

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65108

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 4/01

Zgłoszono: 28.X.1966 (P 141 767)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d, 91/16

Opublikowano: 20.VII.1972

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 — oznacza rodnik cykloalkilowy albo cykloalkiloalkenylowy zawierający najwyżej 8 atomów węgla, rodnik cykloalkenylowy o 4—8 atomach węgla albo rodnik propargilowy, R_2 oznacza rodnik cyklopropylowy, cykloalkenylowy o 4—8 atomach węgla albo rodnik propargilowy, a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe.

Związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza z pomyślnym wynikiem terapeutycznym hamują wzrost nowotworów i działają przeciwwirusowo. Działanie hamujące wzrost nowotworów stwierdzono w badaniu na zwierzętach przez podanie podskórne i doustne w przypadku sarkomy Yoshida i w przypadku raka Walkera u szczura, a działanie przeciwwirusowe przez zastosowanie podskórne i doustne w przypadku wirusa SK Columbia. Badania na zwierzętach przeprowadzono ze związkami o ogólnym wzorze 1 dającymi zastosować się doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo jako substancje czynne do leczenia nowotworów jak i chorób wirusowych jak na przykład encephalitis i encephalomyelitis.

W związkach o ogólnym wzorze 1 R_1 oznacza korzystnie rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklooktylowy, cyklopropylometylowy, cyklobutylometylowy, cyklopentylometylowy, cykloheksylometylowy, cykloheptylometylowy, cyklopropyloetylowy, cyklobutyloetylowy, cyklopentyloetylowy, cykloheksyloetylowy, cyklopropylopro-

2

pylowy, cyklopropylobutylowy, cyklobutenylowy, cyklopentenylowy, cykloheksenylowy, cykloheptenylowy i cyklooktenylowy, natomiast R_2 oznacza korzystnie jeden z wyżej wymienionych rodników cykloalkenylowych.

Sposób według wynalazku wytwarzania azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, lub dwuzasadową sól, zwłaszcza sól metalu alkalicznego tautomerycznej odmiany 2,5-dwutiodwumocznika o ogólnym wzorze 2, poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z podwójną ilością molową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o wzorze 3, w którym R_3 ma znaczenie wyżej podane, lub z podwójną ilością molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, albo też otrzymany in situ związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub funkcyjne pochodne jednej lub obu grup karboksylowych tego związku, lub ich odmiany tautomeryczne poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia.

Ponieważ związki o ogólnym wzorze 4, przekształca się łatwo bez dodatkowych środków kondensujących w substancje końcowe o ogólnym wzorze 1, można więc również bezpośrednio, to jest bez wyodrębnienia związku o ogólnym wzorze 4 lub jego pochodnej funkcyjnej, poddać w podwyższonej temperaturze związek o ogólnym wzorze 2 lub dwuzasadową sól jego odmiany tautomerycznej, reakcji z co najmniej podwójną ilością molową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3 lub z co najmniej podwójną ilością

molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, otrzymując związki o ogólnym wzorze 1.

Stosowaną jako związek wyjściowy sól związku o ogólnym wzorze 2 wytwarza się na przykład *in situ* przez dodanie do środowiska reakcji zasady albo soli słabego kwasu, na przykład octanu sodowego. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku niższego alkanolu, jak etanol, propanol albo butanol w temperaturze 50–150°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Jako reaktywne α -estry kwasów α -hydroksyalkilowych stosuje się na przykład estry kwasów chlorowcowodorowych i estry kwasu sulfonowego, zwłaszcza ester kwasu arylenosulfonowego i ester kwasu metanosulfonowego, to znaczy niższe kwasy 2-chlorowco-, 2-arylenosulfonyloksy- i metanosulfonyloksyalkanokarboksylowe.

Jako funkcyjne pochodne grup karboksylowych tych reaktywnych α -estrów stosuje się na przykład anilidy lub niższe estry alkilowe, to znaczy anilidy niższego kwasu 2-chlorowco-, 2-arylenosulfonyloksy- i 2-metanosulfonyloksyalkanokarboksylowego, lub też odpowiadające estry.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 i 3 są znane lub wytwarza się je analogicznie do znanych związków.

Według odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, zwłaszcza w przypadku kiedy rodniki R_3 i R_4 są różne, poddając zamiast 2,5-dwutiodwumocznika o ogólnym wzorze 2 tioseminkarbazon o ogólnym wzorze 5 albo 6, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub sól odmiany tautomerycznej tych związków w podwyższonej temperaturze reakcji z co najmniej równomolową ilością wyżej omawianej pochodnej kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3. Reakcję prowadzi się w ten sam sposób jak przy zastosowaniu 2,5-dwutiodwumocznika.

Stosowane jako substancje wyjściowe tioseminkarbazony o ogólnym wzorze 5 i 6 otrzymuje się na przykład przez reakcję rodaniny ewentualnie podstawionej w położeniu 3 i/lub 5 odpowiednio do definicji przez R_2 albo R_1 i/lub R_4 lub R_3 z 3-tioseminkarbazydami podstawionymi w położeniu 4 przez R_1 lub też R_2 . Zamiast rodanin niepodstawionych w położeniu 3 stosuje się także ich reaktywne pochodne, to znaczy pochodne funkcyjne tautomerycznych związków merkaptu, jak na przykład niższe 2-(alkoksykarbonylometylotio)-2-tiazolinony-4 i 2-(alkoksykarbonylometylotio)-5-alkilo-2-tiazolinony-4.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ma to samo znaczenie, co R_2 , a R_3 — to samo znaczenie co R_4 , otrzymuje się, jeżeli rodaninę o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z półmolową ilością soli hydrazyny. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze na przykład przez ogrzewanie do wrzenia składników reakcji w środowisku odpowiedniego, niższego alkanolu, jak etanol albo butanol.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 nie oznacza atomu wodoru, wytwarza się, jeśli azynę o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, a R'_2 oznacza atom wodoru lub ma znaczenie podane dla R_2 — przy czym jednak co najmniej jeden z symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru — poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwas albo z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_2 —OH, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, i to co najmniej z

podwójną ilością molową tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 oba symbole R_1 i R'_2 oznaczają atom wodoru, lub też z co najmniej równomolową ilością tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 tylko jeden z obu symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru, albo poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością reaktywnego estru alkoholu o wzorze R'_1 —OH, w którym R'_1 ma znaczenie podane dla R_1 z wyjątkiem atomu wodoru, przy czym w związku o wzorze 8 R_1 oznacza wówczas atom wodoru.

Jako środki wiążące kwas stosuje się na przykład związki metali alkalicznych, jak wodorotlenek sodowy albo wodorotlenek potasowy, amidek sodowy, wodorek sodowy albo wodorek litowy. Reakcję prowadzi się w środowisku organicznych rozpuszczalników, jak benzen, toluen, dwumetyloformamid lub przy użyciu wodorotlenków metali alkalicznych także w środowisku niższych alkanoli, jak etanol, korzystnie w zakresie temperatury od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Jako reaktywne estry niższych alkanoli i alkenoli stosuje się na przykład ich halogenki, zwłaszcza bromki, jodki i chlorki, oraz estry kwasu sulfonowego, jak na przykład ester kwasu metanosulfonowego i ester kwasu p-toluenosulfonowego, ponadto łatwo dostępne estry kwasu siarkowego, jak siarczan metylu i siarczan etylu.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, otrzymuje się według pierwszego i drugiego sposobu stosowanego do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1. Analogicznie otrzymuje się związki o wzorze 8, w którym R'_2 oznacza atom wodoru, natomiast związki o wzorze 8, w którym R_1 i R'_2 oznaczają atomy wodoru otrzymuje się analogicznie do wszystkich trzech uprzednio podanych sposobów stosowanych do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1.

Azyny tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, są substancjami słabo kwaśnymi, które dają się przekształcać na przykład w sole sodowe, potasowe, lub w sole litowe lub też w sole z organicznymi zasadami, jak etyloamina, dwumetyloamina, dwuetyloamina, aminoetanol, dwuetyloaminoetanol, dwuetanoloamina, trójetanoloamina, etylenodwuaminy albo morfolina. Wymienione azyny rozpuszcza się na przykład w roztworach wodnych zasadowych substancji nieorganicznych, jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, węgiel sodowy albo węgiel potasowy.

Dzienne dawki azyn tiazolidynodionów-2,4 i ich soli dopuszczalnych farmakologicznie, stosowane w terapii chorób wirusowych i nowotworów, dla dorosłych osób wynoszą 10–1000 mg i w tym zakresie przy stosowaniu pozajelitowym są zwykle niższe od dawek stosowanych doustnie.

Wymienione dawki dzienne podaje się w postaci jednostek znormalizowanych 5–250 mg substancji czynnej, jednak można je również stosować w postaci dawek nieznormalizowanych, jak syropy, preparaty do rozpylania, aerozole, pudry i maście.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 25,8 g (0,1 mola) 1-allylo-6-cyklopen-tylo-2,5-dwutiodwumocznika (temperatura topnienia 179–181°C), 20,8 g (0,22 mola) kwasu chlorooctowego i 20 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w

100 ml etanolu w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się potem do temperatury 0°C, biały osad odsysa się i przemywa dużą ilością wody. Otrzymana 2,2'-azyna 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-cyklopentylo-2,4-tiazolidynodionu topi się po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu/heksanu w temperaturze 176—177°C.

W podobny sposób wytwarza się: 2,2'-azynę 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-cykloheksylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 169—170°C; 2,2'-azynę 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-cyklopropylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 222—223°C.

Przykład II. 23,0 g (0,1 mola) 1-(cykloheksen-2-yl)-2,5-dwutiodwumocznika, 33,6 g (0,22 mola) kwasu 2-bromo-n-propionowego i 40 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w 200 ml etanolu w ciągu 25 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej sól sodową odsącza się, przesącz silnie zagęszcza przy użyciu strumieniowej wodnej pompy ssącej i ostrożnie dodaje wody. Z roztworu w temperaturze 0°C krystalizuje 2,2'-azyna 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(cykloheksen-2-yl)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, która po trzykrotnym przekrystalizowaniu z acetonu/heksanu topi się w temperaturze 204°C.

W analogiczny sposób wytworzono:

2,2'-azynę 3-cyklopropylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 185—187°C;

2,2'-azynę 3-cyklopropylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 207—208°C.

Przykład III. 3,24 g (0,01 mola) 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2- (4-cykloheksen-2-yl)-3-tiosemi-karbazonu, 1,68 g (0,11 mola) kwasu 2-bromo-n-propionowego i 2 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w 10 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 45°C do około 6 ml i wylewa na 20 g lodu. Wytrącona 2,2'-azyna 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-cykloheksen-1-yl)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu topi się po dwukrotnym przekrystalizowaniu z chloroformu/heksanu w temperaturze 126°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2- (4-cykloheksen-2-yl)-3-tiosemi-karbazon wytwarza się w sposób następujący: 1,87 g (0,01 mola) 3-allilo-5-metylorodaniny, 1,71 g (0,01 mola) 4-cykloheksen-2-yl-3-tiosemi-karbazynu i 2 g bezwodnego octanu potasowego w 15 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zatęża się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 45°C do około 8 ml i wylewa na 30 g lodu. Wytrącony 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2- (4-cykloheksen-2-yl)-3-tiosemi-karbazon odsącza się na nuczy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i bez dalszego oczyszczania poddaje dalszej reakcji. (Oczyszczony otrzymany tiosemi-karbazon topi się w temperaturze 107—109°C).

Przykład IV. 2,58 g (0,01 mola) 2,2'-azyny 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu (rozkład w temperaturze około 300°C), [otrzymanej według C. Frezichsa i P. Forstera, Ann. 371, 257 (1909)] przeprowadza się w stan zawiesiny w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu i mieszając dodaje w temperaturze 15—20°C, 0,46 g (0,02 mola) wodoru sodowego. Po zakończeniu wywiązywania się

wodoru wkrapla się 26,2 g (0,022 mola) bromku propargilu i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20—25°C w ciągu 12 godzin i w temperaturze 80°C w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na 50 g lodu, wytrąconą 2,2'-azynę 3-propargilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu odsącza na nuczy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i przekrystalizowuje z chloroformu/heksanu, temperatura topnienia 200°C.

Stosowaną jako substancja wyjściowa 2,2'-azynę 2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III, temperatura topnienia 302—304°C.

Przykład V. 2,84 g (0,01 mola) 2,2'-azyny 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu i 2,4-tiazolidynodionu przeprowadza się w stan zawiesiny w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu i mieszając dodaje w temperaturze 15—20°C 0,23 g (0,01 mola) wodoru sodowego. Po zakończeniu wywiązywania się wodoru wkrapla się 2,15 g (0,011 mola) jodku cyklopentylu i całość miesza w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej i w ciągu 10 minut w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na 50 g lodu, wytrąconą 2,2'-azynę 3-cyklopentylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu odsącza na nuczy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i przekrystalizowuje z chloroformu/heksanu, temperatura topnienia 172°C.

W analogiczny sposób wytwarza się:

2,2'-azynę 3-propargilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 204°C,

2,2'-azynę 3-cyklopropylometylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 124°C.

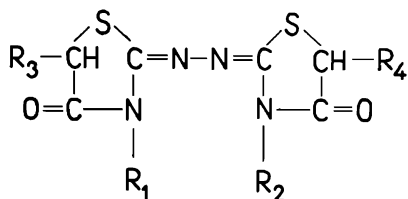
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik cykloalkilowy lub cykloalkiloalkenylowy zawierający najwyżej 8 atomów węgla, rodnik cykloalkenylowy o 4—8 atomach węgla lub rodnik propargilowy, R_2 oznacza rodnik cyklopropylowy, rodnik cykloalkenylowy o 4—8 atomach węgla lub rodnik propargilowy a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, znamienny tym, że 2,5-dwutiodwumocznik o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, lub dwuzasadową sól tautomerycznej odmiany tego związku poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z co najmniej podwójną ilością molową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 ma znaczenie wyżej podane, lub z co najmniej podwójną ilością molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, albo też otrzymany in situ związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub funkcyjne pochodne jednej lub obu grup karboksylowych tego związku, lub ich odmiany tautometryczne poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia.

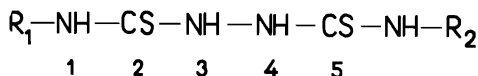
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że tiosemi-karbazon o ogólnym wzorze 5 lub 6, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub sól odmiany tautometrycznej tego związku poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z co najmniej równomolową ilością określonej w zastrz. 1 pochodnej niższego kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 4.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że rodaninę o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 i R_4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z półmolową ilością soli hydrazyny.

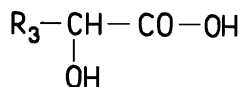
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że azyne o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 a R'_2 oznacza wodór lub ma znaczenie podane dla R_2 , przy czym co najmniej jeden z symboli R_1 i R'_2 oznacza wodór, poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwas albo z reaktywnym estrem związku o wzorze R_2-OH , w którym



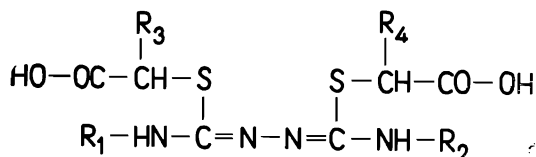
Wzór 1



Wzór 2

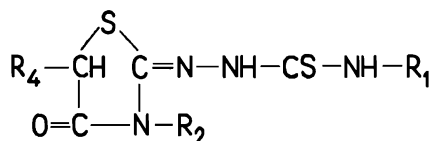


Wzór 3

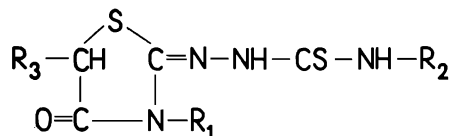


Wzór 4

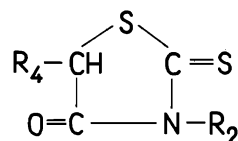
R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, i to z co najmniej podwójną ilością molową tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 dba symbole R_1 i R'_2 oznaczają atom wodoru, lub z co najmniej równomolową ilością tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 tylko jeden z obu symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru, albo poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością reaktywnego estru związku o wzorze R'_1-OH , w którym R'_1 ma znaczenie, podane dla R_1 z wyjątkiem atomu wodoru, przy czym wówczas w związku o wzorze 8 R_1 oznacza atom wodoru.



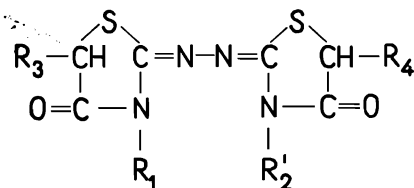
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8