



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 847915

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 26.07.72 (21) 1815874/23-04 (51) М. Кл.³

(23) Приоритет - (32) 27.07.71

С 07 D 99/10.

(31) 35206 (33) Великобритания

Опубликовано 15.07.81, Бюллетень № 26 (53) УДК 547.789.

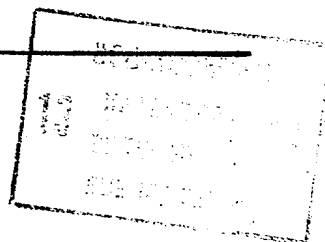
Дата опубликования описания 15.07.81 .1.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Майкл Эдвард Макменим
(Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Империял Кемикал Индастриз Лимитед"
(Великобритания)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ИМИДАЗО(2,1-б) ТИАЗОЛА

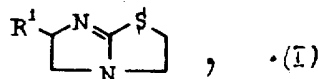
Изобретение относится к способу получения производных имидазо(2,1-б)тиазола, а именно тетрамизола, его аналогов, а также их солей, которые обладают высокой антигельминтной активностью.

Известен способ получения тетрамизола, исходящий из 2-фенил-1-(п-толуолсульфонил)азиридина. По этому способу указанное соединение подвергают взаимодействию с этаноламином, образовавшийся гидрохлорид N-(1-фенил-2-β-оксиэтиламиноэтил)-п-толуолсульфонамида далее обрабатывают тионилхлоридом и продукт реакции N-[1-фенил-2-(2-иминотиазолидин-3-ил)этил]-п-толуолсульфонамид циклизуют под действием серной или полифосфорной кислоты в 6-фенил-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[2,1-б]тиазол (тетрамизол).

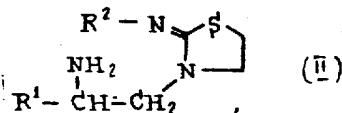
Предлагаемый способ более экономичен и исключает применение опасных производных этиленмина, которые обладают мутагенными свойствами.

В соответствии с настоящим изобретением, разработан способ получе-

ния соединений общей формулы



где R¹ представляет собой фенильный, нитрофенильный, аминифенильный или толильный радикал, а также их кислотно-аддитивных солей, заключающийся в том, что соединение общей формулы



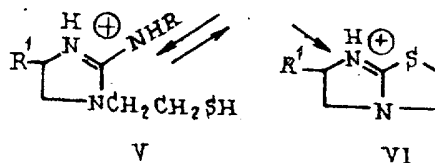
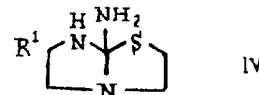
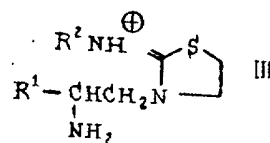
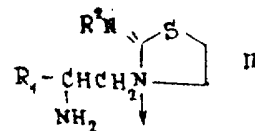
где R¹ имеет указанные значения, R² - водород, алкил, алкенил, арил или арил, или его кислотно-аддитивную соль подвергают циклизации.

В тех случаях, когда R¹ представляет собой нитрофенильный, аминифенильный или толильный радикал, он может представлять собой, например мета-нитрофенильный, мета-аминофе-

нильный или мета-толильный радикал. В тех случаях, когда символ R^2 представляет собой алкильный или алкенильный радикал, он может представлять собой, например, радикал, содержащий не свыше пяти атомов углерода, например метильный, этильный, изопропильный, изобутильный, изоамильный, 3-пентильный или аллильный радикал. В тех случаях, когда символ R^2 представляет собой арильный или аралкильный радикал, он может представлять собой, например, радикал, содержащий не более десяти атомов углерода, например фенильный или бензильный радикал.

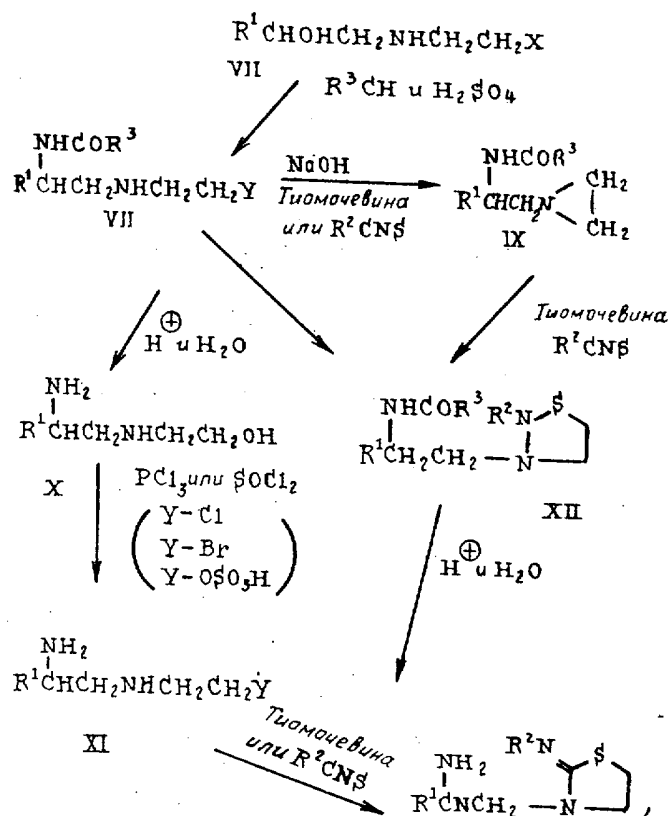
Указанная реакция замыкания кольца может быть осуществлена различными вариантами способа. При одном варианте исходный материал тиазолидин вводится в реакцию в среде воды при повышенной температуре, например при $80-150^\circ\text{C}$. Например, при температуре кипячения с обратным холодильником, при pH 8, предпочтительно, 2-4. В другом варианте (применяемом только в том случае, когда символ R^2 представляет собой атом водорода) исходный материал тиазолидин вводится в реакцию в среде воды с азотистой кислотой и эта реакция предпочтительно, осуществляется примерно при комнатной температуре. Азотистая кислота может образовываться *in situ* в реакционной смеси за счет использования нитрита, например нитрита щелочного металла, и кислоты, например неорганической кислоты такой, как соляная кислота. В другом варианте исходный материал - тиазолидин в виде соли от добавки кислоты нагревается при $200-300^\circ\text{C}$, точнее при $230-260^\circ\text{C}$. В этом варианте исходный материал может нагреваться как таковой, или же он может быть нагрет в присутствии инертного разбавителя, являющегося стабильным при $200-300^\circ\text{C}$, например смеси дифенила и дифенилового эфира. В другом варианте исходный материал тиазолидин в виде соли от добавки кислоты нагревается при $100-150^\circ\text{C}$ в среде дипольного апротонного растворителя, например диметилформамида.

Можно полагать, что описанный процесс замыкания кольца протекает в соответствии со следующим механизмом (за исключением того варианта, при котором применяется азотистая кислота):



Соединения формулы IV, представляют собой промежуточные продукты, которые не могут быть выделены. Соединения формулы V, являются сравнительно неустойчивыми, так как они легко окисляются, но их можно выделить.

Исходный продукт формулы II, в которой R^1 и R^2 имеют указанные значения, и его кислотно-аддитивные соли можно получить в результате такой последовательности операций.



где R^1 и R^2 имеют вышеуказанные значения, R^3 - водород или алкильный радикал с не более, чем 5 атомами углерода, или арильный, или аралкильный радикал с не более, чем 10 атомами углерода, X - атом хлора или брома, или гидрокси-радикал; Y - атом хлора или атом брома, или водородно-сульфатный радикал ($-\text{OSO}_3\text{H}$).

Пример 1. Дигидрохлорид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-иминотиазолидина (1 г) растворяют в воде (10 мл) и раствор выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем раствор подщелачивают 2 н. раствором гидрата окиси натрия до pH 11 и экстрагируют метилendioхлоридом (2 x 20 мл); объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха при 30°C в вакууме. Остаток растворяют, насколько это возможно, в бензоле (20 мл), смесь фильтруют и к фильтрату прибавляют насыщенный раствор хлористого водорода в изопропанол до тех пор, пока величина pH не устанавливается на уровне 2-3. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, последовательно промывают бензолом (5 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат на воздухе при комнатной температуре. Получают гидрохлорид тетрамизола, плавящегося при 255-260°C. После кристаллизации из этанола проба плавится при 258-260°C.

Производное тиазолидина, употреблявшееся в качестве исходного материала, получают следующим образом.

Серную кислоту (98 вес.%, 80 г) прибавляют к ацетонитрилу (12,3 г) при перемешивании при температуре ниже 50°C, раствор охлаждают до -10°C и порциями прибавляют в течение 15 мин N-(2-окси-2-фенилэтил)-этаноламин (18,1 г) при поддержании температуры на уровне ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, а затем перемешивание ведут при 25°C в течение 2 ч. Затем смесь выливают на лед (200 г) и величину pH образовавшейся смеси устанавливают на уровне 5 при помощи 18 н. раствора едкого натра, с прибавлением льда для поддержания температуры на уровне ниже 10°C. Раствор выпаривают досуха при 50°C и давлении 15 мм. рт.ст. Остаток экстрагируют этанолом (500 мл) и экстракт фильтруют, а фильтрат выпаривают при 50°C досуха в вакууме. Остаток растворяют в кипящем этаноле (100 мл) и раствору дают охладиться до комнатной температуры. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают одной порцией этанола (20 мл) и сушат при 70°C. Получают N-(2-ацетиламино-2-фенилэтил)-этаноламин-0-сульфат с т. пл. 210-212°C.

Раствор N-(2-ацетиламино-2-фенилэтил)-этаноламин-0-сульфата (3,0 г) в воде (10 мл) прибавляют к раство-

ру едкого натра 1,2 г в воде (10 мл) при 70°C. Раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 мин и затем охлаждают и экстрагируют метилендихлоридом (2×20 мл). Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при 30°C в вакууме с получением белого твердого продукта. Этот продукт кристаллизуют из этилацетата. Получают N-(2-ацетиламино-2-фенилэтил) азиридины с т. пл. 114-116°C.

Указанное производное азиридина (0,51 г) прибавляют к перемешиваемому раствору тиомочевины (0,228 г) и серной кислоты (98 вес.%, 0,14 мл) в воде (3 мл) при 20°C. Раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем нагревают на паровой бане в течение 4 ч. Раствор охлаждают и подщелачивают (рН 11) при помощи 18 н. раствора едкого натра, экстрагируют метилендихлоридом (2×20 мл) и объединенные экстракты выпаривают досуха при 30°C в вакууме. Остаток растворяют в бензоле (5 мл) и продукт осаждают прибавлением диэтилового эфира (5 мл). Осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром (5 мл) и ему дают высохнуть на воздухе при комнатной температуре. Получают 3-(2-ацетиламино-2-фенилэтил)-2-иминотиазолидин с т. пл. 136-138°C.

3-(2-Ацетиламино-2-фенилэтил)-2-иминотиазолидин (2 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (15 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 ч. Раствор выпаривают досуха при 60°C и давлении 15 мм рт.ст. для получения твердого кристаллического вещества, которое растворяют в этаноле (20 мл). Раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, образовавшуюся смесь фильтруют и кристаллический осадок промывают этанолом (20 мл), и сушат при 50°C. Получают дигидрохлорид 3-(2-амино-фенилэтил)-2-иминотиазолидина с т. пл. 202-205°C.

Пример 2. Дигидрохлорид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-метилиминотиазолидина (1,54 г) растворяют в воде (10 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 22 ч, поддерживая величину рН раствора на уровне 4-1 путем периодического прибавления 2 н. раствора едкого натра. Затем величину рН раствора устанавливают на уровне 11 при помощи 2 н. раствора едкого натра, экстрагируют метилендихлоридом (2×20 мл) и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают

досуха при 30°C и давлении 15 мм рт.ст. Остаток растворяют, насколько это возможно, в бензоле (20 мл), смесь фильтруют и величину рН филтратата устанавливают на уровне 2-3 путем прибавления насыщенного раствора хлористого водорода в изопропанол. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают хлороформом (10 мл) и сушат на воздухе при комнатной температуре. Получают гидрохлорид тетраимизола с т. пл. 255-258°C.

Использованное в качестве исходного продукта производное тиазолидина получают следующим образом.

Серную кислоту (98 вес.%, 80 г) прибавляют к перемешиваемому бензилцианиду (39 г) при температуре ниже 5°C. Раствор охлаждают до температуры -10°C, и порциями в течение 15 мин, прибавляют N-(2-окси-2-фенилэтил)-этанолламин (18,1 г) при поддержании температуры на уровне ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, а затем при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливают в перемешиваемую смесь льда (200 г) и этилацетата (200 мл). Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, последовательно промывают этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл) а затем кристаллизуют из воды. Получают N-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-этанолламин-0-сульфат с т. пл. 228-229°C.

N-(2-Фенилацетиламино-2-фенилэтил)-этанолламин-0-сульфат (7,56 г) суспендируют в воде (20 мл) и к нему прибавляют 2 н. раствор гидрата окиси натрия до рН 9. Затем по каплям прибавляют раствор метилизотиоцианата (2 мл) в этаноле (10 мл) к перемешиваемому раствору и перемешивание продолжают вести в течение 2 ч при комнатной температуре. Величину рН раствора устанавливают на уровне 12 при помощи раствора гидрата окиси натрия, экстрагируют метилендихлоридом (2×25 мл), объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха при 30°C и давлении 15 мм рт.ст. Твердый остаток сушат на воздухе при комнатной температуре для получения 2-метиламино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидина. Проба, перекристаллизованная из смеси бензола и петролейного эфира (т. кип. 60-80°C), плавится при 144-145°C.

2-Метилимино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (3,53 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (15 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 9 ч. Раствор выпаривают досуха при 60°C в вакууме и кристаллический остаток кристаллизуют из этанола, последо-

вательно промывают этанолом (5 мл) и ацетоном (10 мл) и сушат при 80°C. Получают дигидрохлорид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-метилимино-тиазолидин с т. пл. 195-198°C.

Аналогичная последовательность реакций возможна при использовании промежуточного продукта 3-(2-ацетил-амино-2-фенилэтил)-2-метилимино-тиазолидина (кристаллизован из смеси бензола и петролейного эфира с т. кип. 80-100°C), т. пл. 130-133°C.

Пример 3. Дигидрохлорид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-иминотиазолидин (0,75 г) растворяют в воде (4,0 мл) и прибавляют нитрит натрия (0,40 г). Раствор перемешивают до растворения нитрита натрия и после этого прибавляют 5 н. соляную кислоту (0,20 мл). Затем пробы (около 5 мкл) полученного раствора наносят на пластинки для хроматографии на тонком слое, изготовленные из силикагеля Мерк GF 254. Пластинки элюируют растворителем, состоящим из толуола (50 ч. по объему), ацетона (50 ч. по объему) и гидрата окиси аммония (уд. вес 0,880, 1,5 ч. по объему). Продукты реакции идентифицируют сравнением с известными образцами с использованием величин R_f и характерных окрасок, развивающихся при опрыскивании пластинок смесью, состоящей из равных частей 0,3%-ного (вес/объем) водного раствора платинохлористоводородной кислоты и 6%-ного (вес/объем) водного раствора иодистого калия. Установлено, что продуктами реакции являются тетраамизол, 2-имино-3-стирилтиазолидин и 2-имино-3-(2-окси-2-фенилэтил)-тиазолидин, присутствующие примерно в соотношении 1:1:2.

Пример 4. Дигидробромид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-метилимино-тиазолидина (0,50 г) растворяют в воде (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. К остатку прибавляют изопропанол (20 мл) и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 мин, после чего смеси дают охладиться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют и твердый остаток промывают ацетоном (5 мл) и сушат при 50°C для получения гидробромид тетраамизола, плавящегося при 238-242°C (с разложением).

Тиазолидиновое производное, используемое в качестве исходного материала может быть получено следующим образом.

2-Метилимино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (3,0 г) суспендируют в смеси воды (7,5 мл) и водной бромистоводородной кислоты

(48%-ная, 7,5 мл) и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч. Полученный раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. и сырой продукт кристаллизуют из изопропанола. Получают дигидробромид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-метилимино-тиазолидина с т. пл. 236-238°C.

Пример 5. Дигидрохлорид 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-этилиминотиазолидина (0,50 г) растворяют в смеси из этанола (5 мл) и воды (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 44 ч. После этого раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. и остаток кристаллизуют из изопропанола (5 мл). Полученный гидрохлорид тетраамизола отфильтровывают, последовательно промывают изопропанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат при 50°C, полученный продукт плавится при 256-258°C.

Производное тиазолидина, используемое в качестве исходного материала, может быть получено следующим образом.

N-(2-Фенилацетиламино-2-фенилэтил)-этанол-амин-0-сульфат (18,9 г) растворяют в 2 н. растворе гидрата окиси натрия (25 мл) и воде (25 мл). Прибавляют этанол (25 мл) и этил-зотиоцианат (4,35 г). После этого величину pH раствора поддерживают на уровне 9±0,5 путем прибавления 2 н. раствора гидрата окиси натрия, который прибавляют до тех пор, пока общее прибавленное количество не составит 25 мл. Затем прибавляют воду (25 мл) и смесь фильтруют. Твердый остаток последовательно промывают водой (50 мл) и петролейным эфиром (т. кип. 60-80°C, 60 мл) и сушат при 50°C. Получают 2-этил-имино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин. Проба, кристаллизованная из петролейного эфира (т. кип. 100-120°C), плавится при 142-144°C.

2-Этиламино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (10,2 г) и 5 н. соляную кислоту (40 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч и полученный раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток кристаллизуют из изопропанола (50 мл). Получают дигидрохлорид 2-этилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина, т. пл. 188-191°C.

Пример 6. 3-(2-Амино-2-фенилэтил)-2-изопропилиминотиазолидин (0,5 г) помещают в небольшую пробирку, и пробирку опускают в масляную баню с температурой 245°C и выдерживают при этой температуре в течение 5 мин. После этого отбирают пробу, охлаждают ее до комнатной

температуры, растирают с кипящим изопропанолом (3 мл) и дают ей остыть. Смесь фильтруют, твердый остаток последовательно промывают изопропанолом (1 мл) и ацетоном (2 мл). Получают гидрохлорид тетра-мизола с т. пл. 255-258°C.

Производное тиазолидина, использованное в качестве исходного материала, получают обычным образом из соответствующего дигидрохлорида следующим образом.

3-(2-фенилацетиламино-2-фенил-этил)-2-изопропилимино-тиазолидин (7,0 г) с т. пл. 112-114°C после аналогичной описанной в примере 5 кристаллизации из петролейного эфира (т. пл. 100-120°C) растворяют в 5 н. соляной кислоте (30 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч. Раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст., и остаток кристаллизуют из этанола (20 мл), промывают этанолом (5 мл) и сушат при 50°C. Получают 3-(2-амино-2-фенилэтил)-2-изопропилимино-тиазолидин с т. пл. 206-211°C (с разложением).

Пример 7. Дигидрохлорид 2-изобутилимино-3-(2-амино-2-фенил-этил)-тиазолидина (0,5 г) растворяют в диметилформамиде (2 мл) и раствор нагревают при 120°C в течение 40 ч. После этого реакционной смеси дают охладиться, полученную смесь фильтруют и кристаллический твердый остаток последовательно промывают изопропанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат при 50°C. Получают гидрохлорид тетрамизола с т. пл. 257-259°C.

Использованное в качестве исходного материала производное тиазолидина получают следующим образом.

2-Изобутилимино-3-(2-фенилацетиламино-2)-фенилэтилтиазолидин (7,6 г) с т. пл. 153-154°C (аналогичный применявшемуся при получении этильного гомолога, пример 5) после кристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 100-120°C) растворяют в 5 н. соляной кислоте (30 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 9 ч. После этого раствор охлаждают до 40°C и промывают хлороформом (30 мл). Водный раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток кристаллизуют из изопропанола (15 мл), а затем промывают изопропанолом (5 мл) и сушат при 50°C. При этом получают дигидрохлорид 2-изобутилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина с т. пл. 188-190°C.

Пример 8. Дигидрохлорид 2-изоамилимино-3-(2-амино-2-фенил-этил)-тиазолидина (0,20 г) раство-

ряют в воде (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. После выпаривания досуха под давлением 15 мм рт.ст. остаток кристаллизуют из изопропанола (1 мл) и диэтилового эфира (5 мл) и сушат при 50°C. Получают гидрохлорид тетрамизола с т. пл. 256-259°C.

Производное тиазолидина, употребленное в качестве исходного материала, получают по способу, аналогичному применявшемуся при получении этилового гомолога (см. пример 5). Температура плавления этого производного после кристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 100-120°C) составляет 135-137°C.

2-Изоамилимино-3-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (2,2 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (10 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч. Раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. и остаток кристаллизуют из изопропанола (10 мл), промывают изопропанолом (2 мл) и сушат при 50°C. При этом получают дигидрохлорид 2-изоамилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина с т. пл. 192-198°C (с разложением).

Пример 9. 2-(3-Пентиламино-)-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидин (0,4 г) растворяют в воде (5 мл) путем прибавления 70%-ной (вес/вес) хлорной кислоты до установления величины pH на уровне 4. После этого раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 100 ч, охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают до pH 12 при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия, экстрагируют хлористым метилом (20 мл) и экстракт выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в изопропанол (5 мл) и раствор подкисляют до pH 2 при помощи газообразного хлористого водорода. Смесь фильтруют, твердый остаток последовательно промывают изопропанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат при 50°C для получения гидрохлорида тетрамизола с т.пл. 257-259°C.

Применяющееся в качестве исходного материала производное тиазолидина получают следующим образом.

N-(2-Фенилацетиламино-2-фенил-этил)-этанол-амин-0-сульфат (6,43 г) растворяют в 1 н. растворе гидрата окиси натрия (17 мл) и прибавляют раствор 3-пентилизотиоцианата (2,2 г) в этаноле (15 мл). После этого добавляют 1 н. раствор гидрата окиси натрия (17 мл) и раствор перемешивают в течение 18 ч при 25°C, затем нагревают при температуре ки-

пения с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют хлористым метиленом (50 мл) и органический экстракт выпаривают досуха под давлением 15 мм рт. ст. Остаток растворяют в ацетонитриле (15 мл) и через раствор пропускают газообразный хлористый водород до снижения величины pH до 2-3. После этого продукт осаждают из раствора прибавлением диэтилового эфира (15 мл), отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром (20 мл) и сушат при 50°C. Проба, кристаллизованная из этилацетата, плавится при 145-148°C.

Этот гидрохлорид (2,5 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (10 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток кристаллизуют из изопропанола (10 мл), последовательно промывают изопропанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат при 50°C. При этом получают дигидрохлорид 2-(3-пентилимино)-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина с т. пл. 197-201°C (с разложением).

Этот гидрохлорид (0,5 г) растворяют в воде (5 мл) и прибавляют водный раствор аммиака (удельный вес 0,880) до установления величины pH на уровне 9. Осадившееся масло экстрагируют хлористым метиленом (20 мл) и экстракт сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Получают 2-(3-пентилимино)-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидин в виде бесцветного масла. Спектр поглощения этого масла в инфракрасной области показывает сильные полосы поглощения при длине волны 3390, 3000, 2960, 2900, 1640, 1453, 1295, 1245 и 710 см⁻¹.

Пример 10. Дигидрохлорид 2-аллимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина (0,5 г) растворяют в воде (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 ч. Раствор выпаривают досуха под давлением 15 мм рт. ст. и остаток кристаллизуют из изопропанола (5 мл) и последовательно промывают изопропанолом (1 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл). Получают гидрохлорид тетрамизола с т. пл. 256-259°C.

Производное тиазолидина, употребляющееся в качестве исходного материала, получают по способу, аналогичному применявшемуся при получении этильного гомолога (см. пример 5). Проба, кристаллизованная из смеси (1:1 по объему) толуола и петролейного эфира (т. кип. 100-120°C), плавится при 138-140°C.

2-Аллилимино-2-(2-фенилацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (10 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (40 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 9 ч. Раствор охлаждают до 40°C и промывают хлороформом (50 мл). Водную фазу выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Получают дигидрохлорид 2-аллилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина. Проба, кристаллизованная из смеси (1:1, объем/объем) изопропанола и тетрагидрофурана, плавится при 168-175°C (с разложением).

Пример 11. 2-Этилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидин (0,65 г) растворяют в воде (10 мл) путем прибавления моногидрата п-толуолсульфокислоты до установления pH на уровне 4. Полученный раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч и затем выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток кристаллизуют из изопропанола (5 мл) и кристаллы последовательно промывают изопропанолом (2 мл) и диэтиловым эфиром (5 мл) и сушат при 50°C. Получают п-толуолсульфонат тетрамизола с т. пл. 159-160°C.

Пример 12. Серную кислоту (68 мл) прибавляют по каплям при энергичном перемешивании и охлаждении к ацетонитрилу (29 мл) при поддержании температуры на уровне ниже 15°C. После завершения прибавления всей кислоты к смеси небольшими порциями, при поддержании температуры на уровне ниже 20°C, прибавляют N-(2-окси-2-фенилэтил)-этаноламин (45,25 г) при непрерывном перемешивании. Реакционную смесь перемешивают при 20-25°C в течение 4 ч и затем выливают в смесь воды (450 мл) с толуолом (50 мл). После азеотропную смесь толуола, ацетонитрила и воды отгоняют из раствора до тех пор, пока температура паров не достигает 100°C. Отгонку прекращают и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем над раствором, охлажденным до температуры ниже 60°C, при прибавлении 18 н. раствора гидрата окиси натрия до pH 12, пропускают азот. Затем температуру устанавливают на уровне 35°C и прибавляют хлористый метилен (150 мл). Органическую фазу отделяют, а водный раствор далее экстрагируют тремя порциями хлористого метилена при поддержании температуры раствора на уровне 35°C в атмосфере азота.

Объединенные экстракты в хлористом метиле после этого подвергают азеотропной отгонке до получения сухого остатка до отгонки общего объема хлористого метилена в 150 мл.

Полученный таким способом раствор N-(2-амино-2-фенилэтил)-этанолamina наполовину нейтрализуют газообразным хлористым водородом и прибавляют в течение 30 мин к перемешиваемой смеси хлористого тионила (20 мл) и хлористого метилена (50 мл) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивают при 20-25°C в течение 16 ч, в ней присутствует N-(2-амино-2-фенилэтил)-2-хлорэтиламин. Прибавляют раствор тиомочевина (15,2 г) в воде (300 мл). Хлористый метилен отделяют и отбрасывают, а раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 17 ч. Для того, чтобы завершить циклизацию полупродукта 2-имино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина до тетрамизола величину pH раствора устанавливают на уровне 3,5-4,0 путем прибавления 18 н. раствора гидрата окиси натрия и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение дальнейших 5 ч в атмосфере азота. После этого величину pH раствора устанавливают на уровне 11-12 путем прибавления 18 н. раствора гидрата окиси натрия и раствор экстрагируют толуолом (100 мл, затем 50 мл). Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, прибавляют активированный уголь (2,5 г) и смесь фильтруют, и твердый остаток промывают толуолом (25 мл). К объединенному фильтрату и промывным водам прибавляют изопропанол (35 мл) и через раствор, до установления величины pH на уровне 2-3, пропускают хлористый водород. Смеси дают охладиться до комнатной температуры и образовавшуюся смесь фильтруют. Твердый остаток промывают изопропанолом (25 мл) и сушат при 50°C для получения гидрохлорида тетрамизола. Проба, кристаллизованная из этанола, плавится при 258-260°C.

Пример 13. Дигидрохлорид N-(2-амино-2-фенилэтил)-2-хлорэтиламина (2,715 г) растворяют в воде (15 мл) и прибавляют тиоцианат калия (0,97 г). После этого раствор нагревают при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия до pH 11 и экстрагируют хлористым метиленом (2x20 мл).

Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и к фильтрату, до установления величины pH на уровне 2, прибавляют 3 н. раствор хлористого водорода в изопропанол.

После этого раствор выдерживают до завершения кристаллизации, кристаллы отфильтровывают, последователь-

но промывают изопропанолом (5) и ацетоном (10) и сушат при 50°C для получения технического гидрохлорида тетрамизола. Проба, кристаллизованная из этанола, плавится при 258-260°C.

5 Амино-производное, употребляющееся в качестве исходного продукта, получают следующим способом.

10 Технический N-(2-амино-2-фенилэтил)-этанолamin, полученный по методу, описанному в примере 12, и выделенный путем выпаривания экстракта в хлористом метилене досуха под давлением 15 мм рт.ст., и содержащий 88,7 г соединения растворяют в дихлорэтane (450 мл).

15 Раствор насыщают газообразным хлористым водородом при энергичном перемешивании и, по каплям, при 50°C, в течение получаса, прибавляют хлористый тионил (58,6 мл). Затем температуру повышают до 70°C на 2 ч и по каплям прибавляют изопропанол (60 мл). Реакционной смеси дают охладиться до 25°C и полученную смесь фильтруют. Кристаллический остаток последовательно промывают дихлорэтаном (50 мл) и ацетоном (50 мл) и сушат при 70°C для получения дигидрохлорида N-(2-амино-2-фенилэтил)-2-хлорэтиламина. Проба, кристаллизованная из смеси (1:1, объем/объем) метанола с этанолом, плавится при 194-196°C (в запаянном капилляре).

35 **Пример 14.** Дигидрохлорид 2-фенилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина (0,5 г) растворяют в воде (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до 25°C, подщелачивают 2 н. раствором гидрата окиси натрия до pH 11 и экстрагируют хлористым метиленом (5 мл). Органический экстракт выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст., остаток растворяют в изопропанол (5 мл) и прибавляют 3 н. раствор хлористого водорода в изопропанол до установления величины pH на уровне 2. Осадившийся продукт отфильтровывают, промывают ацетоном (5 мл) и сушат при 50°C. Получают гидрохлорид тетрамизола, плавящийся при 257-259°C.

50 Производное тиазолидина, используемое в качестве исходного продукта, получают следующим образом.

55 Дигидрохлорид N-(2-амино-2-фенилэтил)-2-хлорэтиламина (5,43 г) растворяют в воде (10 мл) и этаноле (20 мл) и прибавляют раствор фенилизотиоцианата (2,7 г) в этаноле (10 мл). Величину pH раствора устанавливают на уровне 5,5 путем прибавления 2 н. раствора гидрата окиси натрия и поддерживают на указанном уровне в течение 2 ч. Раствор

65

подкисляют до pH 1 при помощи концентрированной соляной кислоты и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток экстрагируют этанолом (100 мл) при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником, смесь фильтруют и фильтрат выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в изопропанол (5 мл) и раствор разбавляют тетрагидрофураном (500 мл) и выдерживают в течение 5 дней. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат при комнатной температуре. Получают дигидрохлорид 2-фенил-имино-3-2-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина с т. пл. 183-186°C.

П р и м е р 15. Ди-*n*-толуолсульфонат *N*-(2-амино-2-фенилэтил)-2-бромэтиламина (5,87 г), тиомочевину (1,4 г), *n*-толуолсульфокислоту (0,57 г) и воду (15 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. После этого прибавляют раствор гидрата окиси натрия (1,85 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение последующих 6 ч. Затем прибавляют 2 н. раствор гидрата окиси натрия до установления величины pH на уровне 12 и смесь выдерживают до завершения кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой (20 мл) и сушат при комнатной температуре для получения тетрамизола. Проба, кристаллизованная из циклогексана, плавится при 92-93°C.

Исходный продукт получают следующим образом.

Технический *N*-(2-амино-2-фенилэтил)-этанолламин, полученный по способу, описанному в примере 12, и выделенный путем выпаривания высушенных экстрактов в хлористом метиле досуха под давлением 15 мм рт.ст., содержащий 37,0 г соединения, растворяют в дихлорэтаноле (200 мл) и прибавляют 48%-ную (вес/вес) бромистоводородную кислоту (25,5 мл). Раствор подвергают азеотропной отгонке при 78°C до полного удаления воды и остаток прибавляют по каплям в течение 1 ч к смеси дихлорэтана (50 мл) и трехбромистого фосфора (28,6 мл) при 40°C. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 25°C, прибавляют изопропанол (400 мл) и раствор декантируют для отделения от нерастворимой смолы. К раствору прибавляют *n*-толуолсульфокислоту (76,0 г) и затем, после перемешивания в течение 2 ч, отфильтровывают продукт ди-*n*-толуолсульфонат (*N*-(2-амино-2-фенилэтил)-2-бромэтиламина), который последовательно промывают изопропанолом (50 мл) и диэтиловым

эфиром (100 мл) и сушат при комнатной температуре. Полученный продукт имеет т. пл. 190-192°C.

П р и м е р 16. Гидрохлорид 2-имино-3-(2-бензоиламино-2-фенилэтил)-тиазолидина (1,0 г) суспендируют в 2 н. серной кислоте (50 мл) и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 дней. После этого смесь охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают до pH 12 при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия, экстрагируют толуолом (25 мл) и к толуольному экстракту прибавляют 3 н. раствор хлористого водорода в изопропанол до установления величины pH на уровне 2. Осадившийся продукт отфильтровывают, промывают толуолом (10 мл), сушат при 70°C, растворяют в воде (5 мл) и подщелачивают до pH 12 при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия. Осадившийся тетрамизол отфильтровывают, промывают водой (10 мл) и сушат при 40°C, после чего температура его плавления составляет 92-93°C.

Исходный продукт получают следующим образом.

N-(2-Бензоиламино-2-фенилэтил)-этанолламин-0-сульфат (35,0 г) прибавляют к смеси раствора гидрата окиси натрия (11,2 г) в воде (200 мл) и толуола (200 мл) и смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь делят на фазы, водную фазу экстрагируют толуолом (200 мл) и объединенную органическую фазу, и органический экстракт сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. При этом получают сырой *N*-(2-бензоиламино-2-фенилэтил)-азиридин.

Это производное азиридина (11,4 г) растворяют в толуоле (200 мл) и прибавляют раствор тиоцианата калия (4,75 г) и концентрированной соляной кислоты (15 мл) в воде (185 мл). Смесь перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь фильтруют и твердый остаток последовательно промывают водой (10 мл) и толуолом (10 мл) и затем сушат при 60°C.

Твердый продукт суспендируют в смеси 2 н. раствора гидрата окиси натрия (120 мл) и толуола (120 мл) и образовавшуюся смесь перемешивают при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют толуолом (100 мл) и объединенную органическую фазу,

и экстракт сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в толуоле (25 мл) и к раствору прибавляют 3 н. раствор хлористого водорода в изопропанол до pH 2. Осадок отфильтровывают, промывают толуолом (2×15 мл) и сушат при 70°C. Получают гидрохлорид 2-имино-3-(2-бензоиламино-2-фенилэтил)-тиазолидина, плавящегося при 257-260°C.

Пример 17. Дигидрохлорид 2-бензилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина (1,0 г) растворяют в воде (10 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Раствор охлаждают до 5°C, подщелачивают при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия до pH 12 и осадившийся тетраимизол отфильтровывают, промывают водой (20 мл) и сушат при комнатной температуре. Продукт плавится при 92-93°C после перекристаллизации из циклогексана.

Производное тиазолидина, употребившееся в качестве исходного продукта, получают по способу, аналогичному описанному для метильного производного в примере 2.

2-Бензилимино-3-(2-ацетиламино-2-фенилэтил)-тиазолидин (5,7 г) растворяют в 5 н. соляной кислоте (25 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Раствор охлаждают до 20°C, фильтруют для удаления нерастворимого материала и фильтрат выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Полученную смолу растворяют в изопропанол (30 мл), прибавляют толуол (20 мл) и раствор выпаривают под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в изопропанол (15 мл) при нагревании при температуре кипения с обратным холодильником и раствору дают охладиться. Полученную смесь фильтруют и твердый остаток, дигидрохлорид 2-бензилимино-3-(2-амино-2-фенилэтил)-тиазолидина, последовательно промывают изопропанолом (5 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат при комнатной температуре, после чего продукт плавится при 190-194°C (с разложением).

Пример 18. Тригидрохлорид 2-амино-3-(2-амино-2-(3-аминофенил)этилтиазолидина (0,13 г) растворяют в воде (5 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 17 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия до pH 12 и экстрагируют метиленадихлоридом (2×10 мл). Объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают досуха

под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в метаноле (2 мл) и раствор подкисляют до pH 1 при помощи 3 н. раствора хлористого водорода в изопропанол. Полученную смесь выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. и остаток переводят в твердое состояние путем растирания с ацетонитрилом (3 мл), продукт отфильтровывают, промывают ацетонитрилом (1 мл) и сушат при комнатной температуре.

Продукт, дигидрохлорид 6-3-аминофенил (-2,3,5,6-тетрагидроимидазо (2,1-в)-тиазола, характеризуется своим массовым спектром, который показывает наличие молекулярного иона с массовым числом 219,0833 (что соответствует молекулярной формуле $C_{11}H_{13}N_3S$ и осколочных ионов с приблизительными массовыми числами 219 (что соответствует $C_{11}H_{12}N_3S$), 191 ($C_9H_9N_3S$) или ($C_{10}H_{11}N_2S$), 163 ($C_8H_7N_2S$), 127 ($C_5H_7N_2S$), 102 ($C_3H_6N_2S$) и 45 (CHS)).

Используемое в качестве исходного материала производное тиазолидина получают следующим образом.

2-Имино-3-(2-ацетиламино-2-(3-ацетиламинофенил)-этилтиазолидин растворяют в 5 н. соляной кислоте (20 мл) и раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10 ч и затем выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. Остаток растворяют в теплом этаноле (10 мл) и раствору дают охладиться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют, кристаллический остаток промывают этанолом (2 мл) и сушат при комнатной температуре. Получают тригидрохлорид 2-имино-3-(2-амино-2-(3-аминофенил)-этилтиазолидина, плавящегося при 211-215°C (с разложением).

Используемое в качестве исходного продукта ацетиламино-производное получают следующим образом.

2-Имино-3-(2-окси-2-(3-ацетиламинофенил)-этилтиазолидин (2,37 г) растворяют в ацетонитриле (2,8 г) и по каплям, при перемешивании и при поддержании температуры на уровне ниже 20°C, прибавляют 98%-ную (вес/вес) серную кислоту (10,2 г). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, затем выливают на лед и подщелачивают до pH 12 при помощи 18 н. раствора гидрата окиси натрия, поддерживая температуру на уровне ниже 10°C путем добавления льда. Раствор экстрагируют метиленадихлоридом (2×25 мл) и объединенные экстракты сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают досуха под давлением 15 мм рт.ст. для получения технического 2-имино-

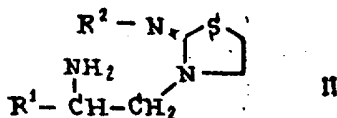
-3-(2-ацетамидо-2-(3-ацетамидо-фенил)-этилтиазолидина.

Формула изобретения

1. Способ получения производных имидазо (2,1-в) тиазола общей формулы



где R¹ - фенил, нитрофенил, аминокфенил или толил, а также их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R¹ имеет указанные значения, R² - водород, алкил, алкенил, аралкил, или арил, или его кислотно-аддитивную соль подвергают циклизации.

5 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в среде воды, при повышенной температуре и pH менее 8.

10 3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, если в исходном продукте R² - водород, то реакцию осуществляют в среде воды в присутствии азотистой кислоты, предпочтительно при комнатной температуре.

15 4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что исходный продукт применяют в виде аддитивной соли кислоты и реакцию осуществляют при температуре 200-300°C, предпочтительно в присутствии инертного разбавителя, или при температуре 100-150°C в среде диполярного апротонного растворителя.

Редактор Е. Дорошенко

Составитель Ф. Михайлицын

Техред С. Мигунова

Корректор М. Шароши

Заказ 5548/88

Тираж 443

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