

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49609

Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 01. IV. 1963 (P 101 193)

Pierwszeństwo: 30. VI. 1962 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 12. VII. 1965

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d

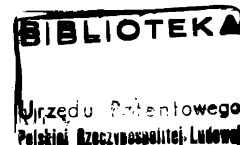
UKD

91/10.

Współtwórcy wynalazku: Dr Gotfried Faust, dr Klaus Femmer

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden Radebeul (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób otrzymywania soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2



1

Sposób według wynalazku dotyczy sposobu otrzymywania soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 o wzorze ogólnym 1 podanym na rysunku, w którym $n=1$ lub 2, R oznacza H lub niższą resztę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, resztę alkilową z 1—4 atomami C, zaś A oznacza anion kwasu nieorganicznego lub organicznego. Te nowe sole otrzymuje się sposobami znanymi dla otrzymywania analogicznych związków, przy czym jako produkt wyjściowy stosuje się 2-[pirydylo-(3')]-tiazolinę- Δ^2 , otrzymywaną różnymi metodami. Jedną z tych metod podaje R. Kuhn i F. Dra-
wert, Liebigs Ann. Chem. 590, 68 (1954). Sole trze-
cio- i czwartorzędowe 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 nie są znane.

Przeprowadzenie zasady 2-[pirydylo-(3')]-tiazoli-
ny- Δ^2 w odpowiednią sól przebiega w ten sposób,
że świeżo destylowaną zasadę wprowadza się
w reakcję z odpowiednim nieorganicznym lub or-
ganicznym kwasem w nieobecności lub w obec-
ności wody. Reakcja tworzenia soli może zacho-
dzić w obecności niskocząsteczkowych, liniowych
lub rozgałęzionych alkanoli, ketonów lub innych
organicznych rozpuszczalników, lecz bez rozpusz-
czalnika. Podczas gdy 2-[pirydylo-(3')]-tiazolina- Δ^2
jest bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, sole
jej z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi
są związkami łatwo w wodzie rozpuszczalnymi.
Przez zastosowanie odpowiedniego anionu można
zmieniać w pożądanym stopniu rozpuszczalność

2

soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 w jednym z wy-
żej podanych rozpuszczalników. Dla wodnych roz-
tworów soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 korzyst-
nie jest jeżeli hydroliza dwupodstawionej Δ^2 -tia-
zoliny w kwaśnym roztworze zostaje zahamowana
(R. B. Martin i inni J. Amer. Chem. Soc. 81
5089 rok 1959; 83 4830 rok 1961). Widma U. V.
2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 w obojętnym lub al-
kalicznym rozpuszczalniku tylko niewiele różnią
się od siebie, w kwaśnym roztworze obserwuje się
zmianę położenia maksimum jak również zmianę
ekstynkcji.

Czwartorzędowe sole 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2
otrzymuje się przez reakcję zasady ze środkiem
alkilującym takim jak halogenek alkilu lub siar-
czan dwualkilu w rozpuszczalnikach takich jak
benzen, acetonitryl lub też bez rozpuszczalnika,
w temperaturze pokojowej lub przez ogrzewanie.
Czwartorzędowe jodki przedstawiają w przeci-
wieństwie do bezbarwnych trzeciorzędowych soli,
związki o żółtym zabarwieniu.

Sole 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 wykazują dzia-
lanie farmakologiczne przez silne i bardzo długo
utrzymujące się rozszerzanie naczyń peryferyj-
nych. Przy pomiarach ukrwienia za pomocą prze-
pływomierza Bubbl'a, w strefie naczyń vena fe-
moralis u psa, zastosowanie 20 mg/kg spowodowa-
ło wzrost przekrwienia 2,1-krotny. Czas działania
wynosił około 30 minut. W porównaniu z tym
0,1 biologicznej jednostki kalikreiny (biologicznie

otrzymany polipeptyd, zwykle stosowany w terapii w tej dziedzinie) ma prawie równie silne działanie, trwające jednak tylko do 5 minut i połączone z wyraźnym obniżeniem ciśnienia krwi.

Sole 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 powodują rozszerzenie naczyń peryferyjnych bez obniżania przeciętnego ciśnienia krwi.

Zaletą związków otrzymywanych sposobem według wynalazku jest również skuteczność ich przy stosowaniu doustnym.

Wytwarzanie soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 opisano w następujących przykładach.

Przykład I. Dwubromowodorek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 (temperatura wrzenia = 112,5–113°, $n_D^{20} = 1,6220$) rozpuszcza się w 5–10 częściach alkoholu absolutnego w temperaturze pokojowej. Roztwór ten zadaje się stopniowo podczas mieszania alkalicznym roztworem HBr, otrzymując bezbarwny ewentualnie lekko żółty osad. Przez przekrystalizowanie z alkoholu, korzystnie metanolu, otrzymuje się dwubromowodorek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 , który topnieje w 255–260°C z rozkładem. W temperaturze 160°C rozpoczyna się sublimacja. W temperaturze pokojowej dwubromowodorek jest trudno rozpuszczalny w etanolu, n — butanolu, acetonie, dioksanie, acetonitrylu i metyloetyloketonie, umiarkowanie rozpuszczalny w glikolu propylenowym — 1,2, w monometanoloaminie i w 2-etoksyetanolu i łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Obliczono dla $C_8H_{10}Br_2N_2S$:

C = 29,46% Znaleziono C = 29,36%
H = 3,09% H = 3,25%
N = 8,59% N = 8,61%

Przykład II. Jednowodzian siarczanu 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 .

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 rozpuszcza się w 5–10 częściach dioksanu i podczas mieszania i chłodzenia dodaje stopniowo kwas siarkowy, otrzymując bezbarwny osad. Po odsączeniu przekrystalizowuje się go z mieszaniny alkoholu z wodą (2:1). Bezbarwne kryształy topnieją w temperaturze 175–176°C. W alkoholu i ketonach są trudno rozpuszczalne, zaś łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Obliczono dla $C_8H_8N_2S \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$: N = 9,99%
Znaleziono: N = 9,86%

Przykład III. Dwuchlorowodorek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 .

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 dodaje się do 1 części absolutnego etanolu i podczas mieszania zadaje powoli alkoholowym HCl aż do reakcji kwaśnej. Po oddzieleniu utworzonego bezbarwnego osadu, przekrystalizowuje się go z etanolu lub z mieszaniny etanol—woda (9:1). Po wysuszeniu otrzymuje się bezbarwne kryształy, które topnieją w temperaturze 180–185°C z rozkładem. Dwuchlorowodorek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie w

temperaturze pokojowej; w 2-etoksyetanolu i glikolu propylenowym mniej rozpuszczalny, w alkoholach, ketonach, dioksanie i innych rozpuszczalnikach trudno rozpuszczalny.

Obliczono dla $C_8H_{10}Cl_2N_2S$: N = 11,81%

Znaleziono: 11,70%

Przykład IV. Trójchlorooctan 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 .

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 rozpuszcza się w 1 części absolutnego etanolu i zadaje zimnym, alkoholowym roztworem kwasu trójchlorooctowego. Ponieważ trójchlorooctan często nie wykrysztalizowuje, korzystne jest zaszczerpienie roztworu kilkoma kryształami, po czym krystalizacja następuje natychmiast. Utworzony osad odsącza się i przemycza małą ilością zimnego absolutnego etanolu. Po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu trójchlorooctan 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 topnieje w temperaturze 93–95°C. Trójchlorooctan jest w temperaturze pokojowej dobrze rozpuszczalny w rozpuszczalnikach takich jak aceton, dioksan, acetonitryl, metyloetyloketon, w wodzie i w monometanoloaminie rozpuszcza się umiarkowanie, a w glikolu propylenowym i w 2-etoksyetanolu trudno.

Obliczono: dla $C_{10}H_5Cl_3N_2O_5S$: C = 36,65%

Znaleziono: C = 36,59%

Przykład V. Metylojodek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 .

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 rozpuszcza się w 1 części absolutnego benzenu i podczas mieszania zadaje stopniowo w temperaturze pokojowej 1 częścią jodku metylu. Po ukończeniu dodawania jodku metylu miesza się dalej 1–2 godziny, odsącza utworzony żółty osad i przekrystalizowuje z absolutnego etanolu. Otrzymuje się metylojodek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 w postaci żółtych kryształów, które topnieją w temperaturze 237–238°C z rozkładem.

Obliczono dla $C_8H_{11}JN_2S$:

C = 35,30% Znaleziono: C = 35,39%
H = 3,59% H = 3,55%
N = 9,15% N = 9,34%

Przykład VI. Etylojodek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 .

1 część 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 zadaje się 2–3 częściami etylojodku i ogrzewa na łaźni wodnej do temperatury 50°C podczas mieszania w ciągu 1–2 godzin. Odsącza się żółty osad i po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu otrzymuje się etylojodek 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 w postaci żółtych kryształów, które topnieją z rozkładem w temperaturze 220–222°C. Etylojodek w temperaturze pokojowej jest trudno rozpuszczalny w alkoholu, ketonie, dioksanie, słabo — w glikolu propylenowym i w 2-etoksyetanolu, umiarkowanie

— w acetonitrylu i monoetanolaminie, zaś w wodzie dobrze rozpuszczalny.

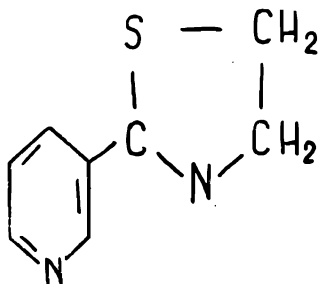
Obliczono: dla $C_{10}H_{13}N_2S$:

C = 37,51%	Znaleziono: C = 37,43%
H = 4,09%	H = 4,12%
N = 8,75%	N = 8,69%

Analogicznie otrzymuje się maleinian $C_{12}H_{12}N_2O_4S$. Temperatura topnienia 97—98° C, 3,5-dwunitrobenzoesan $C_{15}H_{12}N_4O_6S$, temperatura topnienia 129-131° C i szczawian 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 $C_{10}H_{10}N_2O_4S$, temperatura topnienia 143—145° C. Rozpuszczalność maleinianu można porównać z rozpuszczalnością trójchlorooctanu w różnych rozpuszczalnikach. Rozpuszczalność szczawianu i 3,5-dwunitrobenzoesanu różni się znacznie od pozostałych soli.

Zastrzeżenia patentowe

- 5 1. Sposób otrzymywania soli 2-[pirydylo-(3')]-tiazoliny- Δ^2 o wzorze ogólnym 1, w którym $n=1$ lub 2, R oznacza wodór lub niższą resztę alkilową o 1—4 atomach węgla i A oznacza anion nieorganicznego lub organicznego kwasu, **znamienny tym**, że 2-[pirydylo-(3')]-tiazolinę- Δ^2 10 wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym R—A, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie w obecności lub w nieobecności rozpuszczalnika.
- 15 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę lub rozpuszczalniki organiczne, takie jak niskocząsteczkowe, liniowe lub rozgałęzione alkanole lub 20 ketony.



• n RA