



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 799659

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 17.05.78 (21) 2616146/23-04
(23) Приоритет - (32) 17.05.77
(31) 7715072 (33) Франция

(51) М. Кл.³
С 07 D 213/14
С 07 D 417/04//
А 61 К 31/425
А 61 К 31/44

Опубликовано 23.01.81. Бюллетень № 3

(53) УДК 547.789.1'
821.2.07(088.8)

Дата опубликования описания 26.01.81

(72) Авторы
изобретения

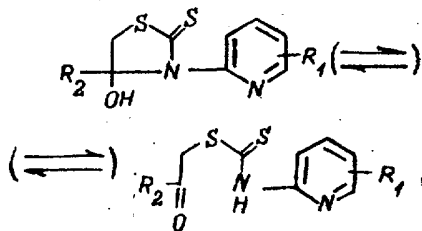
Иностранцы
Жан-Доминик Бурза, Даниель Фарж, Андре Леже
и Жерар Понсине
(Франция)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Рон-Пуленк Эндоустри"
(Франция)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСИТИАЗОЛИДИНТИОНА-2

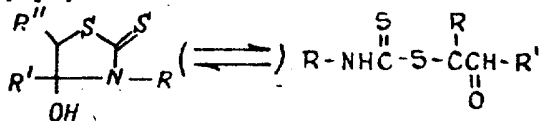
Изобретение относится к способу
получения новых производных 4-окси-
тиазазолидинтиона-2 общей формулы I



где R₁ - низший алкил с прямой или
разветвленной цепью в поло-
жении 4, 5, или 6 пиридино-
вого кольца;

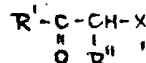
R₂ - атом водорода или низший
алкил с прямой или разветв-
ленной цепью,
которые обладают антиязвенной ак-
тивностью и могут найти применение
в медицине.

Известен способ получения произ-
водных 4-окситиазолидинтиона-2 общей
формулы



где R - низший алкил или фенил;
R' - низший алкил или замещенный
фенил;
R'' - атом водорода, метил или
фенил,

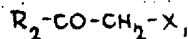
зключающийся в том, что амин общей
формулы R-NH₂, где R имеет
указанные значения, подвергают вза-
имодействию с сероуглеродом в среде
органического растворителя в присут-
ствии ацетата калия и образующийся
продукт без выделения подвергают
взаимодействию с α-галогенкетонем
общей формулы



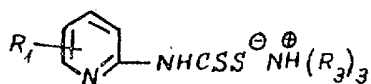
где R' и R'' имеют указанные значения,
в среде органического растворителя
при 0-10⁰С [1].

Цель изобретения - получение новых
производных 4-окситиазолидинтиона-2,
обладающих антиязвенной активностью.

Поставленная цель достигается спо-
собом получения соединений общей фор-
мулы I, который заключается в том,
что α-галогенкетон общей формулы II



где R_2 имеет указанные значения,
 x - атом галогена,
 подвергают взаимодействию с дитиокарбаматом общей формулы III



где R_1 имеет указанные значения,
 R_3 - низший алкил,
 в органическом растворителе, воде или водно-органической среде при температуре от -10 до -50°C .

Пример 1. 4-Окси-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

К раствору 51,5 г (6-метилпиридил-2)-дитиокарбамата триэтиламмония в 225 мл дистиллированной воды, добавляют (максимум при 30°C) 28,4 г водного 50%-ного по весу раствора хлор-ацетальдегида. Реакцию проводят 2 ч при $20-30^\circ\text{C}$. Выделившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, пять раз промывают всего 125 мл дистиллированной воды и сушат на воздухе при 20°C . Полученный продукт (37 г., т.пл. 127°C) растворяют в смеси 600 мл хлороформа и 300 мл этилового эфира, органический раствор промывают 3 раза всего 450 мл дистиллированной воды, сушат над сульфатом натрия, обрабатывают 1 г обесцвечивающего угля и выпаривают. Полученные кристаллы (34 г, т.пл. 128°C) растворяют в 240 мл кипящего этанола. После 2 ч охлаждения до 2°C выделившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают два раза всего 30 мл ледяного этанола и сушат под уменьшенным давлением (0,1 мм Hg) при 50°C . Получают 28,8 г 4-окси-3-(6-метилпиридинил-2)-тиазолидинтиона-2, плавящегося при 128°C .

Пример 2. 4-Окси-4-метил-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

К раствору 50,0 г (6-метилпиридил-2)-дитиокарбамата триэтиламмония в 250 мл диметилформамида, добавляют при $15-23^\circ\text{C}$ 13,9 мл хлорацетона. Реакцию проводят 3 ч при $20-23^\circ\text{C}$. После фильтрования и выпаривания диметилформамида под уменьшенным давлением (0,1 мм Hg) при 45°C маслянистый остаток растворяют в 500 мл этилацетата, раствор промывают 100 мл дистиллированной воды, сушат над сульфатом натрия, обрабатывают 2 г обесцвечивающего угля и упаривают. Полученные кристаллы (38,0 г, т.пл. $150-153^\circ\text{C}$) растворяют в 520 мл кипящего этанола. Через 2 ч охлаждения до 2°C выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают всего 80 мл ледяного этанола и сушат под уменьшенным давлением (0,1 мм Hg) при 45°C . Получают 24,9 г 4-окси-4-метил-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтиона-2, плавящегося при 156°C .

Пример 3. 4-Этил-4-окси-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 1, но исходят из 71,0 г (6-метилпиридил-2)-дитиокарбамата триэтиламмония и 26,6 г 1-хлорбутанона-2 в 300 мл дистиллированной воды при 20°C . Реакцию продолжают 3 ч при 20°C . После перекристаллизации из 250 мл этанола получают 45,0 г 4-этил-4-окси-3-(6-метилпиридил-2)-тиазолидинтиона-2, плавящегося при 118°C .

Пример 4. 4-Окси-3-(6-метилпиридил-2)-4-пропилтиазолидинтион-2.

К суспензии 28,5 г 6-метилпиридил-2- (дитиокарбамата) триэтиламмония в 200 мл безводного ацетонитрила, добавляют при $15-25^\circ\text{C}$ 12,1 г 1-хлорпентанона-2. Реакцию продолжают 2 ч при $20-25^\circ\text{C}$. Нерастворимый хлоргидрат триэтиламина удаляют фильтрованием и промывают 2 раза всего 60 мл этилового эфира. Растворители испаряют под уменьшенным давлением (20 мм Hg) при 40°C . Маслянистый остаток растворяют в смеси 100 мл этилового эфира и 50 мл хлористого метилена. Органический раствор промывают два раза всего 100 мл дистиллированной воды, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Полученные кристаллы (25,4 г, т.пл. около 70°C) растворяют в 500 мл кипящего циклогексана и кипящий раствор фильтруют. Через 1 ч охлаждения до 10°C , появившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают два раза всего 120 мл циклогексана, охлажденного до 10°C , и сушат под уменьшенным давлением (0,1 мм Hg) при 40°C . Получают 21,6 г продукта с т.пл. 83°C .

Пример 5. 4-Окси-4-изопропил-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 4, но исходят из 18,5 г (6-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 7,9 г 1-хлор-3-метилбутанона-2 в 200 мл безводного ацетонитрила при $15-20^\circ\text{C}$. Реакцию продолжают 2 ч при 20°C . После перекристаллизации из смеси 340 мл окиси изопропила и 90 мл ацетонитрила получают 10,1 г продукта, плавящегося при 140°C .

Пример 6. 4-Бутил-4-окси-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 4, но исходят из 34,2 г (6-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 16,1 г 1-хлор-2-гексанона в 320 мл безводного ацетонитрила при $20-25^\circ\text{C}$. Реакцию продолжают 2 ч при $20-25^\circ\text{C}$. После перекристаллизации из 600 мл циклогексана получают 28,3 г продукта, плавящегося при 80°C .

Пример 7. 4-Окси-изобутил-3-(6-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 4, но исходят из 28,5 г (6-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 13,4 г

1-хлор-4-метил-пентанона-2 в 200 мл безводного ацетонитрила при 20-25°C. Реакцию продолжают 2 ч при 20-25°C. После перекристаллизации из 390 мл изопропилоксида кипящий раствор фильтруют и получают 16,8 г продукта, плавящегося при 95°C.

При инфракрасном анализе продукта в четыреххлористом углероде наблюдается около 5-10% (6-метилпиридил-2)-дитиокарбамата-4-метил-2-оксопентила полоса карбонила при 1710 см⁻¹). Эта форму не обнаруживается при исследовании продукта между пластинками в вазелине.

Пример 8. (6-Метилпиридил-2) дитиокарбамата -3,3-диметил-2-оксо-бутила.

К суспензии 64,0 г (6-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония в 600 мл безводного ацетонитрила добавляют максимум при 20°C, 40,0 г 1-бром-3,3-диметилбутанона-2. Реакцию продолжают 2 ч при 20°C. Нерастворимый бромгидрат триэтиламина удаляют фильтрованием и промывают 50 мл ацетонитрила. Органические фазы объединяют и упаривают под уменьшенным давлением (20 мм Hg) при 45°C. Маслянистый остаток обрабатывают 1200 мл этилового эфира. Через 1 ч при 20°C эфирный раствор фильтруют, промывают два раза всего 400 мл дистиллированной воды, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Полученный продукт (60,0 г) растворяют в 870 мл кипящей окиси изопропила и кипящий раствор фильтруют. После 1 ч охлаждения до 2°C появившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают два раза всего 100 мл ледяной окиси изопропила и сушат под уменьшенным давлением (0,1 мм Hg) при 40°C. Получают 44,1 г продукта, плавящегося при 80°C.

Пример 9. 4-Окси-4-метил-3-(6-этилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 1, но исходят из 43,5 г (6-этилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 13,4 г хлорацетата в 220 мл дистиллированной воды, максимум при 30°C. Реакцию продолжают 3 ч при 20-30°C. После перекристаллизации из 120 мл этанола получают 25,5 г продукта, плавящегося при 122°C.

(6-Этилпиридил-2) дитиокарбамат триэтиламмония может быть получен следующим образом. К раствору 27,0 г 2-амино-6-этилпиридина в 60 мл безводного триэтиламина добавляют при 25°C 17,5 мл сероуглерода в 19,5 мл безводного ацетонитрила. Через 20 ч перемешивания при 20°C добавляют 250 мл безводного эфира. Через 1 ч охлаждения до 2°C кристаллы отделяют фильтрованием, промывают три раза всего 240 мл безводного эфира и сушат под уменьшенным давлением при 20°C. Получают 42,0 г (6-этилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония, плавящегося при 75°C.

Пример 10. 4-Окси-4-этил-3-(6-этилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 4, но исходят из 72,0 г (6-этилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 25,5 г 1-хлорбутанона-2 в 400 мл безводного ацетонитрила, максимум при 25°C. Реакцию продолжают 4 ч при 20-25°C. Продукт очищают хроматографией на 470-г кремнезема (0,063-0,200 мм) в колонке диаметром 3,8 см, элюируя 5 л хлороформа. Хроматографированный продукт перекристаллизовывают из 120 мл этанола. Получают 37,2 г продукта, плавящегося при 84°C.

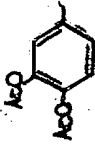
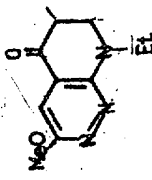
Пример 11. 4-Окси-4-метил-3-(4-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 2, но исходят из 100,0 г (4-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 32,3 г хлорацетона в 450 мл диметилформамида при 10-15°C. Реакцию продолжают 90 мин при 15-20°C. После перекристаллизации из смеси 250 мл этанола и 250 мл окиси изопропила получают 49,0 г продукта, плавящегося при 119°C.

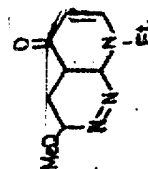
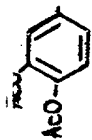
Пример 12. 4-Окси-4-метил-3-(5-метилпиридил-2) тиазолидинтион-2.

Работают как в примере 2, но исходят из 75,0 г (5-метилпиридил-2) дитиокарбамата триэтиламмония и 20,9 мл хлорацетона в 340 мл диметилформамида, максимум при 20°C. Реакцию продолжают 16 ч при 20°C. После перекристаллизации из смеси 100 мл этанола и 150 мл окиси изопропила получают 45,1 г продукта, плавящегося при 113°C.


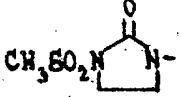
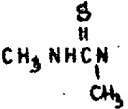
Таблица 1

Пример	Соединение I			Соединение II			Условия реакции				Выход, мг (%)	
	Аг	У	Z	Количество, во, мг	Растворитель, мл	R	Количество, во, мг	Растворитель, мл	Температура, °C	Время, ч		Катализатор, мг
6	p-HO-Ph	H	OH	80	THF (2)	MeNHCON ₂	82	THF (1,0)	0-26	1,0	5% NaHCO ₃ (1,7)	26 (32,5)
7	Ph	"	OH	149	CH ₂ Cl ₂ (4)		80	CH ₂ Cl ₂ (1,0)	0	1,0	Et ₃ N (70)	100 (57,5)
8	"	"	"	612	CH ₂ Cl ₂ (12)	PhCH=CHCON ₂ Me	268	CH ₂ Cl ₂ (2,7)	0-25	10 (мин)	Et ₃ N (121)	320 (40)
9	"	"	OH	100	CH ₂ Cl ₂ -THF (2:1) (6)		107	Ацетон-THF (1:1) (3,0)	-30	1,0	Me ₆ Si	73 (52)

При- мер №	Соединение I				Т. пл., ° C	ИК-спектр: ν_{max} , см ⁻¹	ЯМР-спектр: δ CDCl ₃
	R	Ar	Y	Z			
6	MeHCN-Me	p-HO-Ph	H	OH	160-180	3400, 2940, 1784, 1682, 1632 (KBГ)	[α] _D ²³ -71,8+2,1 (с 0,522 in 1% MeHCO)
7		Ph -	"	OH	-	-	2.23S6H, 3.73S3H, 4.23dfrs2H, 4. 38dfrs2H, 4.38dfrs2H, 4.90d(4Hz)1H, 65dd(4,9Hz)1H, 5.97d(7Hz)1H, 6. 97s1H, 7.0-7.9m
8						L-рацемат: 3680, 3430, 3250, 1802, 1697, 1616, 1499 (CHCl ₃)	L-рацемат: 3.38S3H, 3.75S3H, 4.25S2H, 4.55S2H, 4.98d(4Hz)1H, 5.65d(7Hz)1H, 5.72dd(10,4Hz)1H, 6.93(15Hz)1H, 6.97S1H, 7.10d(10H) 1H, 7.40S20H, 7.85d(15Hz)1H, 10. 37d(7Hz)1H.
9	PhCH-CHCON- Me	"	"	OH	124-126	L-рацемат: 3695, 3435, 3275, 1800, 1693, 1613, 1496 (CHCl ₃)	L-рацемат: 3.35S3H, 3.83S3H, 4. 27S2H, 4.62S2H, 5.10d(4Hz)1H, 5.5-5.8m 2H, 6.87d(15Hz)1H, 6. 90S1H, 6.8-7.6m21H, 7.80d (15Hz) 1H, 10.42d(7Hz)1H.



Т а б л и ц а 3

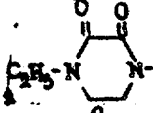
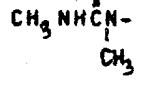
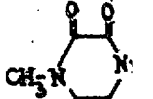
При- мер, №	R	Ar	Темпера- тура плавле- ния, °С	ИК-спектр KBr max	см ⁻¹ max
10		Ph	185-190	3410, 1779, 1665, 1603, 1522	
11		Ph	178-185	3400, 1789, 1740 1690, 1394, 1358, 1169	
12	"	p-HO-Ph	204-211	3390, 1772, 1739, 1683, 1614, 1355, 1168	
13		Ph	-	3400, 1789, 1670 1515, 1500	

Т а б л и ц а 4

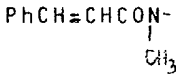
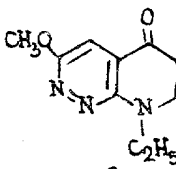
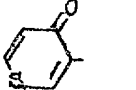
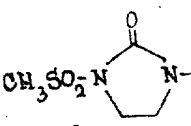
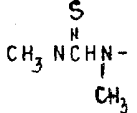
Ar	V	ИК-спектр, см ⁻¹	ЯМР-спектр	Соответст- вующий пример
p-HO-Ph	H	(KBr) 1790, 1680- 1700*	-	1, 5, 6, 12
p-HO-Ph	OMe	(KBr) 3200, 2600, 1770 1660-1700*	-	2
Ph	H	(Nujol) 1785, 1680	(D ₂ O-DCI) 7.52S5H, 5.50d(4)1H, 5.32S1H, 5.204(4)1H 4.57S2Hbroad 4.1 2H, 4.05S3H	3, 4, 7, 8 9, 10, 11, 13

Примечание. * трифторацетат

Т а б л и ц а 5

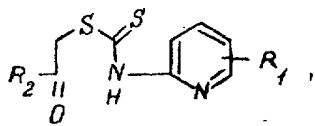
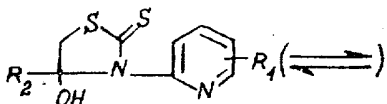
R	W	Т.пл., °С	ИК-спектр, см ⁻¹	ЯМР-спектр	Соответ- ствующий пример
1	2	3	4	5	6
	Cl		(Nujol) 1795, 1690	-	1, 2, 3
	OH	218-220(d)	(Nujol) 3390, 3280, 2720-2500, 1722, 1662	(D ₆ -DMSO) 2,67d(4) 3H; 3.07S3H; 5.1d. (7)1H; 6.67; 6.80; 7.07; 7.22; AB-q(8) 4H; 7.35d(4)1H; 9.33b-S1H; 9.67d (7)1H	4, 6
	Cl		(Nujol) 1795, 1690	-	5

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6
	OH	158-159	(CHCl ₃) 1775, 1770, 1610, 1590	(D ₆ -ацетон) 7.80; (Sp ₂ its), 7.58 sp ₂ itAB-q (8); 2.27S	
	C ₂ H ₅	51-52	(CHCl ₃) 1747, 1698, 1618, 1579, 1331, 1282, 1070, 1020	(CDCl ₃) 3.48S3H; 7.18-8.02m7H	8
	C ₂ H ₅	-	(Nujol) 3080, 3050, 1767, 1652, 1604, 1591, 1532	(CDCl ₃) 1.67t(7)3H; 4.3S3H; 4.75q(7)2H; 7.93S1H, 8.92S1H	9
	OH	185-185,5	(Nujol) 1740, 1730, 1595	-	10
	C ₂ H ₅	-	(Nujol) 1820, 1716, 1375, 1360, 1350, 1170	-	11, 12
	C ₂ H ₅	-	(Nujol) 1780, 1745, 1675	-	13

Формула изобретения

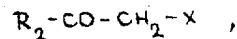
Способ получения производных
4-окситиазолидинтиона-2 общей фор-
мулы I



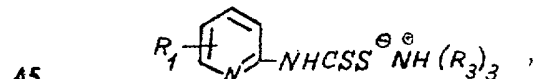
где R₁ - низший алкил с прямой или разветвленной цепью в положении 4, 5 или 6 пиридинового кольца;

R₂ - атом водорода или низший алкил с прямой или разветвленной цепью,

35 отличающийся тем, что α-галоидкетон общей формулы II



где R₂ имеет указанные значения
x - атом галогена,
подвергают взаимодействию с дитио-
карбаматом общей формулы III



45 где R₁ имеет указанные значения
R - низший алкил
в органическом растворителе, воде
или водно-органической среде при
50 температуре от -10 до -50°C.

Источники информации,
принятые во внимание при экспертизе
1. R.W. Lamson et al. 4-Thiazoline-2-
-thiones. III. The thermodynamic stabi-
lity of intermediate tautomeric thiazo-
lidines and dithiocarbamates. J. Het.
Chem., 1967, v. 4, 249.

Составитель С. Кедик

Редактор Г. Кацалап Техред Ж. Кастелевич Корректор С. Шекмар

Заказ 10106/87

Тираж 454

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4