

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68301

Patent dodatkowy
do patentu

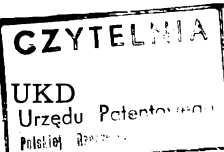
Kl. 12p,4/01

Zgłoszono: 15.XI.1968 (P. 130 070)

Pierwszeństwo: 16.XI.1967 dla zastrz. 2-6
9, 12-14
01.X.1968 dla zastrz. 1, 7, 8, 10, 11, 15
i 16 Niemiecka Republika Federalna

MKP C07d 91/32

Opublikowano: 8.X.1973



Współtwórcy wynalazku: Eberhard Kutter, Wolfgang Reuter, Robert Sauter, Hans Machleidt, Hans Goeth, Aleksander Wildfeuer

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 2-amino-5-nitrotiazoli podstawionych w grupie aminowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych w grupie aminowej 2-amino-5-nitrotiazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę dwualkilaminoalkilową lub hydroksyalkilową o 1—5 atomach węgla, R_2 , R_2' , R_2'' , R_2''' mogą mieć takie same lub różne znaczenie i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe lub hydroksyalkilowe o 1—5 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki lub grupę iminową, n oznacza liczbę 2 lub 3, ewentualnie w postaci ich fizjologicznie znoszonych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję podstawionych 2-metylenoamino-5-nitrotiazoli o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 i R_5 mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają atomy chlorowca, rodniki o wzorze $-S-R_6$, w którym R_6 oznacza grupę alkilową, aryloalkilową lub alkenylową, albo R_4 i R_5 razem oznaczają grupę bismerkaptoalkilową której rodnik alkilenowy zawiera 1, 2 lub 3 atomy węgla, z dwufunkcyjnymi związkami nukleofilowymi o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 , R_2' , R_2'' , R_2''' , X, n mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności tlenku metalu ciężkiego tworzącego trudno rozpuszczalne kompleksy z merkaptanami, np. w obecności tlenku ołowiu (PbO). Reakcję prowadzi się przy podwyższonej temperaturze korzystnie w obecności rozpuszczalnika, można ją również przeprowadzić w stopie.

2

Jako rozpuszczalnik stosuje się przykładowo zawierające wodę i bezwodne alkohole alifatyczne lub niższe ketony. Związki o wzorze 2, w którym R_4 lub R_5 lub R_4 i R_5 oznaczają atomy chlorowca poddaje się reakcji korzystnie w bezwodnych eterach, np. dioksanie. Temperatura reakcji zależy od reaktywności dwufunkcyjnego związku o wzorze 3 i zawiera się w granicach 60—200°C.

Reakcja przebiega poprzez pośredni półprodukt o wzorze 4, w którym R_1-R_4 , X i n mają wyżej podane znaczenie. Półproduktu przeważnie nie wyodrębnia się, ponieważ w wyniku cyklizacji łatwo przechodzi on w związek o wzorze 1. Tylko przy zastosowaniu związków o wzorze 3 o zmniejszonej reaktywności, zwłaszcza związków o wzorze 3 w którym X oznacza atom tlenu, można przy temperaturze poniżej 100°C wyodrębnić półprodukty o wzorze 4, które następnie cyklizuje przez ogrzewanie do temperatury powyżej 100°C, lub przy temperaturze pokojowej w obecności zasady. Jako zasady można stosować w tym przypadku, np. alkoholany metali alkalicznych lub trzeciorzędowe aminy.

Dodatek tlenków metali ciężkich tworzących trudno rozpuszczalne kompleksy z merkaptanami, np. tlenku ołowiu stosuje się przy reakcji związków o wzorze 3 w którym X oznacza grupę iminową lub atom tlenu a zwłaszcza przy wprowadzeniu do reakcji związków o wzorze 2, w którym R_4 i/lub R_5 oznaczają rodniki trudno lotnych

merkaptanów. Związki o wzorze 1 można przeprowadzić znanym sposobem w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. W tym celu stosuje się, np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy lub octowy.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze 2, w którym R_4 i R_5 oznaczają podstawione grupy merkapto, można wytworzyć przykładowo w ten sposób, że 2-amino-5-nitrotiazol o wzorze 5 poddaje się reakcji z dwusiarczkiem węgla w obecności zasady w rozpuszczalniku polarnym, po czym tak otrzymaną sól 2-(bis-merkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu przereagowuje się do związku o wzorze ogólnym 2, znanym sposobem, ewentualnie stopniowo z halogenkami alkilowymi, aryloalkilowymi lub alkenyłowymi.

Związki o wzorze 2, w którym R_4 lub R_5 oznacza atom chlorowca są nowe. Można je wytworzyć, np. z 2-[(bisalkilomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazoli działając chlorowcem, przy ogrzewaniu, w obecności chlorowcowanego rozpuszczalnika, np. czterochloru węgla. Po zakończeniu reakcji usuwa się rozpuszczalnik i przeważnie oleistą pozostałość krystalizuje korzystnie z eteru. Związki o wzorze 2, w którym zarówno R_4 , jak i R_5 oznaczają atom chlorowca wytwarza się przez działanie silniejszych środków chlorowcujących, np. pięciohalogenu fosforu, przy podwyższonej temperaturze. Podanymi wyżej sposobami otrzymano, np. następujące związki o wzorze 2: 2-[(chloro-metylo-merkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazol w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 87–90°C i 2-[(dwuchlorometyleno)-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze wrzenia 65–80°C przy ciśnieniu 0,4 mm, oraz o temperaturze topnienia 95–100°C.

Związki o wzorze 3 są znane z literatury lub można je wytworzyć sposobami analogicznymi do podanych w literaturze. Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne — wykazują one działanie przeciwbakteryjne, zwłaszcza dobre przeciwko Trichomonadom i Schistosomom. Działanie przeciwko Trichomonadom wypróbowano na myszach NMRI rodzaju męskiego zarażonych uprzednio Trichomonas foetus. Pożywkę dla Trichomonas foetus stanowił bulion tioglikolowy z dodatkiem 10% surowicy krwi końskiej i antybiotyku (500 jednostek międzynarodowych penicyliny/ml i 0,2 mg streptomycyny/ml) wykazujący wartość pH=7,0. Czas inkubacji Trichomonas foetus w tej pożywce wynosił 24 godziny przy temperaturze 37°C.

Roztwór rozcieńczono tak, aby przy 320-krotnym powiększeniu znajdowało się w polu widzenia mikroskopu około 8–10 zarodników, po czym podawano go dootrzewnie w ilości 0,5 ml dla grupy składającej się z 6 myszy. Po zakażeniu zwierzętom podawano doustnie 100 mg/kg lub 50 mg/kg substancji czynnej 2 razy dziennie w ciągu 3 dni, przy czym po raz pierwszy podano substancję czynną w 2 godziny po zakażeniu. Czas obserwacji wyniósł 28 dni, w którym ustalono liczbę pozostających przy życiu zwierząt. Nie leczone zwierzęta kontrolne padły po 4–5 dniach.

Ostrą toksyczność dla dawki poszczególnych sub-

stancji ustalono w grupach po 10 sztuk myszy NMRI rodzaju męskiego. Myszy wykazywały średnią wagę ciała 18–20 g. LD₅₀ dla dawki, po przyjęciu której padło 50% zwierząt w ciągu 7 dni wyliczono sposobem Lichtfelda i Wilcoxona. Związki o wzorze 1 wykazują ogólnie dobre działanie przeciwko Trichomonadom: zwłaszcza przeciwko Trichomonas foetus przy nieznaczonej toksyczności wykazują związki podane w poniższej tablicy.

Tablica

Substancja	Dawka mg/kg	Ilość zwierząt żywych po 8 dnie- wym sto- sowaniu per os	W gru- pach li- czących po 6 zwie- rząt LD ₅₀ w mg/kg mysz per os
2-[(5-metylo-oksazolidynyli- deno-(2) (-amino)-5-nitro- tiazol	50	6	1200
2-[1,3-oksazolidynyli- deno-(2) (-amino)-5-nitro- tiazol	100	6	1940
2-[(N-beta-hydroksy- propylo-1,3-oksazolidy- nyli- deno-(2) (-amino)-5-nitro- tiazol	100	6	
2-[(beta-hydroksypro- pylo-5-met 10-1,3-ksa- zolidynyli- deno-(2) (-a- mino)-5-nitrotiazol	100 59	6 3	1134
2-[(N-3-hydroksypropy- lo-1,3-oksazolidyny- li- deno-(2) (-amino)-5-nitrotiazol	100	3	
2-[(4-etylo-5-metylo- oksazolidynyli- deno-(2) (-amino)-5-nitrotiazol	100	6	1000
2-[(4-etylo-oksazolidy- nyli- deno-(2) (-amino)-5-nitrotiazol	100	6	1200
[(5-etylo-oksazolidyny- li- deno-(2) (-amino)-5-nitrotiazol	100	6	800
2-[4,5-dwumetylo-ksa- zolidynyli- deno-(2) (-a- mino)-5-nitrotiazol	75	6	700

Poniższe przykłady bliżej objaśniają wynalazek.

Przykład I. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylo-merkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 200 ml n-butanolu, dodano 2,4 g (0,04 mola) etanolaminy i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano czarną mazistą masę, którą rozpuszczono w octanie etylu uzyskując żółte kryształy. Otrzymano 2-[1,3-oksazolidynyli-
deno-(2-amino)-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 215°C (rozkład) z wydajnością 1 g (12% wydajności teoretycznej).

Przykład II. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylo-merkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 300 ml etanolu, dodano 2,42 g (0,04 mola) etanoloaminy, po czym otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po odparowaniu otrzymano ciemną mazistą pozostałość. Pozostałość tę rozpuszczono w octanie etylu, roztwór potraktowano węglem aktywnym, przesączono i zateżono. Wytrąciły się żółte kryształy. Krystaliczny produkt przekrystalizowano trzykrotnie z octanu etylu. Otrzymano 2-[(etanoloamino)-metylomerkaptometyleno]-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 156—158°C z wydajnością 5,8 g (55% wydajności teoretycznej).

5,3 g (0,02 mola) tak otrzymanego 2-[(etanoloamino)-metylomerkaptometyleno]-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 150 ml etanolu i dodano roztwór 0,46 g sodu w 50 ml etanolu. Roztwór pozostawiono w ciągu nocy przy temperaturze pokojowej, następnie odparowano do suchości, a pozostałość rozpuszczono w wodzie i zneutralizowano, przy chłodzeniu, kwasem octowym. Wytrąciły się kryształy 2-[1,3-oksazolidynylideno-(2)-amino]-5-nitrotiazolu, które odsączono, wysuszono i przemyto octanem etylu. Temperatura topnienia produktu wynosi 215°C (rozkład). Wydajność 4,2 g (97% wydajności teoretycznej).

Przykład III. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 4,76 g etanolo-izopropanoloaminy rozpuszczono w 300 ml butanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po oddestylowaniu butanolu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano lepłą czarną pozostałość. Po przetarciu z małą ilością propanolu i chłodzeniu lodem otrzymano ciemnożółte kryształy. Produkt krystaliczny przekrystalizowano trzykrotnie z propanolu. Otrzymano 2-[(N-beta-hydroksypropylo - 1,3-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 148—150°C z wydajnością 2,4 g (22% wydajności teoretycznej).

Przykład IV. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 4,8 g (0,04 mola) etanolo-n-propanoloaminy rozpuszczono w 350 ml n-propanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po zateżeniu otrzymano czarny olej. Przy przecieraniu z octanu etylu i dłuższym staniu olej częściowo skryształizował. Krystaliczny produkt przekrystalizowano dwukrotnie z propanolu. Otrzymano 2-[(N-3-hydroksypropylo - 1,3-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze 151—153°C z wydajnością 3,2 g (29% wydajności teoretycznej).

Przykład V. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 5,35 g (0,04 mola) dwu-izopropanoloaminy w 200 ml butanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po odparowaniu otrzymano lepki czerwono-brązowy olej. Surowy produkt chromatografowano na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym stosując metanol jako eluent. Po odparowaniu metanolu otrzymano olej, który krys-

talizował po przetarciu z małą ilością octanu etylu. Produkt przekrystalizowano trzykrotnie z octanu etylu. Otrzymano 2-[(N-beta-hydroksypropylo-5-metylo-1,3-oksazolidynylideno - (2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 139°C z wydajnością 1,5 g (13% wydajności teoretycznej).

Przykład VI. 2,5 g (0,01 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1,1 g dwuetanoloaminy (0,01 mola) w 50 ml propanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór zateżono, a wytrącony produkt odsączono, przekrystalizowano z wody z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymano 2-[(N-beta-hydroksyetylo - 1,3-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol z wydajnością 1,8 (64% wydajności teoretycznej), który spieka się powyżej temperatury 160°C i rozkłada się w temperaturze powyżej 260°C.

Przykład VII. Według przykładu VI wytworzono z dwuetanoloaminy i 2-(bismetylomerkaptometylenoamino) - 4-metylo-5-nitrotiazolu 2-[(N-2-hydroksyetylo - 1,3-oksazolidynylideno-(2)-amino)-4-metylo-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 192°C (rozkład).

Przykład VIII. 14,95 g (0,06 mola) 2-(bismetylomerkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu wprowadzono do 100 ml metanolu i przy temperaturze wrzenia wkropiono 7,27 g (0,06 mola) 2-(etanoloamino)etanoliolu, po czym ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny. Po ochłodzeniu wykryształizowało 13,6 g (83% wydajności teoretycznej) 2-[(N-2-hydroksyetylo)-1,3-tiazolidynylideno-(2)-amino]-5-nitrotiazolu w postaci żółtego produktu o temperaturze topnienia 179—180°C (z etanolu).

Przykład IX. Według przykładu VIII wytworzono z 2-merkaptocytyloaminy i 2-(bismetylomerkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 261°C z wydajnością wynoszącą 91% wydajności teoretycznej.

Przykład X. 2,5 g (0,01 mola) 2-(bismetylomerkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu i 1 g etylenodwuaminy wprowadzonych do 30 cm³ etanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym otrzymany krystaliczny produkt po ochłodzeniu odsączono. Otrzymano 2 g (94% wydajności teoretycznej) 2-(1,3-imidazolidynylideno-(2)-amino)-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 273°C (rozkład).

4,0 g (0,01 mola) 2-(bisbenzylomerkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu i 0,6 g (0,01 mola) etylenodwuaminy wprowadzono 50 cm³ metanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Otrzymano 1 g (56% wydajności teoretycznej) 2-(1,3-imidazolidynylideno-(2)-amino)-5-nitrotiazolu.

2,5 g (0,01 mola) 2-[(1,3-dwutiacyklopentylideno-(2)-amino)-5-nitrotiazolu i 0,6 g (0,01 mola) etylenodwuaminy w 30 cm³ butanolu ogrzewano w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodze-

niu przemyto metanolem i następnie eterem. Otrzymano 1,7 g (80% wydajności teoretycznej) 2-[(1,3-imidazolidynylieno-(2)-amino)-5-nitrotiazolu.

Przykład XI. Według przykładu X wytworzono przy stosowaniu monoetanolo-etylenodwuaminy 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-imidazolidynylieno-(2)-amino)-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 152–153°C, z wydajnością wynoszącą 76% wydajności teoretycznej.

Przykład XII. 2,5 g (0,01 mola) 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1 g propylenodwuaminy wprowadzonych do 30 ml acetonu pozostawiono w ciągu nocy przy temperaturze pokojowej. Aceton oddestylowano, a pozostałość przetarto z małą ilością etanolu i odsączono. Otrzymano 2-[(sześciocydro-pyrimidynylieno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 264–266°C (rozkład) z wydajnością 1,5 g (67% wydajności teoretycznej).

Przykład XIII. 2,5 g (0,01 mola) 2-(bismetylomerkapto-metylenoamino)-5-nitrotiazolu i 0,9 g (0,01 mola) 3-amino-1,2-propandiolu ogrzewano w metanolu w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony produkt odsączono i przekrystalizowano z butanolu. Otrzymano 2-[(5-hydroksymetylo-1,3-oksazolidynylieno-(2)) - amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 209°C, z wydajnością wynoszącą 58% wydajności teoretycznej.

Przykład XIV. 25,8 g 2-[(N-beta-hydroksyetylo-1,3-oksazolidynylieno-(2)) - amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono na ciepło w możliwie małej ilości metanolu i dodano nadmiar metanolowego kwasu solnego. Wytworzony chlorowodorek wytrącono dużą ilością eteru. Otrzymano chlorowodorek 2-[(N-beta-hydroksyetylo - 1,3-oksazolidynylieno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 132–133°C z wydajnością 23 g (78% wydajności teoretycznej).

Przykład XV. 2,4 g 2-[(chloro-metylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu dodano porcjami przy mieszaniu do roztworu 2,6 g N-(2-hydroksyetylo)-etylenodwuaminy w 50 ml absolutnego etanolu, następnie mieszano jeszcze w ciągu 30 minut. Przy chłodzeniu lodem wytrąciły się żółte kryształy, które przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-imidazolidynylieno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 152–153°C.

Przykład XVI. Według przykładu XV wytworzono z 2-[(chloro-metylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-(2-etanoloamino)-etanotolu 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-tiazolidynylieno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 178–179°C.

Przykład XVII. Wytworzono z 2-[(chloro-metylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i dwuetanoloaminy, przy temperaturze 60–70°C, 2-[(N-beta-hydroksyetylo - 1,3-oksazolidynylieno-

-(2))-amino]-5-nitrotiazol. Kryształy spiekają się przy temperaturze od 160°C i rozkładają się przy temperaturze od 260°C

Przykład XVIII. Według przykładu XV wytworzono 2-[(chloro-metylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i etylenodwuaminy 2-(1,3-imidazolidynylieno-(2)-amino)-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 273°C (rozkład). Ten sam związek wykazujący również temperaturę topnienia 273°C wytworzono następująco: 1,9 g (0,01 mola) 2-[(dwuchlorometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu wkroplono porcjami przy mieszaniu i chłodzeniu lodem do roztworu 1,2 g (0,02 mola) etylenodwuaminy w absolutnym dioksanie. Po wlaniu do wody wytrącono produkt w postaci krystalicznej, odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu.

Przykład XIX. Według przykładu XVIII, część druga wytworzono z 2-merkaptioetyloaminy i 2-[(dwuchlorometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu, w absolutnym dioksanie, 2-[1,3-tiazolidynylieno-(2)-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 261°C.

Przykład XX. 2,6 g (0,01 mola) [(1,3-dwu-tiacyklo-heksylidyno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu razem z 0,6 g etylenodwuaminy i 3 g tlenku ołowiu ogrzewano w 50 ml metanolu. Po 30 minutach rozpuszczalnik usunięto a pozostałość przekrystalizowano z dwumetyloformamidu. Otrzymano 2-[1,3-imidazolidynylieno-(2)-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 273°C (rozkład).

Przykład XXI. 908 g 2-[(1,3-dwu-tiacyklopentylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu oraz z 1 kg tlenku ołowiu zdyspergowano w 4,5 l etanolu i do tego wkroplono przy temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin roztwór 420 g dwuetanoloaminy w 0,5 l etanolu. Następnie wytrącony związek kompleksowy ołowiu odsączono na gorąco, pozostałość przemyto małą ilością etanolu i połączone przesącze ochłodzono, przy czym otrzymano 2-[N-(2-hydroksyetylo)-1,3-oksazolidynylieno - (2)-amino]-5-nitrotiazolu w postaci żółtych kryształów, które spiekają się przy temperaturze od 160°C i przy temperaturze od 260°C topią się z rozkładem.

Przykład XXII. 2,5 g (0,01 mola) 2-[bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu zdyspergowano w 30 cm³ n-propanolu przy temperaturze wrzenia i do tego wkroplono powoli roztwór 1,5 g (0,01 mola) N-(3-dwumetyloaminopropilo)-etylenodwuaminy w 10 cm³ etanolu. Po 30 minutach odparowano w wyparce obrotowej a pozostałość przekrystalizowano z benzenu. Otrzymano 2-[(N-(3-dwumetyloamino-propylo)-imidazolidynylieno-(2)-amino)-5-nitrotiazol w postaci żółtych kryształów topiących się przy temperaturze 95°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy N-(3-dwumetyloamino-propylo)-etylenodwuaminę wytworzono przy temperaturze wrzenia z etylenodwuaminy i chlorowodoru chlorku 3-dwumetyloaminopropylu. Po odparowaniu alkoholu rozcieńczono wodą, do-

prowadzono pH roztworu do wartości 11 za pomocą ługu sodowego, wysycono chlorkiem sodu i wytrząsano z chloroformem. Z chloroformu wydzielono bezbarwną ciecz o temperaturze wrzenia 80—85°C przy ciśnieniu 0,2—0,4 mm.

Przykład XXIII. Według przykładu XXII wytworzono z 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i N-(2-dwumetyloaminoetylo)-etylenodwuaminy 2-[N-(2-dwumetyloaminoetylo)-imidazolidynylideno-(2)-amino]-5-nitrotiazol. Po przekrystalizowaniu z n-propanolu otrzymano go w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 163°C.

2-dwumetyloaminoetylo-etylenodwuaminę wytworzono sposobem następującym: 300 g etylenodwuaminy wprowadzono do 1,2 l absolutnego etanolu i ogrzano do wrzenia przy mieszaniu. Do otrzymanej mieszaniny wkropiono w ciągu 3 godzin gorący roztwór 160 g chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoetylu w 1,2 absolutnego etanolu po czym ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po usunięciu alkoholu w wyparce obrotowej, rozcieńczono 300 ml wody zalkalizowano ługiem sodowym do wartości pH=11 wysycono chlorkiem sodu i kilkakrotnie wytrząsano z chloroformem. Po osuszeniu nad siarczanem sodu, sączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzonym pompą olejową uzyskując 95 g bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia 72—80°C przy ciśnieniu 0,2—0,5 mm.

Przykład XXIV. 10 g (0,04 mola) 2-[bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 500 ml n-propanolu, dodano 3 g (0,04 mola) 1-amino-2-propanolu po czym roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano lepłą ciemnobrązową pozostałość, którą przetarto z małą ilością etanolu i odsączono. Surowy produkt przekrystalizowano trzykrotnie z etanolu. Otrzymano 4,6 g (50% wydajności teoretycznej) 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 176—177°C.

Ten sam związek wykazujący również temperaturę topnienia 176—177°C wytworzono przez reakcję 2-(bisbenzylomerkaptometylenoamino)-5-nitrotiazolu (temperatura topnienia 141—142°C) z 2-[(allilomerkaptometylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolem (temperatura topnienia 85—87°C).

Przykład XXV. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 500 ml etanolu, dodano 3 g (0,04 mola) 1-amino-2-propanolu po czym roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość przetarto z małą ilością etanolu i odsączono. Surowy produkt przekrystalizowano raz z etanolu. Otrzymano 9,1 g (82% wydajności teoretycznej) N-(5-nitro-2-tiazolilo) - N'-(2-hydroksypropylo)-S-metyloizotiomocznika o temperaturze topnienia 127—128°C.

9,1 g (0,033 mola) N-(5-nitro-2-tiazolilo)-N'-(2-hydroksypropylo)-S-metyloizotiomocznika rozpuszczono w 200 ml etanolu, po czym dodano roztwór 0,76 g sodu w 50 ml etanolu. Roztwór pozostawiono w spokoju w ciągu nocy przy temperaturze pokojowej, następnie roztwór odparowano do suchości, pozostałość rozpuszczono w wodzie i zobojętniono kwasem octowym przy chłodzeniu. Wytrąciły się żółte kryształy, które odsączono i dwukrotnie przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 5,6 g (74% wydajności teoretycznej) 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 176—177°C.

Przykład XXVI. Według przykładu XXIV przy stosowaniu n-butanolu zamiast n-propanolu wytworzono 5,5 g (60% wydajności teoretycznej) 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 176—177°C.

Przykład XXVII. 9,9 (0,04 mola) 2-(5-nitro-2-tiazoliloimino)-1,3-dwutiacyklopentanu i 13,5 g (0,06 mola) tlenku ołowiu (PbO) spakowano w 500 ml etanolu, dodano 3 g 1-amino-2-propanolu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy dobrym mieszaniu w ciągu 3 godzin. Wsad przesączono na gorąco dla oddzielenia powstałej soli ołowianej 1,2-etylenodwuaminy, przesącz potrakto-
wano węglem, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 4,2 g (46% wydajności teoretycznej) 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 176—177°C.

Przykład XXVIII. 6,15 (0,03 mola) 2-[(chlorometylomerkaptometyleno) - amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w 30 ml bezwodnego dioksanu i wkropiono przy chłodzeniu lodem 4,56 g (0,03 mola) 1-amino-2-propanolu. Brązowo-czerwony roztwór pozostawiono w spokoju w ciągu nocy przy temperaturze pokojowej, następnie ogrzano jeszcze w ciągu 20 minut na wrzącej łaźni wodnej. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano brązowo-czerwoną masę, która przy przecieraniu z małą ilością octanu etylu częściowo skrzystalizowała. Kryształy odsączono i przekrystalizowano trzykrotnie z etanolu. Otrzymano 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 175°C.

Przykład XXIX. 2-[(dwuchlorometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu rozpuszczono w obojętnym rozpuszczalniku, np. dioksanie i przy chłodzeniu lodem wkropiono 1-amino-2-propanol, rozpuszczony w dioksanie. Wsad doprowadzono do temperatury pokojowej, po czym ogrzano w ciągu 20 minut do temperatury 50—60°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który przekrystalizowano jeszcze trzykrotnie. Otrzymano 2-[(5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino] - 5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 175°C.

Przykład XXX. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkaptometyleno)-amino]-5-nitrotiazolu spakowo-

wano w 300 ml n-butanolu i dodano 3,6 g (0,04 mola) 1-amino-2-butanolu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, przy czym przy wydzieleniu metylomerkaptanu powstał po 0,5 godziny ciemnobrazowy roztwór. Roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Po odparowaniu roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość trzykrotnie przekrystalizowano z octanu etylu i raz z etanolu. Otrzymano 3,9 g (40% wydajności teoretycznej) 2-[(5-etylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 183—185°C.

Przykład XXXI. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkapto-metyleno-amino)-5-nitrotiazolu spakowano w 300 ml n-butanolu, po czym dodano 3,6 g (0,04 mola) 2-amino-1-butanolu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Przy chłodzeniu z ciemnobrazowego roztworu wytrąciły się kryształy. Po zateżeniu ługu macierzystego uzyskano dalszą ilość surowego produktu. Surowy produkt przekrystalizowano dwukrotnie z etanolu. Otrzymano 5,8 g (60% wydajności teoretycznej) 2-[(4-etylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 185—186°C.

Przykład XXXII. 10 g (0,04 mola) 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu spakowano w 300 ml n-butanolu, po czym dodano 3,6 g (0,04 mola) 2-amino-2-metylo-1-propanolu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny. Otrzymany roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przekrystalizowano dwukrotnie z octanu etylu. Otrzymano 4,2 g (43,5% wydajności teoretycznej) 2-[(4,4-dwumetylooksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu o temperaturze topnienia 246—247°C.

Według przykładów XXIV—XXVI i XXX—XXXII wytworzono związki podane w przykładach XXXIII—XXXVII.

Przykład XXXIII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-2-pentanolu 2-[(5-n-propylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 175°C z wydajnością 42%.

Przykład XXXIV. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-3-metylobutan-2-olu 2-[(5-izopropylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 232°C (rozkład) z wydajnością 59%.

Przykład XXXV. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-heptan-2-olu 2-[(5-n-pentylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 144—146°C z wydajnością 22%.

Przykład XXXVI. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-aminopropan-1-olu 2-[(4-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 212—214°C (rozkład) z wydajnością 46%.

Przykład XXXVII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-2-metylopropan-2-olu 2-[(5,5-dwumetylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 144—146°C.

Przykład XXXVIII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-2-metylobutan-2-olu 2-[(5-etylo-5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 186—188°C z wydajnością 50%.

Przykład XXXIX. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 1-amino-oktano-2-olu 2-[(5-n-heksylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 148—150°C z wydajnością 35%.

Przykład XL. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 3-amino-butan-2-olu 2-[(4,5-dwumetylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 180—182°C z wydajnością 33%.

Przykład XLI. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 3-amino-pentan-2-olu 2-[(4-etylo-5-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 159°C z wydajnością 49%.

Przykład XLII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-amino-pentan-3-olu 2-[5-etylo-4-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 158°C z wydajnością 30%.

Przykład XLIII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 3-amino-oktan-3-olu 2-[(4-metylo-5-pentylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze 156—157°C z wydajnością 27%.

Przykład XLIV. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 3-amino-2,3-dwumetylo-butan-2-olu 2-[(4,4,5,5-czterometylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 206—209°C z wydajnością 26%.

Przykład XLV. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-amino-2-metylo-propan-1,3-diolu 2-[(4-hydroksymetylo-4-metylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 230°C z wydajnością 46%.

Przykład XLVI. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-amino-4-metylopentan-3-olu 2-[(4-metylo-5-izopropylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 197—199°C.

Przykład XLVII. Wytworzono z 2-[(bismetylomerkapto-metyleno)-amino]-5-nitrotiazolu i 2-amino-heksan-3-olu 2[(4-metylo-5-n-propylo-oksazolidynylideno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 197—199°C.

zolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazol o temperaturze topnienia 198—199°C.

Związki o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku można przetworzyć w znane preparaty farmaceutyczne ewentualnie w połączeniu z innymi związkami działającymi przeciwbakteryjnie przeciwpierwotniakowo i/lub przeciwrzeczycowo. Dawka jednostkowa dla dorosłych wynosi 20—400 mg, korzystnie 50—250 mg.

Poniżej podano dodatkowe przykłady XLVIII—LIII, nie dotyczące sposobu według wynalazku, jedynie obrazujące możliwości zastosowania otrzymanych związków.

Przykład XLVIII. Tabletki zawierające po 100 mg substancji czynnej. 1 tabletka zawiera: 100,0 mg 2-[(N-beta-hydroksyetylo-1,3-oksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metylo-oksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu, 50,0 mg cukru mlekowego, 42,0 mg skrobi ziemniaczanej, 6,0 mg poliwinylpirolidonu, 20,0 mg mikrokryształicznej celulozy, 2,0 mg stearynianu magnezu, razem 220 mg.

W celu wytworzenia tabletek zmieszano cukier mlekowy i skrobię ziemniaczaną, po czym zgranulowano z 12,5%-owym roztworem etanolem poliwinylpirolidonu przez sito o wielkości oczka 1,5 mm, wysuszone przy temperaturze 40°C, ponownie przetarto przez sito o wielkości oczka 1,0 mm. Tak otrzymany granulát zmieszano z celulozą i stearynianem magnezu po czym mieszaninę stablytkowano. Waga tabletki 220 mg, matryca 9 mm.

Przykład XLIX. Drażetki o zawartości po 100 mg 2-[(N-beta-hydroksyetylo-1,3-oksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metylo-oksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu.

Tabletki wytworzone według przykładu LIII powleczono znany sposób powłóczką składającą się zasadniczo z cukru i talku. Gotowe drażetki wypolerowano woskiem pszczelim. Waga drażetki wynosi 300,0 mg.

Przykład L. Kapsułki w opłatku zawierające po 200 mg substancji czynnej. 1 kapsułka zawiera: 200,0 mg 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-tiazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metyloksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu, 50,0 mg skrobi kukurydzy, razem 250,0 mg.

W celu wytworzenia kapsulek zmieszano intensywnie substancję czynną ze skrobią kukurydzy i otrzymaną mieszaninę po 250 mg napełniono kapsułki opłatkowe o odpowiedniej wielkości.

Przykład LI. Drażetki zawierające po 150 mg substancji czynnej. 1 rdzeń drażetkowy zawiera: 150 mg 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-tiazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metyloksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu, 60,0 mg skrobi kukurydzy, 4,0 mg żelatyny, 4,0 mg wysokolepkiej karboksymetylocelulozy, 2,0 mg stearynianu magnezu, razem 220 mg.

W celu wytworzenia drażetek mieszaninę substancji czynnej i skrobi kukurydzy zgranulowano z 10%-owym wodnym roztworem żelatyny przez si-

to o wielkości oczka 1,5 mm, wysuszone przy temperaturze 45°C i ponownie przetarto przez sito o wielkości oczka 1,0 mm. Granulat zmieszano z karboksymetylocelulozą oraz stearynianem magnezu, po czym z otrzymanej mieszaniny wytłoczono rdzenie drażetkowe o wadze 220,0 mg przy użyciu sklepionej 9 mm matrycy. Tak otrzymane rdzenie drażetkowe powleczono znany sposób powłóczką składającą się zasadniczo z cukru i talku. Gotowe drażetki wypolerowano woskiem pszczelim. Waga gotowej drażetki wynosi 300,0 mg.

Przykład LII. Kapsułki żelatynowe zawierające po 100 mg substancji czynnej. 1 kapsułka żelatynowa zawiera: 100,0 mg 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-imidazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metyloksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu, 1,0 mg Aerosilu R 972, razem 101,0 mg.

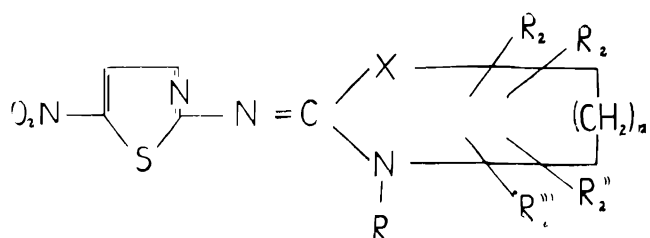
W celu wytworzenia kapsulek żelatynowych zmieszano intensywnie substancję czynną z Aerosilem, po czym otrzymaną mieszaninę po 100 mg wypełniono kapsułki żelatynowe o odpowiedniej wielkości.

Przykład LIII. Tabletki zawierające po 200 mg substancji czynnej. Skład: 1 tabletka zawiera: 200,0 mg 2-[(N-(2-hydroksyetylo)-1,3-imidazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu lub 2-[(5-metyloksazolidynyldenno-(2))-amino]-5-nitrotiazolu, 110,0 mg cukru mlekowego, 70,0 mg skrobi ziemniaczanej, 10,0 mg poliwinylpirolidonu, 5,0 mg Aerosilu, 5,0 mg stearynianu magnezu, razem 400 mg.

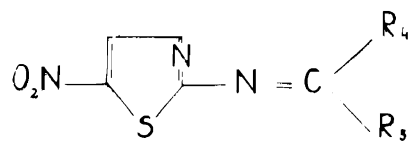
W celu wytworzenia tabletek substancję czynną zmieszano z cukrem mlekowym i skrobią ziemniaczaną zgranulowano z 10%-owym etanolem roztworem poliwinylpirolidonu przez sito o wielkości oczka 1,5 mm, wysuszone przy temperaturze 45°C i ponownie przetarto przez samo sito. Tak otrzymany granulát zmieszano z Aerosilem i stearynianem magnezu, po czym mieszaninę stablytkowano przy użyciu płaskiej 11 mm matrycy. Waga tabletki 400,0 mg.

Zastrzeżenia patentowe

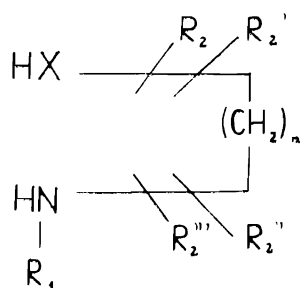
1. Sposób wytwarzania nowych 2-amino-5-nitrotiazoli podstawionych w grupie aminowej, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę dwualkilowoaminoalkilową lub hydroksyal-
kilową o 1—5 atomach węgla, R_2 , R'_2 , R''_2 , R'''_2 mogą mieć takie same lub różne znaczenie i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe lub hydroksyalkilowe o 1—5 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki lub grupę iminową, n oznacza liczbę 2 lub 3, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, znamięny tym, że podstawiony 2-metyleno-
amino-5-nitrotiazol o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 i R_5 mogą mieć takie same lub różne znaczenia i oznaczają atomy chlorowca lub rodniki o wzorze $-S-R_6$, w którym R_6 oznacza alkilową lub aryloalkilową lub alkenyloową lub R_4 i R_5 razem mogą oznaczać grupę bismerkaptoalkilenową



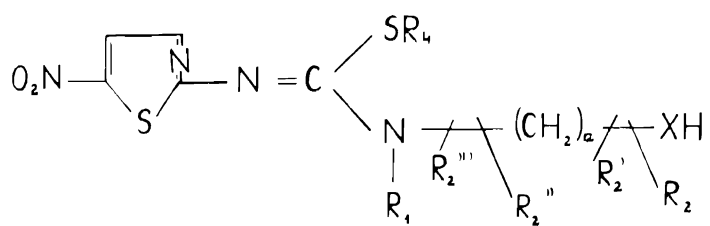
WZÓR 1



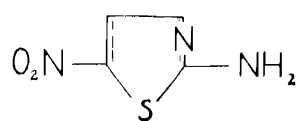
WZÓR 2



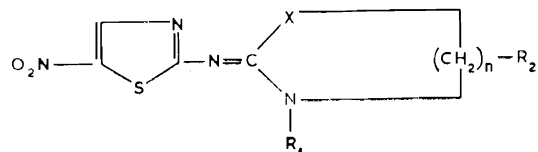
WZÓR 3



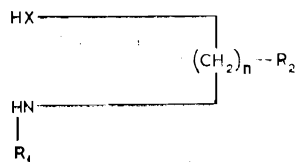
WZÓR 4



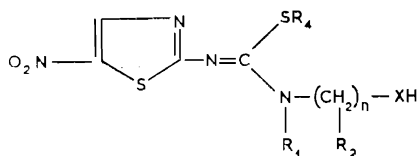
WZÓR 5



WZÓR 1a



WZÓR 3a



WZÓR 4a