



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.II.1969 (P 131 819)

Pierwszeństwo: 22.III.1968 Wielka Brytania

Opublikowano: 20.II.1974

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 91/32

UKD

Współtwórcy wynalazku: Walter Hepworth, Gilbert Joseph Stacey

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, biologicznie czynnych pochodnych tiazolu o działaniu przeciwwzapalnym, znieczulającym i przeciwgorączkowym.

Związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są nowe pochodne tiazolu, których jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór ogólny 1, w którym podstawnik Y lub Z umiejscowiony jest w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, zaś X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż trzy atomy węgla, Y oznacza rodnik fenyłowy lub rodnik fenyłowy podstawiony nie więcej niż dwoma atomami chlorowca, jak fluor, chlor, brom, natomiast Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż trzy atomy węgla, względnie rodnik dwualkiloaminoetyłowy zawierający nie więcej niż pięć atomów węgla, lub rodnik N-piperydynometyłowy, względnie N-morfolinometyłowy, lub atom chloru względnie bromu, zaś symbole R² i R³ mogą oznaczać takie same lub różne podstawniki, jak atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż trzy atomy węgla z tym, że jeśli R² i R³ oznaczają atom wodoru, wówczas R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż trzy atomy węgla ewentualnie w postaciach nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli.

2

Pierścień tiazolowy numerowany jest w sposób uwidoczniony wzorem 3.

Jest oczywiste, że w pochodnych tiazolowych, których sposób otrzymywania stanowi przedmiot wynalazku, a przedstawionych wzorem ogólnym 1, albo podstawnik Y umiejscowiony jest w położeniu 2 i wówczas Z zajmuje położenie 4 lub 5, albo podstawnik Z jest umiejscowiony w położeniu 2, a wówczas Y zajmuje położenie 4 lub 5. Ta ogólna zasada numeracji obowiązuje również i w przypadku półproduktów stosowanych do wytwarzania pochodnych tiazolowych.

W przypadku kiedy podstawnik Z umiejscowiony jest w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, a R¹ oznacza atom wodoru, to związki według wynalazku mogą występować przeważająco w formie tautomerycznej 4⁴ — tiazoliny.

Dla ułatwienia w opisie tym wszystkie związki według wynalazku będą nazywane pochodnymi tiazolu.

Korzystnie X oznacza, np. atom wodoru lub rodnik metylowy.

Korzystnie R¹ oznacza, np. atom wodoru, sodu, bromu, lub rodnik metylowy, dwumetyloaminoetyłowy, N-piperydynometyłowy, N-morfolinometyłowy.

Symbole R² lub R³ korzystnie oznaczają, np. atom wodoru lub rodnik metylowy lub etylowy.

Jeżeli R² i/lub R³ oznaczają atom wodoru, wówczas

czas korzystną solą jest, np. sól wytworzona z kwasu karboksylowego i nietoksycznego farmakologicznie dopuszczalnego kationu, np. sól metalu alkalicznego, sól metalu ziem alkalicznych, sól glinowa lub amonowa, względnie sól wytworzona z nietoksycznej, farmakologicznie dozwolonej zasady organicznej. Jeżeli pochodna tiazolowa, według wynalazku, wykazuje odpowiednią zasadowość, to korzystnymi solami będą nietoksyczne, farmakologicznie dopuszczalne sole otrzymane z tych zasad tiazolowych i kwasów.

Szczególnie swoistymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są: dwumetylo- α -[4- (4-bromofenylo)- tiazol-2-yl]- α -metylomalonian dwumetylo-2-(4-chlorofenylo)-tiazol-4-ylomalonian, α -sodowa pochodna dwumetylo-2-(4-chlorofenylo)-tiazol-4-ylomalonianu i dwumetylo- α -[2-(4-chlorofenylo)-tiazol-4-yl]- α -metylomalonian.

Sposobem według wynalazku związki, których jedną z postaci tautomerycznych przedstawia ogólny wzór 4, w którym albo Y oznaczający podstawnik o wyżej podanym znaczeniu, albo grupa $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{R}^5$ jest umiejscowiona w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, zawierający nie więcej niż 3 atomy węgla, a R^4 i R^5 mogą oznaczać takie same lub różne podstawniki, jak rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż trzy atomy węgla oraz ich nietoksyczne farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami, wytwarzają się ze związku o ogólnym wzorze 5, w którym albo Y o wyżej podanym znaczeniu, albo grupa $-\text{CH}_2\text{R}^6$ jest umiejscowiona w położeniu 2 pierścienia tiazolowego z tym, że jeżeli R^6 oznacza atom wodoru, to grupa $-\text{CH}_2\text{R}^6$ jest wówczas umiejscowiona w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, X ma znaczenie uprzednio podane, a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę $-\text{CO}_2\text{R}^5$, w której R^5 ma znaczenie wyżej podane, przez poddanie go reakcji z węglanem o ogólnym wzorze $\text{R}^4\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{OR}^4$, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie, oraz z sodem lub potasem albo ich wodorkiem lub amidkiem lub alkoholem o 1—3 atomach węgla.

R^4 i R^5 korzystnie oznaczają podstawniki wyżej podane dla R^2 i R^3 z wyłączeniem atomu wodoru. Reakcja może być prowadzona przy nadmiarze węglanu, stosowanego jako reagent i/lub w obecności obojętnego rozpuszczalnika, np. eteru. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 70—160°C.

Według innego wariantu, sposobem według wynalazku związki, których jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór 6, w którym X, Y, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, zaś R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 3 atomy węgla, oraz ich nietoksyczne farmakologicznie dopuszczalne sole, otrzymuje się ze związku o ogólnym wzorze 7, w którym R^1 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, przez poddanie go reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym R^1 , R^4 i R^5 mają znaczenie wyżej podane, a M oznacza atom metalu alkalicznego. Reakcję prowadzi się przy użyciu nadmiaru odpowiedniej pochodnej kwasu malonowego i/lub w obojętnym rozpuszczalniku, np. dwumetyloformamidzie. Re-

akcja może być ponadto przyspieszona lub zakończona przez ogrzewanie.

Inny wariant sposobu według wynalazku dotyczy związku o ogólnym wzorze 9, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego albo umiejscowiony jest symbol Y posiadający wyżej podane znaczenie, albo grupa $-\text{Alk}(\text{CO}_2\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}^5$, przy czym X, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, natomiast Alk oznacza rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 3 atomy węgla, ewentualnie w postaci ich nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami; otrzymuje się je przez alkilowanie związku, którego jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór ogólny 4, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego albo umiejscowiony jest symbol Y albo grupa $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{R}^5$, w którym X, Y, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, tak, aby można było wprowadzić rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla w położenie α . Alkilowanie może być przeprowadzone przez poddanie reakcji pochodnej metalu alkalicznego odpowiedniego tiazolu z halogenkiem alkilu zawierającym nie więcej niż trzy atomy węgla, np. jodkiem metylu. Reakcję tę można prowadzić również w środowisku rozpuszczalnika organicznego, np. dwumetyloformamidu.

Według następnego wariantu, sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 10, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego umiejscowiony jest symbol Y lub grupa $-\text{CM}(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{R}^5$, a wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego umiejscowiony jest albo symbol Y albo grupa $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{R}^5$, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie z metalem alkalicznym lub jego wodorkiem, amidkiem względnie alkoholem o 1—3 atomach węgla. Reakcja ta jest zazwyczaj prowadzona w rozpuszczalniku organicznym, np. eterze.

Inny wariant sposobu według wynalazku prowadzi do otrzymywania związku o ogólnym wzorze 11, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego jest umiejscowiony albo symbol Y o wyżej podanym znaczeniu albo grupa $-\text{CR}^1(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{X}^5$, przy czym X, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza rodnik dwualkiloaminometylowy zawierający nie więcej niż 5 atomów węgla lub rodnik N-piperydynometylowy lub N-morfolinometylowy, ewentualnie w postaci ich nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami, ze związku którego jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór 4, w którym w położeniu 2 pierścienia tiazolowego umiejscowiony jest albo symbol Y o wyżej podanym znaczeniu, albo grupa $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4) \cdot \text{CO}_2\text{R}^5$ przy czym X, R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, który poddaje się reakcji z aldehydem mrówkowym i/lub dwualkiloaminą zawierającą nie więcej niż 4 atomy węgla lub piperydyną albo morfoliną.

Aldehyd mrówkowy zazwyczaj stosuje się w postaci roztworu wodnego, ponadto w środowisku reakcji może znajdować się rozpuszczalnik organiczny, np. metanol.

Wariantem sposobu według wynalazku jest również otrzymywanie związku o ogólnym wzorze 12,

w którym X, Y, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, przy czym albo Y, albo grupa -C·Hal(CO₂R⁴)·CO₂R⁵ umiejscowiona jest w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, zaś Hal oznacza atom chloru lub bromu, przez reakcję związku, którego jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór ogólny 4, w którym X, Y, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, przy czym albo symbol Y albo grupa -CH(CO₂R⁴)·CO₂R⁵ jest umiejscowiona w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, z chlorem, bromem, N-bromoimidem kwasu bursztynowego lub nadbromkiem fenylotrójmetyloamoniowym.

Wyżej podana reakcja może być prowadzona w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. eteru lub czterowodofuranu. Reakcja z samym chlorem lub bromem może być prowadzona w kwasie octowym lodowatym w obecności octanu metalu alkalicznego.

Zgodnie z następnym wariantem sposobu według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 13, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, zaś R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 3 atomy węgla, wytwarza się przez poddanie reakcji z kwasem odpowiednich soli: metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych, glinu lub soli amonowej, w odpowiednio niskiej temperaturze.

Jako odpowiedni kwas wymienia się kwas nieorganiczny, np. kwas chlorowodorowy lub dostatecznie mocny kwas organiczny, np. kwas octowy. Reakcję należy prowadzić w odpowiednio niskiej temperaturze, np. poniżej 0°C w celu niedopuszczenia do rozkładu produktu.

Stosowane według wynalazku nietoksyczne, farmakologicznie dopuszczalne sole, oraz produkty wyjściowe można wytwarzać ogólnie znanymi sposobami.

Farmaceutyczne zestawy mogą być stosowane, np. w postaci tabletek, pigułek, czopków, niesterylnych wodnych lub niewodnych zawiesin lub roztworów, względnie sterylnych zastrzyków zawierających ich wodne lub niewodne roztwory lub zawiesiny oraz kremów, płynów leczniczych lub maści. Wymienione preparaty mogą być wytwarzane według ogólnie znanych sposobów. Preparaty te poza jednym ze związków według wynalazku mogą ponadto zawierać jeden ze znanych związków charakteryzujących się własnościami przeciwzapalnymi lub znieczulającymi, np. aspirynę, paracetamol, kodeinę, chlorochinę, fenyllobutazon, oksyfenobutazon, indomethacin, kwas N-2,3-ksylilooantranilowy, kwas N-(α,α,α -trójfluorometa-tolilo)-antranilowy, względnie przeciwzapalny steroid, np. prednison. Preparaty do podawania doustnego mogą ponadto zawierać czynnik antycholinergiczny, np. metylobromek hematropiny i/lub antacid, np. wodoroflonek glinu lub czynnik przyspieszający wydalanie kwasu moczowego, np. probencid. Preparaty stosowane do podawania domięśniowego mogą ponadto zawierać czynnik rozszerzający naczynia krwionośne, np. tolazolinę lub czynnik zwężający naczynia krwionośne, np. adrenalinę, środki miejscowo znieczulające, np. amethocainę, oraz środki przeciw podrażnieniu, np. Capsicum (pieprzowiec), oraz i/lub przynajmniej jeden z czynników wybrany spośród następujących klas substancji: czynniki antybakte-

ryjne, które obejmują sulfonamidy i antybiotyki o aktywności antybakteryjnej, np. neomycyna, czynniki przeciwgrzybiczne, np. hydroksychinolina, czynniki antyhistaminowe, np. promethazina i środki powodujące przekrwienie skóry, np. nikotynian metylu.

Sposób według wynalazku ilustrują, ale nie ograniczają jego zakresu następujące przykłady:

Przykład I. Mieszaninę złożoną z 4,8 g wodoru sodowego odważonego w postaci 50% zawiesiny olejowej, a następnie uwolnionego od oleju eterem naftowym przez przemycie i dekantację, 36 ml węglanu dwumetylowego i 5,1 g 4-(4-bromofenilo)-2-metylotiazolu, ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 135–140°C. Następnie mieszaninę reakcyjną o konsystencji gęstej masy zadaje się odpowiednią ilością etanolu w celu rozłożenia nadmiaru wodoru sodowego. Po dodaniu 50 ml wody, stały produkt ekstrahuje się 3 razy po 50 ml chloroformem, po czym ekstrakt przemyciwa się kolejno 40 ml rozcieńczonego kwasu solnego, 40 ml 10% roztworu wodnego węglanu sodowego, oraz 40 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, a po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymany osad przekryształizowuje z etanolu otrzymując dwumetylo-4-(4-bromofenilo)-tiazol-2-ylomalonian o temperaturze topnienia 130–131°C.

Przykład II. Mieszaninę złożoną z 7,2 g wodoru sodowego przygotowanego jak w przykładzie I, 52 ml węglanu dwumetylowego i 7,6 g 4-(4-bromofenilo)-2-metylotiazolu ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 105–115°C. Uzyskaną w wyniku reakcji gęstą zawiesinę oziębia się i rozkłada metanolem nadmiar wodoru sodowego. Dodaje się 80 ml wody, oraz kwas solny, aby doprowadzić roztwór do pH = 7. Wydzieloną stałą substancję ekstrahuje się 3 razy po 80 ml dwuchlorkiem metylenu. Ekstrakt przemyciwa się 50 ml rozcieńczonego 10% roztworu wodnego węglanu sodowego, a następnie 50 ml wody. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym, rozpuszczalnik odparowuje się i otrzymany stały produkt rozciera z 50 ml octanu etylowego, w celu usunięcia nieprzereagowanej substancji wyjściowej. Stały produkt przekryształizowuje się z chlorobenzenu po odbarwieniu węglem i uzyskuje się dwumetylo-4-(4-bromofenilo)-tiazol-2-ylomalonian o temperaturze topnienia 173–174°C.

Przykład III. Do zawiesiny sporządzonej z 0,24 g wodoru sodowego, przygotowanego jak w przykładzie I, w 15 ml suchego dwumetyloformamidu, dodaje się 1,85 g dwumetylo-4-(4-bromofenilo)-tiazol-2-ylomalonianu, po czym całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 35°C. Następnie dodaje się 1,25 ml jodku metylowego i miesza w temperaturze 35°C w ciągu następnej 1 godziny. Mieszaninę oziębia się do 10°C i ostrożnie rozcieńcza 30 ml wody. Ślady jodku metylowego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielony przez odsączenie stały produkt

przemywa się wodą i suszy pod próżnią nad pięciotlenkiem fosforu. Po krystalizacji z eteru nadtowego o temperaturze wrzenia 60–80°C uzyskuje się dwumetylo- α -[4-(4-bromofenyl)-tiazol-2-yl]- α -metylomalonian o temperaturze topnienia 64–65,5°C.

Przykład IV. Do zawiesiny sporządzonej z 1,9 g wodoru sodowego, przygotowanego jak w przykładzie I, w 25 ml suchego dwumetyloformamidu, dodaje się 6,1 ml malonianu dwumetylowego i miesza w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 5,4 g 2-bromo-4-(4-bromofenyl)-tiazolu. Mieszanie reakcyjną miesza się i ogrzewa w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, na łaźni olejowej w temperaturze 145–155°C. Następnie do ochłodzonej mieszaniny dodaje się 50 ml wody, oraz taką ilość kwasu solnego, aby uzyskać wartość pH = 7, po czym wytrącony stały osad po odsączeniu przemywa się kolejno 40 ml wody i 50 ml eteru w celu uniknięcia barwnych zanieczyszczeń. Stały produkt rozpuszcza się w 100 ml dwuchloru metylenu i uzyskany roztwór kolejno przemywa się 30 ml 10% roztworu wodnego węgla sodowego, oraz 30 ml wody. Roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, odbarwia węglem i po odsączeniu odparowuje do suchości. Po dwukrotnej krystalizacji z etanolu uzyskuje się dwumetylo 4-(4-bromofenyl)-tiazol-2-ylomalonian identyczny pod względem własności fizycznych z produktem wytworzonym według sposobu opisanego w przykładzie I.

Przykład V. Do zawiesiny 0,26 g wodoru sodowego w 60 ml suchego eteru wkrapla się, mieszając, roztwór 2,6 g metylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylacetanu w 60 ml suchego eteru, w ciągu około 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się w ciągu około 15 minut 1,8 g węgla dwumetylowego 10 ml suchego eteru, po czym miesza w ciągu 16 godzin, w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, a następnie dodaje się 0,26 g wodoru sodowego i miesza w ciągu 3 godzin. Roztwór przesącza się, osad przemywa eterem i miesza z 30 ml 2N wodnego roztworu ługu sodowego. Po odsączeniu uzyskuje się stałą pochodną sodową dwumetylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu, krystalizującą z dwoma cząsteczkami wody, o temperaturze topnienia 133°C. Z uzyskanych 2 g pochodnej sodowej sporządzono zawiesinę w 50 ml wody i 50 ml eteru, po czym wprowadzono, energicznie mieszając, 50 ml 1N roztworu kwasu solnego. Oddzieloną warstwę eterową przemyto wodą, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano do suchości. Po przekrystalizowaniu osadu z n-heksanu otrzymano dwumetylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonian, o temperaturze topnienia 46°C.

Przykład VI. Do roztworu sporządzonego w temperaturze pokojowej z 1,6 g dwumetylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu i 0,82 g bezwodnego octanu sodowego w 20 ml kwasu octowego lodowatego, wprowadza się w ciągu ponad 10 minut roztwór 0,8 g bromu w 10 ml kwasu octowego lodowatego. Po 30 minutach mieszaninę re-

akcyjną wlewa się do 100 ml wody i produkt ekstrahuje 50 ml eteru. Ekstrakt eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, rozpuszczalnik odparowuje w próżni i pozostałość krystalizuje z cykloheksanu. Otrzymuje się dwumetylo- α -bromo- α -[2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-yl]-malonian, o temperaturze topnienia 110–111°C.

Przykład VII. Do roztworu 8 g dwumetylo 2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu w 16 ml metanolu wprowadza się ciągle mieszając 2,84 ml wodnego 40% roztworu dwumetyloaminy. Do otrzymanej zawiesiny w ciągu 5 minut w temperaturze pokojowej wkrapla się 2,16 ml wodnego 36% wag/obj. roztworu aldehydu mrówkowego. Po 1 godzinie mieszania wydzielony przez odsączenie produkt przemywa się 50% roztworem etanolu. Otrzymuje się dwumetylo α -[2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-yl]- α -dwumetyloaminometylomalonian o temperaturze topnienia 95–96°C.

Przykład VIII. Mieszaninę złożoną z 3,4 g wodoru sodowego, przygotowanego jak w przykładzie I, 21 ml węgla dwumetylowego oraz 2,9 g 5-(4-chlorofenyl)-2-metylotiazolu miesza się w ciągu 4,5 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej w temperaturze 105–110°C. Następnie mieszaninę reakcyjną, która bardzo gęstnieje, chłodzi się i po rozcieńczeniu 25 ml eteru zadaje odpowiednią ilość metanolu w celu rozłożenia nieprzereagowanego wodoru sodowego, po czym miesza z 50 ml wody. Do roztworu wprowadza się kwas octowy w takiej ilości, aby uzyskać pH = 7, po czym stały produkt wyodrębnia się przez odsączenie. Produkt przemywa się dokładnie wodą i suszy. Po odbarwieniu węglem w chlorobenzenie i wykryształizowaniu uzyskuje się dwumetylo 5-(4-chlorofenyl)-tiazol-2-ylomalonian o temperaturze topnienia 212,5–214°C.

W podobny sposób, stosując węgiel dwumetylowy zamiast węgla dwumetylowego, oraz czas reakcji 1,5 godziny w temperaturze 135–140°C, uzyskuje się po krystalizacji z n-propanolu dwumetylo-5-(4-chlorofenyl)-tiazol-2-ylomalonian, o temperaturze topnienia 161–161,5°C.

Stosowany w powyższych przykładach 5-(4-chlorofenyl)-2-metylotiazol jako produkt wyjściowy, otrzymuje się w sposób następujący:

Do 7,75 g 5-(4-chlorofenyl)-2-metylooksaolu, o temperaturze topnienia 74,5–75,5°C uzyskanego przez działanie azydru sodowego i kwasu siarkowego na 4-chlorobenzoiloacetan, według znanego sposobu wytwarzania 2-metylo-5-fenyllooksaolu, dodaje się dokładnie mieszając dobrze sproszkowanego 8,9 g pięciosiarczku fosforu, a następnie ogrzewa bezpośrednim płomieniem, otrzymując ciemną, lepka masę. Po 5 minutach masę studzi się i zadaje 150 ml 4N roztworu kwasu solnego, a następnie w ciągu 20 minut utrzymuje się w temperaturze wrzenia. Otrzymaną zawiesinę oziębia się, sączy, przesącza klaruje ziemią okrzemkową i odsącza, do przesącza wprowadza się powoli, mieszając w temperaturze 10–20°C, 40% roztwór wodny NaOH. Kiedy pH roztworu osiągnie wartość 7, wówczas osad odsącza się i dobrze przemywa wodą. Osad przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu

i wody w stosunku 4:1, otrzymując 5-(4-chlorofenyl)-2-metylotiazol, o temperaturze topnienia 83,5–84,5°C.

Przykład IX. Do zawiesiny 0,6 g wodoru sodowego, przygotowanego w sposób jak podano w przykładzie I, w 35 ml dwumetyloformamidu, dodaje się 3,9 g dwumetylo 5-(4-chlorofenyl)-tiazol-2-ylomalonianu, miesza w ciągu 30 minut w temperaturze 30–35°C, a następnie wprowadza się 7,1 g jodku metylowego i miesza dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze 30–35°C. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury 15°C dodaje się 50 ml wody i ekstrahuje 3 razy po 50 ml eterem. Ekstrakt eterowy przemycia się wodą 3 razy po 40 ml, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Stałą pozostałość, stanowiącą mieszaninę dwóch substancji, rozpuszcza się w benzenie i poddaje rozdzielni na dwa składniki na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 200 g tlenku glinu. Pierwszym związkami, który uzyskuje się przez odparowanie eluentu i krystalizację z acetonitrylu jest dwumetylo α -[5-(4-chlorofenyl)-tiazol-2-yl]- α -metylomalonian o temperaturze topnienia 129–130°C. Drugim natomiast związkami, który uzyskuje się przez eluowanie chloroformem jest 5-(4-chlorofenyl)-2-[dwo-(metoksykarbonylo)-metyleno]-1-metylo-4-tiazolina.

Przykład X. Do zawiesiny 2,5 g pochodnej α -sodowej dwumetylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu w 20 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się 1 ml jodku metylowego. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 16 godzin w temperaturze 15–20°C, po czym dodaje 200 ml wody, a następnie mieszaninę ekstrahuje 100 ml eteru. Warstwę eterową przemycia się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza i przesącza odparowuje do suchości. Otrzymuje się dwumetylo- α -[2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-yl]- α -metylomalonian w postaci żółtego oleju. Widmo NMR wykazuje dla grupy metylowej sygnał przy δ 3,7 ppm i dla estru metylowego sygnał przy δ 1,65 ppm.

Przykład XI. Mieszaninę 14,6 g 2-(4-chlorofenyl)-4-metylotiazol-5-ylooctanu, 2,5 g wodoru sodowego i 50 ml węglanu dwumetylowego miesza się w ciągu 3,5 godziny na łaźni o temperaturze 100–110°C. Następnie w celu rozłożenia nadmiaru wodoru sodowego dodaje się 10 ml metanolu i bezpośrednio po tym 200 ml wodnego 10% roztworu kwasu octowego, po czym ekstrahuje chloroformem 3 razy po 50 ml. Połączone wyciągi chloroformowe przemycia się wodą 3 razy po 100 ml, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, sączy i odparowuje do suchości. Stałą pozostałość przekryształizowuje się z cykloheksanu, otrzymując dwumetylo 2-(4-chlorofenyl)-4-metylotiazol-5-ylomalonian, o temperaturze topnienia 140–141°C.

Przykład XII. Do roztworu 3,25 g dwumetylo-2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu i 1 ml piperydiny w 15 ml metanolu dodaje się mieszając, w temperaturze 15°C, w ciągu 5 minut 1 ml wodnego 36% roztworu wodnego aldehydu mrówkowego i po upływie 10 godzin dodaje się 5 ml

wody. Po dalszych 12 godzinach wytrąca się stały produkt, który odsącza się i przemycia 10 ml 50% roztworu wodnego metanolu, otrzymując dwumetylo- α -[2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-yl]- α -(N-piperydynometylo)-malonian, o temperaturze topnienia 90–91°C.

W podobny sposób, ale stosując 1 ml morfolidy zamiast piperydiny, otrzymuje się dwumetylo α -[2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-yl]- α -(N-morfolinometylo)-malonian o temperaturze topnienia 124–126°C.

Przykład XIII. Mieszaninę złożoną z 1,6 g metylo-2-(2,4-dwuchlorofenyl)-tiazol-4-ylooctanu, 0,7 g wodoru sodowego i 10 ml węglanu dwumetylowego ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 3 godzin na łaźni o temperaturze 100–110°C i po ochłodzeniu dodaje się 5 ml metanolu w celu rozłożenia nadmiaru wodoru sodowego, a następnie 50 ml 10% roztworu wodnego kwasu octowego i ekstrahuje eterem 3 razy po 50 ml. Połączone ekstrakty przemycia się wodą 3 razy po 100 ml, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza i przesącza odparowuje do suchości. Po krystalizacji pozostałości z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymano dwumetylo-2-(2,4-dwuchlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonian o temperaturze topnienia 92–94°C.

Przykład XIV. Do zawiesiny 0,96 g wodoru sodowego przygotowanego jak w przykładzie I, w 12 ml suchego dwumetyloformamidu dodaje się 3,5 g dwumetylo- α -metylomalonianu i miesza w temperaturze otoczenia aż do zaprzestania wydzielania się wodoru, po czym dodaje 3,2 g 2-bromo-4-(4-bromofenyl)-tiazolu i w dalszym ciągu miesza w ciągu 1,5 godziny na łaźni olejowej, w temperaturze 110°C. Po ochłodzeniu roztwór rozcieńcza się 50 ml wody i ekstrahuje dwuchlorkiem metylenu 3 razy po 50 ml. Ekstrakt przemycia się wodą 3 razy po 30 ml, suszy bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do suchości. Pozostałość w postaci oleju poddaje się chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując benzen jako fazę rozwijającą. Odpowiednie pasma absorbcyjne eluuje się eterem, a po odparowaniu eteru otrzymuje się dwumetylo- α -[4-(4-bromofenyl)-tiazol-2-yl]- α -metylomalonian, który po przekryształizowaniu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C ma temperaturę topnienia 45–46°C.

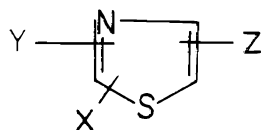
Przykład XV. Roztwór 0,65 g dwumetylo 2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu w 10 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze 0–5°C i dodaje 0,6 ml 10 N roztworu wodorotlenku sodowego. Po 12 godzinach mieszania dodaje się 20 ml eteru, wytrącony osad odsącza i przemycia 20 ml suchego eteru, otrzymując sól dwusodową 2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonianu o temperaturze topnienia 286°C (z rozkładem). Otrzymaną sól rozpuszcza się w 20 ml wody w temperaturze poniżej 10°C i zalewa kwasem octowym lodowatym aż do całkowitego wytrącenia osadu, po czym przesącza się, otrzymując kwas 2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylomalonowy. Kwas ten topi się z rozkładem

w zakresie temperatur 50—70°C, przechodząc w kwas 2-(4-chlorofenyl)-tiazol-4-ylooctowy, o temperaturze topnienia 154,5°C.

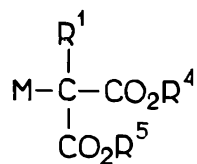
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolu, których jedną z postaci tautomerycznych przedstawia wzór ogólny 1, w którym Y lub Z jest umiejscowione w położeniu 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru, lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, Y oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony nie więcej niż dwoma atomami chlorowca takiego jak fluor, chlor, brom, a Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, atom metalu alkalicznego, rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, rodnik dwualkiloaminometyłowy, o nie więcej niż 5 atomach węgla, rodnik N-piperidynometyłowy lub N-morfolinometyłowy lub atom chloru względnie bromu, symbole R² i R³ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, przy czym jeżeli R² i R³ oznaczają atom wodoru, wówczas R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich nietoksycznych farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a R⁶ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CO₂R⁵, w którym R⁵ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, przy czym Y lub grupa o wzorze CH₂R⁶ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego i jeżeli symbol R⁶ oznacza atom wodoru, to grupa o wzorze -CH₂R⁶ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, poddaje się reakcji z węglanem o ogólnym wzorze R⁴O · COOR⁴, w którym R⁴ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1 w jego postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 4, w którym Y lub grupa o wzorze -CH(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X, Y, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie i R⁴ i R⁵ są takie same lub różne, lub związek o ogólnym wzorze 7, w którym X i Y ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 8, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla a M oznacza atom metalu alkalicznego, do wytworzenia związku o wzorze 1 w jego postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 6, w którym X, Y, R¹, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, lub związek o wzorze ogólnym 4, w którym Y lub grupa o wzorze CH(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X i Y ma wyżej podane znaczenie, a R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, poddaje się alkilowaniu, do wytworzenia związku o wzorze 1 w jego tautomerycznej postaci o wzorze ogólnym 9,

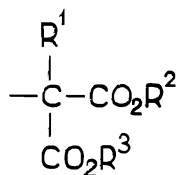
w którym Y lub grupa o wzorze C(Alk)CO₂R⁴CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X i Y mają wyżej podane znaczenie, R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i mają wyżej podane znaczenie, a Alk oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla lub związek o wzorze ogólnym 4, w którym Y lub grupa o wzorze CH(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 do pierścienia tiazolowego, X, Y ma wyżej podane znaczenie, R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, poddaje się reakcji z metalem alkalicznym lub z jego wodorkiem, amidkiem względnie alkoholanem o nie więcej niż 3 atomach węgla, do wytworzenia związku o wzorze 1 w jego postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 10, w którym Y i grupa o wzorze CM(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X i Y, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego, lub związek o ogólnym wzorze 4, w którym Y lub grupa o wzorze CH(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona do pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X i Y mają wyżej podane znaczenie a R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, poddaje się reakcji z formaldehydem oraz z dwualkiloaminą o nie więcej niż 4 atomach węgla lub z formaldehydem i piperidyną lub z formaldehydem i morfoliną, do wytworzenia związku o wzorze 1 w jego postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 11, w którym Y lub grupa o wzorze CR⁴(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, R¹ oznacza rodnik dwualkiloaminometyłowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, N-piperidynometyłowy lub morfolinometyłowy, a X, Y, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, lub związek o ogólnym wzorze 4, w którym Y lub grupa o wzorze CH(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 do pierścienia tiazolowego, X i Y mają wyżej podane znaczenie a R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, poddaje się reakcji z chlorem, bromem, N-bromo-imidem kwasu bursztynowego, perbromkiem fenylotrójmetyloaminowym, do wytworzenia związku o wzorze 1 w jego postaci tautomerycznej o ogólnym wzorze 12, w którym Y lub grupa o wzorze C · Hal(CO₂R⁴)CO₂R⁵ jest przyłączona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X i Y mają wyżej podane znaczenie, R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla a Hal oznacza atom chloru lub bromu, lub sól metalu alkalicznego, metalu ziem rzadkich, glinu lub amoniaku kwasu o ogólnym wzorze 13, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, poddaje się reakcji w odpowiednio niskiej temperaturze z kwasem, do wytworzenia związku o ogólnym wzorze 1 w jego tautomerycznej postaci o wzorze ogólnym 13, w którym X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie w znany sposób przeprowadza się odpowiednio, wytworzony związek w nietoksyczną, farmakologicznie dopuszczalną addycyjną sól kwasową.



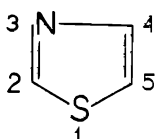
WZÓR 1



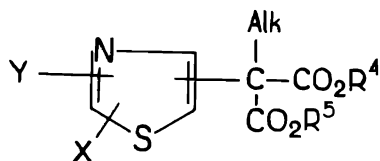
WZÓR 8



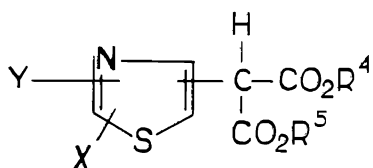
WZÓR 2



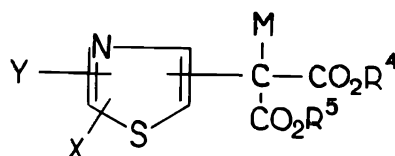
WZÓR 3



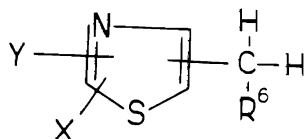
WZÓR 9



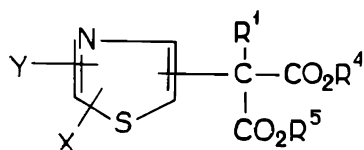
WZÓR 4



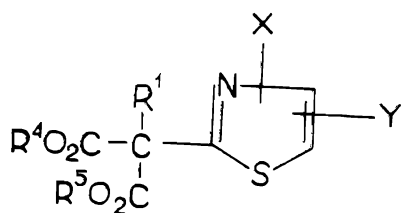
WZÓR 10



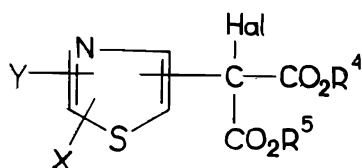
WZÓR 5



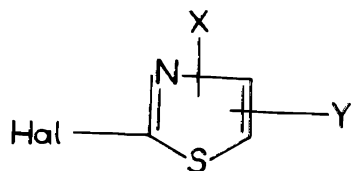
WZÓR 11



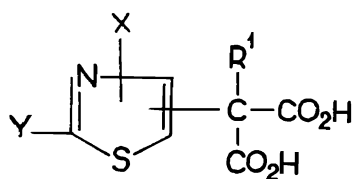
WZÓR 6



WZÓR 12



WZÓR 7



WZÓR 13