



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.II.1965 (P 107 379)

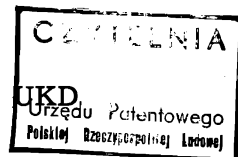
Pierwszeństwo: 11.II.1964 dla zastrz. 1 i 2
Szwajcaria

Opublikowano: 26.V.1967

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

91/42



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

**Sposób wytwarzania nowych skondensowanych związków
heterocyklicznych zawierających atom azotu wspólny dla
układów pierścieniowych**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych skondensowanych związków heterocyklicznych, które posiadają tak zwany mostkowy atom azotu czyli atom azotu wspólny dla układów pierścieniowych.

Stwierdzono, że heterocykliczne związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę arylową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, alkioloaminową, dwualkiloaminową, alkaniloaminową, alkilosulfamoiową, lub dwualkilosulfamoiową, grupą hydroksylową, aminową, grupą sulfo, sulfamoiową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, A i B niezależnie od siebie oznaczają ewentualnie podstawione resztą alkilową i (albo) fenyłową reszty etylenową lub trójmetylenową, resztę o-fenyłową lub o-benzylową, przy czym w przypadku występowania pierścienia benzenowego, może on być podstawiony niższą resztą alkilową lub alkoksylową i (albo) atomem chlorowca, wytwarza się przez reakcję kwasu γ - lub δ -ketonokarboksylowego lub jego pochodnej o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową lub alkaniloalksylową, zwłaszcza acetylsylową, a R i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, przy czym związki te mogą występować całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej odpowiadającej wzorowi ogólnemu 3, w którym wszystkie symbole mają

2

wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1.

W niektórych przypadkach proces według wynalazku można prowadzić w dwóch stadiach reakcyjnych.

Najpierw powstaje, przy jednoczesnym odszczepianiu związku X—H, to znaczy wody, chlorowcowodoru, niższego alkanolu lub niższego kwasu alkanowego, produkt pośredni o wzorze ogólnym 5, który ewentualnie występuje całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 6, przy czym R, A i B w obu tych wzorach mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1. Z otrzymanego produktu pośredniego o wzorze ogólnym 5 w wyżej wymienionych warunkach reakcyjnych powstaje również produkt końcowy o ogólnym wzorze 1.

Sposób według wynalazku polega na wprowadzeniu związków o wyżej podanych wzorach ogólnych w warunki w których następuje odszczepienie wody, korzystnie przez ogrzewanie w rozpuszczalniku zdolnym do destylacji azetropowej z wodą, takim jak chlorobenzen lub o-dwuchlorobenzen lub przez ogrzewanie w obecności czynnika odszczepiającego wodą, takiego jak np. chlorek cynku lub nadchlorek magnezu.

Odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na podawaniu zdolnego do reakcji estru alkoholu o

wzorce ogólnym 7, w którym A, B i R mają wyżej podane znaczenie warunkom w których następuje odszczepienie kwasu. Jako zdolne do reakcji estry stosuje się przede wszystkim siarczany, sulfoniany, szczególnie arylosulfoniany, na przykład benzenosulfonian lub p-toluenosulfonian lub halogenki, na przykład chlorki lub bromki. Jako środki odszczepiające kwas stosuje się, na przykład węglany, octany, alkoholany, wodorotlenki i siarczki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych lub organiczne zasady, takie jak zwłaszcza trójetyloamina lub pirydyna. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład alkohole lub wrzące powyżej temperatury 100° aromatyczne węglowodory lub chlorowane węglowodory, pirydynę lub dwumetyloformamid. Temperatury reakcji wynoszą korzystnie 80–180°.

Stosowane jako produkty wyjściowe zdolne do reakcji estry wytwarza się, na przykład przez reakcję odpowiedniego estru związku o wzorze ogólnym 8, w którym A, B i R mają wyżej podane znaczenie z siarkowodorem w obecności kwasu.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i w odpowiednich związkach wyjściowych R oznacza na przykład grupę fenylową, o-, m- i p-tolilową, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,5- i 2,6-ksylilową, o-, m- i p-etylofenylową, p-propylofenylową, p-izopropylfenylową, p-butylofenylową, p-izobutylofenylową, p-tert. butylofenylową, α-fenilo-p-tolilową, p-dwufenyliową, o-, m-, i p-fluorofenylo-ową, o-, m- i p-chlorofenylo-ową, o-, m- i p-bromofenylo-ową, 2,4-dwuchlorofenylo-ową, 2,5-dwuchlorofenylo-ową, 3,4-dwuchlorofenylo-ową, 2-metylo-4-chlorofenylo-ową, 2-metylo-5-chlorofenylo-ową, α,α,α-trójfluoro-m-tolilową, α,α,α-trójfluoro-p-tolilową, 2,4,6-trójmetylofenylową, m-metoksyfenylową, p-metoksyfenylową, m-etoksyfenylową, p-etoksyfenylową, p-metylotiofenylową, o-hydroksyfenylową, m-hydroksyfenylową, p-hydroksyfenylową, 2-hydroksy-4-metylofenylową, 2-hydroksy-5-metylofenylową, p-metylosulfonofenylo-ową, p-acetamidofenylo-ową, m-acetamidofenylo-ową, m-aminofenylo-ową, 3-acetamido-4-chlorofenylo-ową, 3-amino-4-chlorofenylo-ową, 2-hydroksy-4-chlorofenylo-ową, 2-hydroksy-5-chlorofenylo-ową, 2-hydroksy-5-metoksyfenylową, 3-sulfamoilo-4-chlorofenylo-ową, m-dwumetylosulfamilo-ową, 1-naftylową, 2-naftylową.

A oznacza, na przykład resztę etylenową, trójmetylenową, fenyloetylenową, 2,2-dwumetylotrójmetylenową, 1,2-dwufenyloetylenową, 1,2-dwufenylo-4-metylo-o-fenylenową, 3-chloro-o-fenylenową, 4-chloro-o-fenylenową, 3,6-dwuchloro-o-fenylenową, 3,4,5,6-tetrachloro-o-fenylenową, 4-metoksy-o-fenylenową lub o-benzylenową.

B oznacza, na przykład resztę etylenową, trójmetylenową, metyloetylenową, 1,1'-dwumetyloetylenową, 1,2'-dwumetyloetylenową, etyloetylenową, 2,2'-dwumetylotrójmetylenową, o-fenylenową, 4-metylo-o-fenylenową, 3-chloro-o-fenylenową, 4-chloro-o-fenylenową, 4-metoksy-o-fenylenową lub o-benzylenową.

Niesymetryczne reszty dwuwartościowe wymienione jako A i B mogą w cząsteczce produktu

końcowego występować zasadniczo w różnych możliwych konfiguracjach.

Wiele ze związków odpowiednich jako produkty wyjściowe jest znanych lub można je w znany sposób wytwarzać.

Przykładami związków o wzorze ogólnym 2 i 3 są: kwas 3-benzoilopropionowy, kwas 3-(m-fluorobenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-fluorobenzoi)-propionowy, kwas 3-(m-bromobenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-chlorobenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-bromobenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-etylobenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-izopropylbenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-tert.butylobenzoi)-propionowy, kwas 3-(α,α,α-trójfluoro-m-toluoi)-propionowy, kwas 3-salicyloilopropionowy, kwas 3-(m-hydroksybenzoi)-propionowy, kwas 3-(p-anizoi)-propionowy, kwas 2-fenilo-3-benzoi-propionowy, kwas 2-fenilo-3-(p-anizoi)-propionowy, kwas 4-benzoilomasłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-benzoilomasłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-(p-chlorobenzoi)-masłowy, kwas 2,3-dwufenilo-4-benzoilomasłowy, kwas 2,3-dwufenilo-4-(p-anizoi)-masłowy, kwas o-benzoilobenzoesowy, kwas o-(m'-fluorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-fluorobenzoi)-benzoesowy, o-(m'-chlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-chlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-bromobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(m'-toluoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-toluoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-etylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-izopropylbenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-tert.butylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(α,α,α-trójfluoro-m'-toluoi)-benzoesowy, kwas o-(α,α,α-trójfluoro-p'-toluoi)-benzoesowy, kwas o-salicyloilobenzoesowy, kwas o-(m'-hydroksybenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-hydroksybenzoi)-benzoesowy, kwas o-(m'-anizoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-anizoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-etoksybenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-metylotiobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-metylosulfonofenylbenzoi)-benzoesowy, kwas o-(m'-aminobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(m'-acetamidobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(p'-acetamidobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(m'-dwumetylosulfamoilobenzoi) - benzoesowy, kwas o-(3,4-dwuchlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(2,4-dwumetylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(2,5-dwumetylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(3,4-dwumetylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(5-chlorosalicyloilo)-benzoesowy, kwas o-(2-hydroksy-5-metylobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(2-hydroksy-5-metoksybenzoi)-benzoesowy, kwas o-(3-amino-4-chlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(3-acetamido-4-chlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(3-sulfamoilo-4-chlorobenzoi)-benzoesowy, kwas o-(2,4,6-trójmetylobenzoi)-benzoesowy, kwas 2-benzoi-3-chlorobenzoesowy, kwas 2-benzoi-3,4,5,6-tetrachlorobenzoesowy, kwas 2-(p-chlorobenzoi)-3-chlorobenzoesowy, kwas 2'-(p'-chlorobenzoi)-3,4,5,6-tetrachlorobenzoesowy, kwas 2'-naftoilobenzoesowy, kwas o'-fenacylobenzoesowy, kwas o'-benzoi-3-chlorobenzoesowego, 3'-chloro-3-fenylotolid, 3-metoksy-3'-fenylotolid, 3'-acetoksy-3-fenylotolid.

Jako produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 4 stosuje się 2'-aminoetanotiol, 1'-amino-2'-propanotiol, 2'-amino-1'-propanotiol, 1'-amino-2'-mety-

lo-2'-propanotiol, 1'-amino-2'-butanotiol, 2'-amino-3'-butanotiol, o-aminobenzenotiol (o-aminotiofenol), 2'-amino-4'-chlorobenzenotiol, 3'-amino-1'-propanotiol, 2,2'-dwumetylo-3'-amino-1'-propanotiol, o-amino- α -toluenotiol (o-aminobenzylomerkaptan).

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się według wynalazku działając aminą o wzorze ogólnym 4 w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika takiego jak, na przykład toluen, chlorobenzen, ksylen, o-chlorotoluen, o-dwuchlorobenzen, alkohol amylov, w temperaturze 100—250° na kwas ketonokarboksylowy lub jego pochodną o wzorze ogólnym 2 i (lub) 3. Kondensację prowadzi się według wynalazku z odszczepieniem równoważnikowych ilości związku H—X i wody, ewentualnie za pomocą środka odszczepiającego wodę, takiego jak na przykład chlorek cynku lub przez azeotropowe oddestylowywanie wody reakcyjnej lub uwolnionego alkoholu albo uwolnionego kwasu octowego.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki otrzymuje się z dobrą wydajnością. Związki te odznaczają się nieoczekiwaną wartościowymi właściwościami farmakologicznymi. Szczególnie związki te posiadają działanie hamujące stany zapalne, potęgujące narkozę, przeciwkonwulsyjne i analgetyczne, przy stosunkowo niskiej toksyczności. Działanie związków o wzorze ogólnym 1 polegające na hamowaniu stanów zapalnych wykazują np. badania na zwierzętach doświadczalnych u których wywołano formaliną zapalenie otrzewnej. Przy stosowaniu doustnie szczurom 200 mg na kg wagi ciała na przykład 9b'-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-onu, 9b-(p-tolilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-onu i 9b-(p-metoksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-onu powoduje zmniejszenie objawów pocenia się w stosunku do objawów takich u zwierząt kontrolnych o więcej niż 45%. Podobnie korzystne wyniki dają, na przykład próby nad wpływem na obrzęki łap wywołane formaliną i na obrzęki łap wywołane za pomocą białka u szczurów oraz na doświadczalne ziarniniaki, jak i próby nad działaniem obniżającym gorączkę u szczurów.

Terapeutyczne stosowanie związków o wzorze ogólnym 1 polega głównie na podawaniu doustnie lub do odbyticy, lecz można je również stosować w postaci wodnych zawiesin, wytworzonych za pomocą środków ułatwiających przeprowadzenie do roztworu i (albo) emulgatorów, które wprowadza się do organizmu pozajelitowo.

Związki o wzorze ogólnym 1, zwłaszcza te w których występują jako podstawniki R grupy hydroksylowe lub aminowe, można stosować jako produkty pośrednie np. do wytwarzania dalszych produktów o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając w żadnej mierze jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Części oznaczają części wagowe, które mają się do części objętościowych, jak g do cm³.

Przykład I. 22,6 części kwasu o-benzoilo-

benzoesowego i 9,4 części 2-aminoetanotiolu utrzymuje się w otwartej kolbie w ciągu godziny w temperaturze 150°. Po oziębieniu surowy produkt przekształca się z benzenu. Otrzymuje się 9b-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o wzorze 9 o temperaturze topnienia 104—106°.

W analogiczny sposób otrzymuje się: 9b-(p-metoksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 86—88° z kwasu o-(p'-anizoilo)-benzoesowego i 2-aminoetanotiolu; 9b-(p-chlorofenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 125—129°; 9b-(p-bromofenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o temperaturze topnienia 154—156°; 9b-(p-fluorofenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze wrzenia 190—200° przy 0,005 mm Hg, amorf., i 9b-(p-tolilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 85—86°.

Przykład II. 26,2 części kwasu o-(p'-chlorobenzoilo)-benzoesowego i 12,8 części o-aminobenzenotiolu (o-aminotiofenol) ogrzewa się do temperatury 200° i w ciągu 1 godziny w tej temperaturze utrzymuje się. Po oziębieniu surowy produkt oddziela się i przekształca z octanu etylu. Otrzymuje się 4b-(p-chlorofenylo)-izoindolo[1,2-b]benzotiazol-11(4bH)-on o wzorze 10, o temperaturze topnienia 200—201°.

Przykład III. 24,2 części kwasu n-(m'-hydroksybenzoilo)-benzoesowego i 7,7 części 2-aminoetanotiolu ogrzewa się z 200 częściami objętościowymi chlorobenzenu do wrzenia. Powoli chlorobenzen oddestylowuje się z wodą reakcyjną, aż do osiągnięcia po około 1—2 godzinach temperatury kondensacji 130°. Po oziębieniu produkt reakcji wytrąca się przez dodanie eteru naftowego i przekształca z metanolu. Otrzymuje się 9b-(m-hydroksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o wzorze 11, o temperaturze topnienia 185—187°.

W analogiczny sposób wytwarza się:

9b-(m-chlorofenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 134—136°;

9b-(α,α,α -trójkfluoro-p-tolilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze wrzenia 200—210° przy 0,02 mm Hg amorf;

9b-(m-metoksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o temperaturze topnienia 140—143°;

9b-(m-tolilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 100—103°;

9b-(2'-4'-ksylilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 122—124°;

9b-(p-hydroksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 230—232°;

9b-(p-etylofenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze wrzenia 210—220° przy 0,025 mm Hg;

9b-(p-etoksyfenylo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 100—101,5°;

9b-(m-fluorofenilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 92—96°;

9b-(α,α,α -trójfluoro-m-tolilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 100—103°;

9b-(3',4'-ksylilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 153—155° i

9b-(2',5'-ksylilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 100—101,5°.

Przykład IV. 30,4 części kwasu o-(p'-metylosulfonylobenzoilo)-benzoesowego i 8,1 części 2-aminoetanoliolu z 300 częściami objętościowymi p-chlorotoluenu ogrzewa się do wrzenia. Powstającą wodę reakcyjną oddestylowuje się z p-chlorotoluenem azeotropowo tak długo, aż po około 2 godzinach temperatura wrzenia osiągnie 160°. Resztę chlorotoluenu oddestylowuje się w próżni. Ciemną pozostałość wielokrotnie ogrzewa się do wrzenia z benzenem. Ekstrakt odparowuje się do suchości i otrzymany surowy produkt wielokrotnie przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 9b-(p-metylosulfonylofenilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o wzorze 12, o temperaturze topnienia 130—133°.

W analogiczny sposób wytwarza się 9b-(3',4'-dwuchlorofenilo)-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 134—135°.

Przykład V. 22,6 części kwasu o-benzoilobenzoesowego, 9,1 części 3-amino-1-propanoliolu i 100 części objętościowych chlorobenzenu ogrzewa się do wrzenia. Wodę reakcyjną z chlorobenzenem oddestylowuje się azeotropowo tak długo, aż po około 6 godzinach temperatura osiągnie temperaturę wrzenia czystego chlorobenzenu. Całość odparowuje się w próżni do suchości, pozostałość rozpuszcza się w benzenie i przemywa roztworem kwaśnego węgla sodowego. Przy zateżeniu roztworu benzenowego krystalizuje 10b-fenilo-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-on, o wzorze 13, o temperaturze topnienia 163—165°.

W analogiczny sposób wytwarza się: 10b-(p-chlorofenilo)-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-on, o temperaturze topnienia 125—127°; 10b-(p-metoksyfenilo)-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-on, o temperaturze topnienia 117—119° i 10b-(α,α,α -trójfluoro-m-tolilo)-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-on, o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład VI. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego i 8 części 2-aminoetanoliolu ogrzewa się do temperatury 150° w ciągu 2 godzin. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, dodaje węgiel, przesącza i zateża. Przez przekrystalizowanie z benzyny otrzymuje się czysty 7a-fenilo-2,3,7,7a-tetrahydropirol[2,1-b]tiazol-5(6B)-on o wzorze 14, o temperaturze topnienia 73°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

7a-(p-metoksyfenilo)-2,3,7,7a-tetrahydro-pirol[2,1-

-b]tiazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 104°; 6,7a-dwufenilo-2,3,7,7a-tetrahydro-pirol[2,1-b]tiazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 107° i 7a-(o-hydroksyfenilo)-2,3,7,7a-tetrahydro-pirol[2,1-b]tiazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 177°.

Przykład VII. 19,2 części kwasu 4-benzoilomasłowego, 8 części 2-aminoetanoliolu i 200 części chlorobenzenu ogrzewa się z jednoczesnym oddestylowaniem wody i chlorobenzenu w ciągu 1 godziny. Następnie usuwa się resztę chlorobenzenu w próżni, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i oziębia, przy czym wykryształizowuje 8a-feniloheksahydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirydyn-5-on o wzorze 15, który po oczyszczeniu topnieje w temperaturze 110°.

W podobny sposób wytwarza się:

7,7-dwumetylo-8a-(p-chlorofenilo)-heksahydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirydyn-5-on, o temperaturze wrzenia 152—153,5° przy 0,08 mm Hg;

7,7-dwumetylo-8a-fenilo-heksahydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirydyn-5-on, o temperaturze wrzenia 135—137,5° przy 0,008 mm Hg.

Przykład VIII. 19,2 części kwasu 4-benzoilomasłowego i 9,1 części 3-amino-1-propanoliolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 170°. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się octanem etylu z ligroiną i po sklarowaniu roztworu zateża, przy czym wykryształizowuje 9a-feniloheksahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]tiazyn-6-on o wzorze 16. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu temperatura topnienia wynosi 138°.

Przykład IX. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego i 9,1 części 3-aminopropanoliolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 170°. Następnie pozostałość ekstrahuje się octanem etylu, roztwór klaruje i zateża, przy czym wykryształizowuje 8a-fenilo-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]tiazyn-6(7H)-on o wzorze 17. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu czysty produkt topnieje w temperaturze 122°.

Przykład X. 17,8 części kwasu 3-benzoilopropionowego, 13 części o-aminobenzotoliolu (o-aminotiofenol) i 200 części chlorobenzenu ogrzewa się w ciągu półtorej godziny tak żeby oddestylować około połowy chlorobenzenu razem z powstającą w reakcji wodą. Następnie resztę chlorobenzenu odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w benzenie i zadaje ligroiną, przy czym wykryształizowuje produkt reakcji. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się czysty 3a-fenilo-3,3a-dwuhydro-pirol[2,1-b]benzotiazol-1(2H)-on, o wzorze 18 i temperaturze topnienia 102°.

W analogiczny sposób wytwarza się 3a-(p-metoksyfenilo)-3,3a-dwuhydro-pirol[2,1-b]benzotiazol-1(2H)-on o temperaturze topnienia 118,3°.

Przykład XI. 34,6 części 2-(3'-bromopropilo)-3-hydroksy-3-fenilo-ftalimidyny [=2-(3'-bromopropilo)-3-hydroksy-3-fenilo-1-izoindolinon] wytworzonej z N-(3'-bromopropilo)-ftalimidu i bromku fenylomagnezowego rozpuszcza się w 1600 częściach lodowatego kwasu octowego i zadaje 36 częściami 92% kwasu siarkowego. Następnie wprowadza się siarkowodor w ciągu 24 godzin. Żółty roztwór wlewa się do 8000 części lodowatej wody, zobojętnia około 240 częściami kwaśnego we-

glanu sodowego i wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Po wysuszeniu i odparowaniu otrzymuje się 35 części surowej 2-(3'-bromopropyl)-3-merkapt-3-fenylotfalmidyny.

Surowy produkt rozpuszcza się w 200 częściach alkoholu izopropylowego, w atmosferze azotu i zadaje roztworem 2,5 części sodu 300 częściach alkoholu izopropylowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 5 godzin do wrzenia, sączy i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje dwukrotnie z octanu etylu. Otrzymuje się 10b-fenyl-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-on o wzorze 19, o temperaturze topnienia 163—165° (patrz przykład V).

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując 2-(2'-bromoetylo)-3-hydroksy-3-fenyl-ftalimidynę jako produkt wyjściowy 9b-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on, o temperaturze topnienia 104—106° (patrz przykład I).

Przykład XII. 33,2 części 2-(2'-bromoetylo)-3-hydroksy-3-fenyl-ftalimidyny rozpuszcza się w 16000 częściach lodowatego kwasu octowego i zadaje 10,4 częściami bezwodnika kwasu octowego i 35 częściami 92% kwasu siarkowego. W ciągu 120 godzin wprowadza się siarkowódór, całość wlewa do 8000 części lodowatej wody i rozpuszcza wydzielony olej w eterze. Po wysuszeniu i odparowaniu roztworu eterowego otrzymuje się 34 części związku merkaptu, który rozpuszcza się w 500 częściach chlorobenzenu i po dodaniu 17 części węglanu potasowego ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór sączy się i odparowuje w próżni. Olejowy produkt rozciera się z małą ilością estru kwasu octowego, po czym wkrótce następuje krystalizacja. Otrzymuje się 9b-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-on o temperaturze topnienia 104—106° (porównaj z przykładem I).

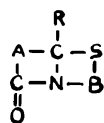
Reakcja zamknięcia łańcucha zachodzi również przez ogrzewanie do wrzenia związku bromomerkapto w pirydynie.

Przykład XIII. 26,7 części 9b-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-onu rozpuszcza się w 150 częściach alkoholu i zadaje 50 częściami 30% nadtlenu wodoru i 3 częściami lodowatego kwasu octowego. Otrzymany roztwór ogrzewa się 1 godzinę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszając oziębia się. Wytrącony krystaliczny bezbarwny produkt odciąga się w temperaturze 0° i przekrystalizowuje z absolutnego etanolu. Otrzymuje się 1-tlenek 9b-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolo[2,3-a]izoindol-5(9bH)-onu, o temperaturze topnienia 178—179°.

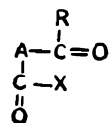
W analogiczny sposób otrzymuje się z 10b-(p-metoksy-fenyl)-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-onu 1-tlenek 10b-(p-metoksy-fenyl)-3,4-dwuhydro-2H-[1,3]tiazyno[2,3-a]izoindol-6(10bH)-onu, o temperaturze topnienia 180—183°.

Zastrzeżenia patentowe

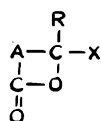
1. Sposób wytwarzania nowych skondensowanych heterocyklicznych związków zawierających atom azotu wspólny dla układów pierścieniowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę arylową ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkanoiloaminową, alkilosulfamoiową lub dwualkiloasulfamoiową, grupą hydroksylową aminową, grupą sulfo grupą sulfamoiową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, A i B oznaczają niezależnie od siebie reszty etylenową lub trójmetylenową ewentualnie podstawione resztą alkilową i (albo) fenylową, resztę o-fenylową lub resztę o-benzylową, przy czym gdy występuje pierścień benzenowy, pierścień ten może być podstawiony niższą resztą alkilową lub alkoksylową i (albo) atomem chlorowca, **znamienny tym**, że kwas γ -lub δ -ketanokarboksylowy lub jego pochodną, o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub grupę alkoksylową lub alkonailooksylową, a R i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, przy czym związki te mogą występować całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej, o wzorze ogólnym 3, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R, A i B mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i który może występować całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 6, poddaje się ogrzewaniu w warunkach, w których następuje odszczepienie wody.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 7, w którym R, A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się działaniu związków odszczepiających kwas.



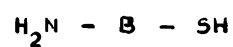
wzór 1



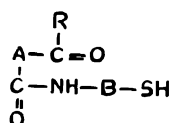
wzór 2



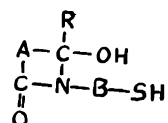
wzór 3



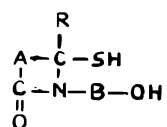
wzór 4



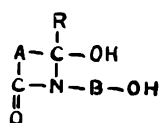
wzór 5



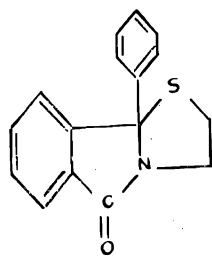
wzór 6



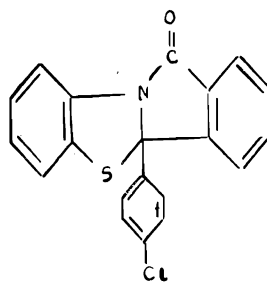
wzór 7



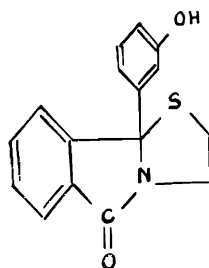
wzór 8



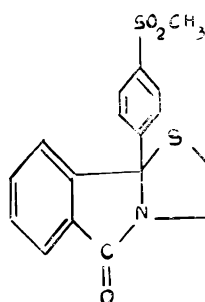
wzór 9



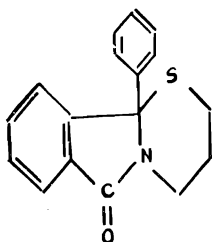
wzór 10



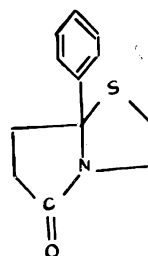
wzór 11



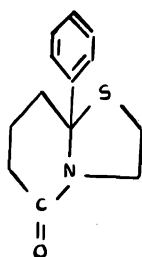
wzór 12



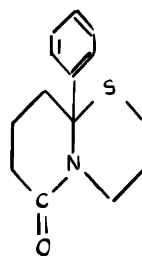
wzór 13



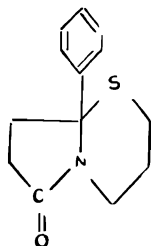
wzór 14



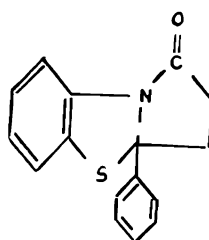
wzór 15



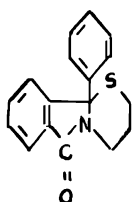
wzór 16



wzór 17



wzór 18



wzór 19