

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06.07.78
(21) PV 4513-78
(32) (31) (33) Právo přednosti od
06.07.77 (37907)
Bulharská lidová republika

(40) Zveřejněno 31.10.79
(45) Vydáno 30.09.83

199458
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 513/04

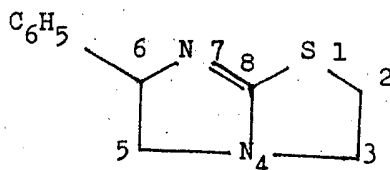
(75)
Autor vynálezu

Georgiev Georgiev Atanas,
Daskalov Petrov Christo,
Michajlov Georgiev Venzal a
Konstantinova Vesselinova Kina, Sofia (BĽR)

(54)

ZPŮSOB PŘÍPRAVY R,S-2,3,5,6-TETRAHYDRO-6-FENYLMIDAZO-(2,1-b) THIAZOLU

Vynález se týká způsobu přípravy R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo-(2,1-b) thiazolu vzorce I,



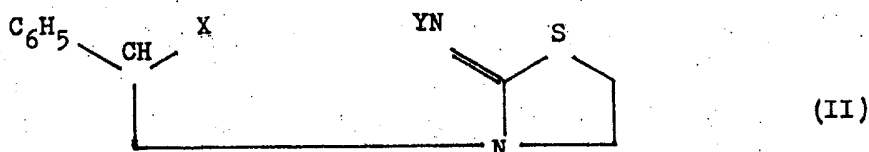
(I)

rovněž označovaného jako tetramisol, a jeho farmaceuticky chodných solí s anorganickými a organickými kyselinami.

Z literatury D. C. I. Thienpont a další, Nature, 209,1084-6, (1966), britský patent č. 1043 489, A. H. M. Raeymaekers a další, J. Med. Chem., 9, (4), 545 až 555 (1966), britský patent č. 1 076 109, je známo, že tetramisol má cenné farmakologické vlastnosti a používá se ho jako silného anthelmintika se širokým spektrem účinnosti. Zájem o tuto látku nedávno značně stoupl, když byly objeveny její imunoregulační vlastnosti a možnost aplikací při léčení neoplastických chorob (zveřejněná patentová přihláška NSR 2 340 632).

Bylo rovněž popsáno, že R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo (2,1-b) thiazol a jeho farmakologicky účinné soli mají antidepresivní (DE-DOS 2 340 634) a antienergický (DE-DOS 2 340 633) účinek.

Je napsaná řada způsobů syntézy tetramisolu. Při většině z nich se připravuje tetrahydroimidazothiazolový kruhový systém tak, že se vytvoří vazba mezi atomem uhlíku v poloze 6 a atomem dusíku v poloze 7 (vzorec I), t.j. vytvoří se C(6)-N(7)-vazba eliminací sloučeniny vzorce XY ve sloučeninách obecného vzorce II,



kde

X

představuje OH (britský patent 1 043 489, britský patent 1 109 149), -Cl, -Br (britský patent 1 076 109, britský patent 1 109 149), -NHSO₂C₆H₄CH₃-p (francouzský patent 1 544 972), -NH₂, -NHCOR (DOS 2 236 970) a

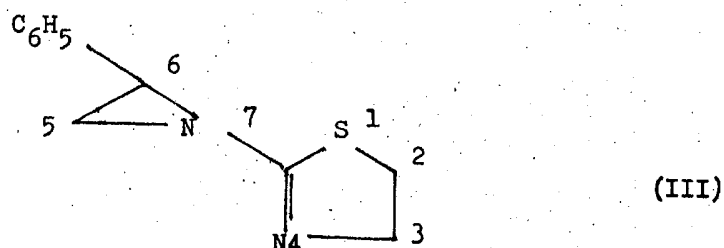
Y

často představuje vodík (britský patent 1 109 149), ale rovněž může představovat RCO- (britský patent 1 043 489) nebo alkylskupinu (DOS 2 236 970).

Způsoby syntézy výchozích látek obecného vzorce II uvedené v různých patentech jsou v zásadě obdobné a liší se jen v jednotlivostech. Je možno shrnout, že se tyto látky obvykle připravují pětistupňovou syntézou, při které se používá takových reakčních činidel, jako je styren, styrenoxid, fenacylbromid, ethanolamin, aziridin, natriumborohydrid, halogenid anorganických kyselin, thiomočovina, deriváty thiokyanaté kyseliny aj.

Podle druhého způsobu (popsaného v DOS č. 2 034 081 a francouzském patentu č. 2 224 472) se shora uvedený dvoukruhový heterocyklický systém připravuje tak, že se vytvoří N(4)-C(5) vazba (viz vzorec I).

Tyto způsoby nemají žádné výhody ve srovnání se způsoby shora uvedenými, poněvadž komplikovanější mnohastupňová syntéza konečného produktu zahrnuje rovněž určité sloučeniny, které jsou obtížně dosažitelné. Vzhledem k těmto komplikacím a vzhledem k tomu, že při otevírání aziridinového kruhu ve sloučenině III (francouzský patent č. 2 224 472)



nedochází jen k rozštěpení N(7)-C(5) vazby, ale též k rozštěpení N(7)-C(6) vazby, má tento způsob syntézy nižší hodnotu.

Ve francouzském patentu č. 2 237 900 je popsána varianta spojující tyto dvě shora uvedené skupiny metod, při které se působením 1-fenyl-1,2-dibrommethanu na 2-amino-2-thiazolin současně vytvoří N(4)-C(5) a C(6)-N(7) vazby za vzniku tetrahydro-6-fenylimidazothiazolového kruhu. Tato metoda nemá žádné výhody oproti metodám shora uvedeným, poněvadž může vznikat též 5-fenylderivát uvedeného dvoukruhového heterocyklického systému, což snižuje výtěžky konečného produktu.

Třetí metoda tvorby tetrahydroimidazothiazolového systému je popsána v britském patentu č. 1 043 489. Druhý heterocyklus, t.j. thiazolidinová část molekuly, se získá současnou tvorbou S(1)-C(2) a C(3)-N(4) vazeb (viz vzorec I). Hlavní nevýhody tohoto postupu jsou: obtížná dostupnost klíčového 4-fenylimidazolidin-2-thionu, drahý lithiamid jako kondenzační činidlo a nebezpečná práce s ním a nízké výtěžky konečného produktu, zejména když se jako kondenzačního produktu použije uhličitany sodného.

Ani modifikace této metody nemají žádné výhody (francouzské patenty 2 258 379 a 2 258 380). Při těchto modifikacích se získává tetrahydroimidazothiazolový kruhový systém cyklizací v poloze C(3)-N(4) (viz vzorec I).

Ke třetí syntetické metodě přípravy tetrahydroimidazothiazolového systému náleží též způsob popsáný v patentu USA č. 3 726 894. Při tomto způsobu se heterocyklus získává tak, že se vytvoří S(1)-C(2)-vazba (viz vzorec I). Jediným důvodem proč byl tento způsob vyvinut je, aby se zužitkoval R-(+)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)-thiazol, který je vedlejším produktem, získaným při štěpení tetramisolové racemické směsi. Autoři provádějí toto štěpení tak, že převádějí fyziologicky neúčinný R-(+)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)-thiazol na racemický R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI pomocí mnohastupňové syntézy, která je složitá a technologicky obtížně proveditelná. Působením thionylchloridu se R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI znovu cyklizuje za vzniku tetramisolové racemické směsi. Tento postup poskytuje nízké výtěžky, asi 40 % teorie.

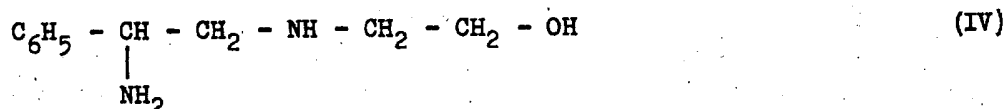
Jak již bylo uvedeno, podle US patentu 3 726 894 je R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI klíčivým meziproduktem pro získání R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)-thiazolu vzorce I. Jediný způ-

sob získání sloučeniny vzorce VI je způsob uvedený v citovaném patentu. Tento způsob je však, jak již bylo uvedeno, prakticky neproveditelný průmyslově. Je též třeba zdůraznit, že R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion podle US. patentu 3 726 894 nelze získat jinak než tím, že se předem syntetizuje tetramisol některým jiným známým způsobem. Citovaný patent, využívající R-(+)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu, tedy nepředstavuje žádné vyřešení problému tvorby tetrahydroimidazothiazolové struktury.

Jiné metody získávání tetramisolu, které více nebo méně obsahují prvky obsažené ve shora uvedených metodách, jsou popsány ve francouzských paten- tech č. 2 183 313, 2 258 379, 2 258 380, 2 259 092, 2 259 823, 2 264 017, 2 264 018, 2 271 211, 2 271 212, 2 271 213, DE-DOS 2 264 911 a 2 326 308.

Úkolem vynálezu je vyvinout nový způsob syntézy tetramisolu, který by bylo možno snadno technologicky zvládnout a který by se hodil pro průmyslové využití, za použití dosažitelnějších surovin, zejména R,S- α -(2-hydroxyethyl-aminomethyl)benzylaminu vzorce IV, který lze získat ze základních produktů organické syntézy.

Podle vynálezu se R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b) thiazol vzorce I připravuje tak, že se na R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl) benzyla- min vzorce IV



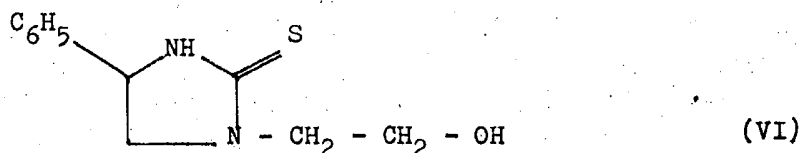
působí sloučeninou obecného vzorce V,



kde

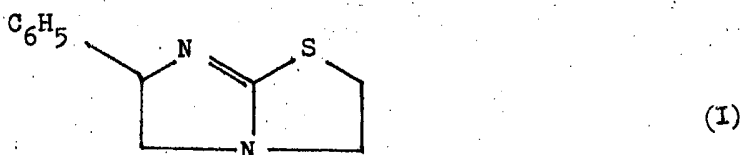
- | | |
|-----------------------------|--|
| R_1 a R_2 | jsou stejné a představují atomy chloru nebo |
| R_1 | představuje nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a |
| R_2 | představuje skupinu -SM, kde M představuje sodík nebo draslík, |

za vzniku R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu vzorce VI.



Název sloučeniny vzorce IV je vytvořen podle názvoslovních principů uplatňovaných v Chemical Abstracts. Stejnou sloučeninu lze rovněž označovat jako R,S-2-(2-hydroxyethylamino)-1-fenylethylamin.

Reakcia R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl) benzylaminu vzorce IV s thiofosgenem se provádí v bezvodém prostředí, zatímco reakce s alkylxanthogenany alkalických kovů by měla být prováděna ve vodném nebo vodně organickém prostředí. Cyklodehydratací sloučeniny vzorce VI různými dehydratačními činidly, jako je kyselina polyfosforečná nebo její estery, kysličník fosforečný, koncentrovaná kyselina sírová, chlorovodíková nebo jejich směsi, za zvýšené teploty, se získá R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazol vzorce I.



Podle jedné z přednostních variant způsobu podle vynálezu se tetramisol získává reakcí R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl) benzylaminu vzorce IV s alkylxanthogenany alkalických kovů a následujícím zahříváním R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu vzorce VI v prostředí kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se novou a jednodušší metodou přímo získá fyziologicky aplikovatelná sůl R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolhydrochlorid (tetramisolhydrochlorid). Způsobem podle vynálezu se jednoduše a ekonomicky výhodně syntetizuje klíčový intermediární produkt R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI, který má nesrovnatelně vyšší kvalitu než produkt získaný způsobem podle shora uvedeného US patentu č. 3 726 894. Tak například teplota tání sloučeniny vzorce VI, vyrobené podle vynálezu, je o 10 °C vyšší než teplota tání produktu podle citovaného patentu USA. Tato podstatná výhoda vysvětluje též vysoké výtěžky tetramisolu a jeho vysokou kvalitu. Z uvedených důvodů není nutné používat speciálních způsobů čištění konečného produktu.

Rovněž stupeň převádění R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu vzorce VI na tetramisol podle vynálezu je novou účinnou metodou.

Způsob podle vynálezu představuje integrální, ekonomicky výhodný způsob syntézy R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu vzorce I.

Následující příklady slouží k bližšímu osvětlení vynálezu.

P ř í k l a d 1

R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI (cyklizace ethylxanthogenanem draselným)

9 g (0,02 mol) R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylaminu se rozpustí ve 40 ml vody. K roztoku, který se míchá při teplotě místnosti, se přidá po kapkách 16 g (0,04 mol) ethylxanthogenanu draselného, rozpuštěného ve 40 ml vody. Reakční směs se nejprve 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 20 °C a extrahuje třemi 100 ml dávkami methylenchloridu.

Po úplném oddestilování methylenchloridu se získá 4,1 g R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu o teplotě tání 91 až 93 °C. Výtěžek je 37 % teorie. Stejných výsledků se dosáhne za použití methyl- nebo n-butylxanthogenanů.

P ř í k l a d 2

R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion vzorce VI (cyklizace pomocí thiofosgenu)

K 17,8 g (0,02 mol) imidazolového roztoku ve 140 ml methylenchloridu se za míchání přikape 50 ml 15% benzenového roztoku thiofosgenu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se vyloučený imidazolhydrochlorid odfiltruje. Filtrát se ochladí na 0 °C a přikape k roztoku 9 g (0,02 mol) R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylaminu v 90 ml methylenchloridu. Směs se 4 hodiny míchá při 25 °C a pak se rozpouštědlo oddestiluje. K suchému zbytku se přidá tetrachlormethan a zbylý nerozpouštěný imidazol se odfiltruje. Filtrát se promyje 20 ml 10% vodného roztoku chlorovodíku a pak vodou do pH 6. Tetrachlormethanový extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a pak se zcela oddestiluje rozpouštědlo. Získá se 9,8 g surového R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu.

Surový produkt se přeskrystaluje z methylenchloridu a izoluje se čistší R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thion i teplotě tání 91 až 93 °C. Výtěžek je 88 % teorie.

P ř í k l a d 3

R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolhydrochlorid vzorce I (cyklodehydratace kyselinou chlorovodíkovou)

11,2 g (0,05 mol) R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu se za míchání rozpustí ve 100 ml kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se vaří

tri hodiny pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se úplně oddestiluje za sníženého tlaku, získaný surový produkt se suspenduje ve 40 ml isopropylalkoholu a odfiltruje. Získá se 11,6 g R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazol hydrochloridu o teplotě tání 256 až 258 °C. Výtěžek je kvantitativní.

P ř í k l a d 4

R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazol vzorce I (cyklodehydratace kyselinou polyfosforečnou)

8,9 g (0,04 mol) ná prášek jemně rozemletého R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu se přidá ke 200 ml kyseliny polyfosforečné. Reakční směs se 6 hodin zahřívá na 150 °C a pak se vlije do směsi 600 g drčeného ledu a 200 ml vody. Kyselá směs se zalkalizuje 45% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 11,5 a alkalický roztok se extrahuje třemi 200 ml dávkami methylenchloridu. Po oddestilování rozpouštědla se získají 2 g R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu. Teplota tání produktu překrystalovaného z cyklohexanu je 90 až 92 °C. Výtěžek je 24 % teorie.

P ř í k l a d 5

R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazol vzorce I (cyklodehydratace kysličníkem fosforečným)

22,2 g (0,10 mol) R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu se rozpustí ve 250 ml mesitylenu a přidá se 28,5 g (0,20 mol) kysličníku fosforečného. Suspenze se 1 hodinu míchá při 110 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 100 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného a organická vrstva se oddělí od vodného alkalického roztoku. Organický roztok se promyje dvěma 100 ml dávkami vody, aby se pH nastavilo na 5 a vysuší bezvodým síranem sodným. Mesitylen se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 12 g R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu. Teplota tání produktu překrystalovaného z cyklohexanu je 90 až 92 °C. Výtěžek je 58,5 % teorie.

P ř í k l a d 6

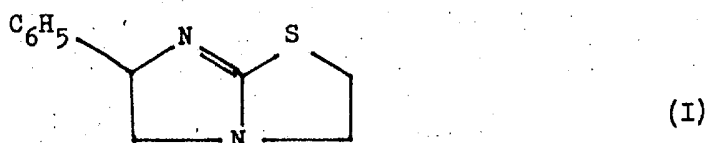
R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolhydrochlorid vzorce I (cyklodehydratace kyselinou sírovou)

K 196 g (2 mol) kyseliny sírové ochlazené na -5 °C se po částech přidá 22,2 g (0,10 mol) R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu. Získaná reakční směs se míchá 10 hodin při teplotě místnosti a pak se zalkalizuje 30% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 11,5. Alkalická směs se extrahuje třemi 100 ml dávkami methylenchloridu. Methylenchloridové extrakty se promyjí vodou, pH extraktu se upraví na 5 a pak se extrakt vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje za atmosférického tlaku a surový produkt

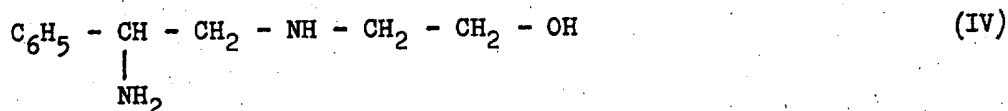
se rozpustí v acetonu a vysráží 20% roztokem chlorovodíku v isopropylalkoholu. Získá se R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazol hydrochlorid o teplotě tání 254 až 256 °C.

Předmět vynálezu

1. Způsob přípravy R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu vzorce I



a jeho farmaceuticky vhodných solí s anorganickými a organickými kyselinami, vyznačený tím, že se R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl) benzylamin vzorce IV



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V,



kde

R₁ a R₂

jsou stejné a představují atomy chloru nebo

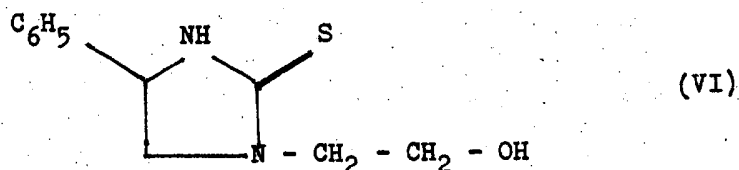
R₁

představuje nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₂

představuje skupinu -SM, kde M představuje sodík nebo draslík,

za vzniku R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu vzorce VI,



který se cyklodehydratuje za vznik R,S-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo(2,1-b)thiazolu vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylamin nechá reagovat s ethylxanthogenanem alkalického kovu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylamin nechá reagovat s methylxanthogenanem alkalického kovu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylamin nechá reagovat s butylxanthogenanem alkalického kovu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se reakce s alkylxanthogenanem alkalického kovu provádí ve vroucí vodě nebo ve vodně alkoholickém prostředí.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že R,S- α -(2-hydroxyethylaminomethyl)benzylamin nechá reagovat s thiofosgenem.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že cyklodehydratace R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu na tetramisol provádí za varu v prostředí kyseliny chlorovodíkové a přímo se izoluje tetramisol hydrochlorid.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se cyklodehydratace R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu provádí v prostředí kyseliny polyfosforečné nebo jejích esterů za zahřívání, za vzniku tetramisolu.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se cyklodehydratace R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu provádí v prostředí inertních organických rozpouštědel za zahřívání v přítomnosti kyslíčnicku fosforečného, za vzniku tetramisolu.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se cyklodehydratace R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu provádí v prostředí koncentrované kyseliny sírové, za vzniku tetramisolu.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se cyklodehydratace R,S-1-(2-hydroxyethyl)-4-fenylimidazolidin-2-thionu provádí v prostředí směsí shora uvedených cyklodehydratačních činidel, jako je směs kyseliny polyfosforečné a kyslíčnicku fosforečného, směs koncentrované kyseliny sírové a chlorovodíkové a směs koncentrované kyseliny sírové a kyslíčnicku fosforečného.