem.



SCHEMAT 1



WZOR 4



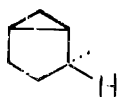
WZOR 5



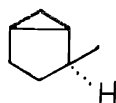
WZOR 6



WZOR 7



WZOR 8

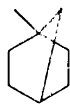


WZOR 9

106 894



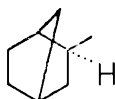
WZÓR 10



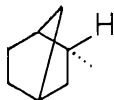
WZÓR 11



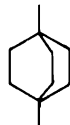
WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15



WZÓR 16



WZÓR 17

106 894

Cena 45 zł

106 894