(11) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** 142114

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 277/18

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 336/74 (22) Indleveret den 22. jan. 1974

(24) Løbedag 27. jun. 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 1. sep. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
9. jul. 1971, 32330/71, GB
6. apr. 1972, 15849/72, GB

(72) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, Thames House North, Millbank, London SW1P 4QG, GB.

Opfinder: Thomas Paterson Roy, Hurdsfield Estate, Macclesfield, Cheshire, GB.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Firmaet Chas. Hude.

(54) Fremstilling af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-thiazolidin eller syreadditionssalte deraf.

Tetramisol, dvs. dl-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1-b]-thiazol og dens farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte og de tilsvarende venstredrejende forbindelser er velkendte som nyttige anthelmintiske midler. Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt flertrinsfremgangsmåde til fremstilling af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidin eller syreadditionssalte deraf, der er kendt som et nyttigt mellemprodukt til fremstilling af tetramisol og syreadditionssalte deraf.

Det er kendt at fremstille tetramisol og farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf ved en fremgangsmåde, som består i ringslutning af et syreadditionssalt af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidin (hvilken base i det følgende kaldes "IHPT"; den har nedenstående formel X). Det er også kendt at fremstille IHPT

og syreadditionssalte deraf ved at bringe thiourinstof eller thiocyansyre til at reagere med en forbindelse af formlen

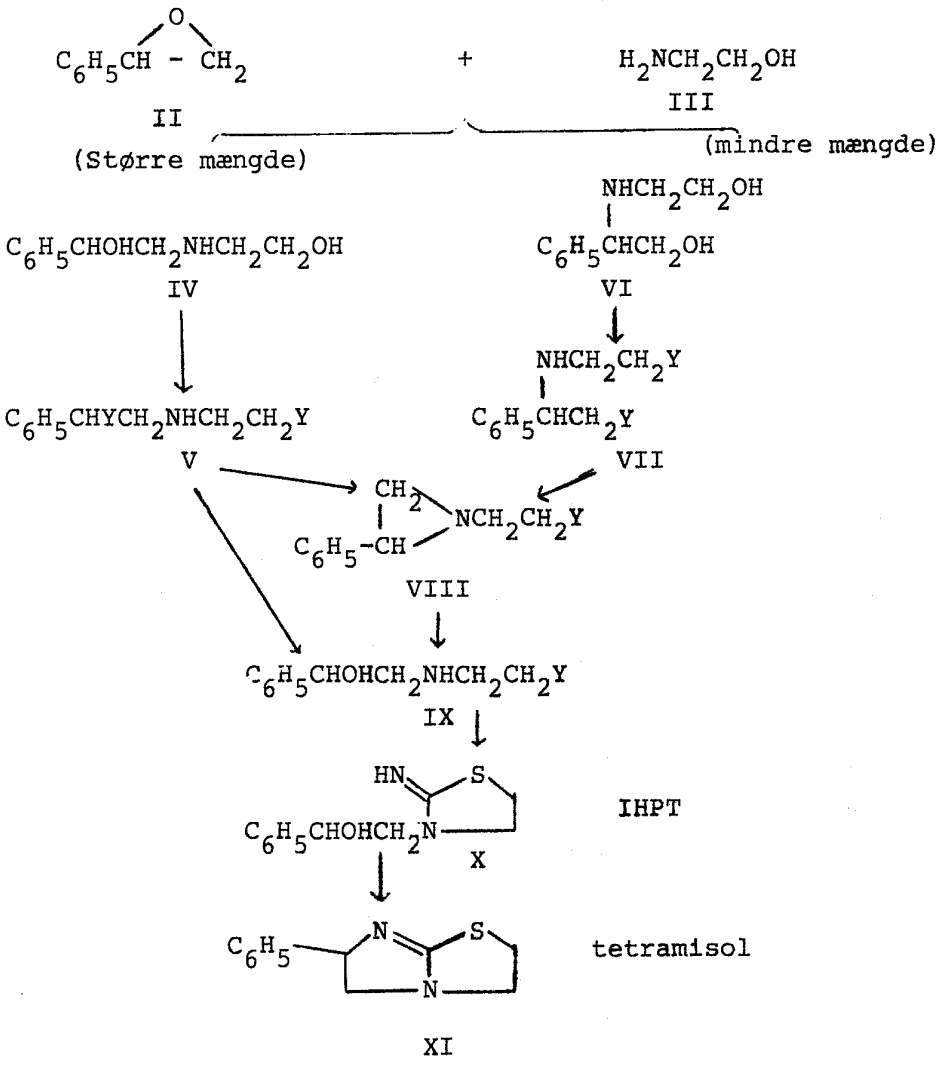
$$C_6H_5CHOHCH_2NHCH_2CH_2W \quad HW \qquad I$$

hvor W er et halogenatom, f.eks. et brom- eller chloratom, eller et radikal af formlen $-OSO_2R$, hvor R er et phenyl- eller tolylradikal.

Fra beskrivelsen til dansk patent nr. 125.116 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af 1-(2'-hydroxyethyl)aziridiner, der ligeledes er mellemprodukter til fremstilling af tetramisol, ved hvilken der anvendes ethylenimin som udgangsmateriale. Denne forbindelse vides at være carcinogen, hvorfor anvendelse af den bør undgås.

Fra beskrivelsen til de danske patenter nr. 113.148, 122.888 og 131.993 kendes fremgangsmåder til fremstilling af tetramisol, som alle kræver udgangsmaterialer, der er mindre let tilgængelige end de, der kræves til fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er endvidere mere økonomisk end nogen af de kendte fremgangsmåder.

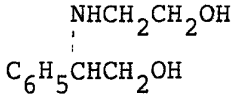
Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt flertrinsfremgangsmåde til fremstilling af IHPT og syreadditionssalte deraf. For at lette forståelsen illustrerer nedenstående reaktionsskema såvel udgangsmaterialernes fremstilling som fremstillingen af IHPT ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen:



Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at forbindelsen af formlen

$C_6H_5CHOHCH_2NHCH_2CH_2OH$ IV

eller



VI

eller et syreadditionssalt deraf eller en blanding af de to nævnte forbindelser eller syreadditionssalte deraf bringes til at reagere med et uorganisk syrechlorid valgt blandt SOY_2, SO_2Cl_2, PY_3, POY_3 og PY_5, hvor Y er et halogenatom, hvorpå den dannede forbindelse bringes til at reagere med vand, eventuelt i nærværelse af en syre, hvor-

efter den fremkomne forbindelse, der har formlen $C_6H_5CHOHCH_2NHCH_2CH_2Y$ IX, hvor Y har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf omsættes med thiourinstof eller thiocyansyre på kendt måde til dannelse af den ønskede forbindelse.

Et vigtigt træk ved denne fremgangsmåde er, at det ikke er nødvendigt at isolere nogen af mellemprodukterne før udførelsen af næste trin.

Som ovenfor anført fås en blanding af udgangsmaterialerne af formlerne IV og VI ved reaktion af forbindelsen af formlen II med forbindelsen af formlen III ved ca. 60°C i 3 timer. Det vil forstås, at det ikke er nødvendigt ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen at adskille denne blanding af isomere af formlerne IV og VI før udførelsen af første trin, d.v.s. omdannelsen til forbindelserne af formlerne V og VII. Dette er, fordi der til slut fås samme monohalogenforbindelse, d.v.s. IX, af begge isomere. Hvis det på den anden side anses for nødvendigt af en eller anden grund, kan blandingen af isomere af formlerne IV og VI adskilles på kendt måde og fremgangsmåden udføres med de enkelte isomere. Det vil derfor forstås, at fremgangsmåden ifølge opfindeslen omfatter anvendelse som udgangsmaterialer af:

a) forbindelsen af formlen IV eller et syreadditionssalt deraf eller

b) forbindelsen af formlen VI eller et syreadditionssalt deraf eller

c) en blanding af forbindelser af formlerne IV og VI eller syreadditionssalte deraf.

Af økonomiske grunde foretrækkes imidlertid fremgangsmåder af typen c.

Egnede værdier for Y er f. eks. et chlor- eller bromatom. Egnede syreadditionssalte af forbindelsen af formlen IV eller VI er afledt af en forholdsvis stærk syre, f. eks. halogenbrinte, f. eks. saltsyre eller brombrintesyre eller svovlsyre, phosphorsyre, perchlorsyre eller p-toluolsulfonsyre, eller en C_{2-6} alkansyre, f. eks. eddikesyre.

Et egnet uorganisk syrechlorid til brug i første trin af fremgangsmåden er f.eks. thionylchlorid, sulfurylchlorid, phosphortrichlorid, phosphortribromid, prosphoroxychlorid eller phosphorpentachlorid. Dette trin kan eventuelt udføres i et organisk opløsningsmiddel, f. eks. en usubstitueret eller substitueret aromatisk kulbrinte, f. eks. toluol, xylol eller chlorbenzol, eller en halogeneret C_{1-3} alkan, f. eks. ethylendichlorid. Dette trin kan udføres ved stuetemperatur eller ved moderat forhøjet temperatur, f. eks. mellem ca. 20 og ca. 60°C.

Det andet trin i fremgangsmåden indebærer reaktion af en forbindelse af formlen V og/eller VII eller et syreadditionssalt deraf med vand, eventuelt i nærværelse af en syre. Egnede syrer er forholdsvis stærke syrer, f. eks. halogenbrintesyrer, f. eks. saltsyre eller brombrintesyre eller svovlsyre, phosphorsyre, perchlorsyre eller p-toluolsulfonsyre eller en C_{2-6} alkansyre, f. eks. eddikesyre. Det vil forstås, at i det store og hele forløber dette trin via det kortvarige aziridinmellemprodukt af formlen VIII. Når udgangsmaterialet er af formlen V, og der anvendes stærkt sure betingelser, antages det dog, at der følges både den direkte hydrolysevej (d.v.s. V til IX) og den indirekte rute via aziridinmellemproduktet (d.v.s. V til VIII til IX), og at denne direkte rute bliver progressivt mere betydende sammenlignet med den indirekte rute, når surheden vokser. I det tilfælde, hvor udgangsmaterialet er en base af formlen VII eller et syreadditionssalt deraf, skal dette trin udføres ved en pH-værdi på 1-5, især 2-2,5. Om nødvendigt kan reaktionsblandingen holdes i dette pH-interval ved periodisk tilsætning af en uorganisk base, f. eks. natriumhydroxyd. Dette andet trin kan eventuelt udføres i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, f. eks. en C_{1-5} alkanol, f. eks. ethanol eller isopropanol. Reaktionen kan også udføres ved stuetemperatur eller moderat forhøjet temperatur, f. eks. tilbagesvalingstemperatur.

Som ovenfor nævnt er det sidste trin i fremgangsmåden, d.v.s. trinet med anvendelse af thiourinstof eller thiocyansyre, en kendt reaktion.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen illustreres af følgende eksempler 1-6.

Eksempel 1

En omrørt suspension af 25 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amin i 150 ml toluol ved 45°C blev mættet med luftformig chlorbrinte. 21 ml thionylchlorid blev tilsat på en gang, og opløsningen blev omrørt ved 45°C i 3 timer. Den fremkomne suspension indeholdt N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-2-phenylethyl)ammonium=chlorid. 220 ml vand blev sat til suspensionen, og blandingen blev omrørt og opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer. Blandingen blev fraskilt, og den vandige fase blev indstillet til en pH-værdi på 2 med natriumhydroxyd vægtfylde 1,50. Den fremkomne opløsning indeholdt N-(2-chlorethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ammoniumchlorid. 11 g thiourinstof blev sat til opløsningen, og den fremkomne opløsning blev opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer. 27 g p-toluolsulfon=syre blev så sat til den varme omrørte opløsning, og den fremkomne opløsning blev afkølet og blandingen filtreret. Den faste rest blev vasket med 100 ml acetone og derefter tørret i vakuum ved 70°C til dannelse af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 73%.

Eksempel 2

En omrørt suspension af 10,5 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)amin i 70 ml toluen ved 45°C blev mættet med luftformig chlorbrinte. 9,5 ml thionylchlorid blev så tilsat på en gang, og den fremkomne opløsning blev omrørt ved 40°C i 5 timer. Den fremkomne suspension indeholdt N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-1-phenyl=ethyl)-ammoniumchlorid. 50 ml vand blev sat til suspensionen, og blandingen blev omrørt og opvarmet til 70°C. Blandingen blev så adskilt. Den vandige fase indeholdt N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-1-phenylethyl)-ammoniumchlorid. Denne vandige opløsning blev så indstillet til en pH-værdi på 2,0 med 18N-natriumhydroxyd og opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer, idet pH-værdien blev holdt ved 2,0-

2,5 ved periodisk tilsætning af 18N-natriumhydroxyd. Opløsningen blev så afkølet til 60°C, pH-værdien indstillet til 1,0 med 12N-saltsyre, 6,6 g thiourinstof blev tilsat, og opløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i 10 timer. Derefter blev tilsat 11 g p-toluolsulfonsyre til den varme omrørte opløsning, og den fremkomne opløsning blev afkølet og den fremkomne blanding filtreret. Den faste rest blev vasket med 20 ml acetone og derefter tørret i vakuum ved 70°C til dannelse af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 53%.

Eksempel 3

50 g styroloxyd blev i løbet af 2 timer sat til 460 g omrørt ethanolamin ved 60°C, og opløsningen blev omrørt ved 60°C i yderligere 1 time. Overskud af ethanolamin blev afdestilleret ved opvarmning af opløsningen til 140°C i vakuum (20 mm Hg). Den fremkomne smelte bestod af N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amin (80 vægt%) og N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)amin (20 vægt%). 400 ml toluol blev så tilsat, og opløsningen blev omrørt og afkølet til 40°C og derpå mættet med luftformig chlorbrinte. 69 ml thionylchlorid blev tilsat på en gang, og opløsningen blev omrørt ved 45°C i 4 timer. Den fremkomne opløsning indeholdt N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-2-phenylethyl)ammoniumchlorid og N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-1-phenylethyl)ammoniumchlorid. 380 ml vand blev sat til opløsningen, og den omrørte blanding blev opvarmet til 70°C. Blandingen blev skilt, og den vandige fase blev indstillet til en pH-værdi på 2 ved tilsætning af 18N-natriumhydroxyd og derefter opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. I denne tid blev pH-værdien af reaktionsblandingen holdt på 2,0-2,5 ved periodisk (hvert andet minut) tilsætning af 18N-natriumhydroxyd. Opløsningen blev så afkølet til 60°C, pH-værdien indstillet til 1,0 med 12N-saltsyre, 47 g thiourinstof blev tilsat, og opløsningen blev opvarmet under tilbagesvaling i 10 timer. 79 g p-toluolsulfonsyre blev så sat til den varme omrørte opløsning, den fremkomne opløsning blev afkølet og den fremkomne blanding filtreret. Den faste rest blev vasket med 350 ml acetone og derefter tørret i vakuum ved 70°C til dannelse af 2-amino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 70%.

Eksempel 4

Fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 5, blev gentaget med undtagelse af, at der i stedet for thionylchlorid blev anvendt enten 13,2 g phosphortrichlorid, 12,1 g phosphorpentachlorid eller 19,5 g sulfurylchlorid. Derved fremkom 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 40-46%.

Eksempel 5

6,98 g koncentreret svovlsyre blev i løbet af 10 minutter sat til en omrørt suspension af 25 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amin i 100 ml toluol ved 25°C. 22 ml thionylchlorid blev så tilsat på en gang, og den omrørte opløsning blev opvarmet til 45°C i 4 timer. Efter tilsætning af 220 ml vand blev fremgangsmåden udført som beskrevet i eksempel 1. Derved fremkom 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte. 20%.

Disse fremgangsmåder blev gentaget med undtagelse af, at svovlsyren blev erstattet med 6,96 g eddikesyre. Der fremkom samme produkt, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 5%.

Eksempel 6

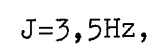
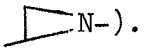
19,45 g perchlorsyre (vægtfylde 1,70 g/ml) blev i løbet af 15 minutter sat til en omrørt suspension af 25 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amin i 150 ml toluol ved 25°C. Opløsningen blev så opvarmet under tilbagesvaling og vandet fjernet (som azeotrop) under anvendelse af et Dean og Stark apparat. Opløsningen blev så behandlet ved 45°C med 21 ml thionylchlorid og fremgangsmåden fortsat som beskrevet i eksempel 1. Derved fremkom 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)thiazolidinium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 15%.

Disse fremgangsmåder blev gentaget med undtagelse at, at der i ste-

det for perchlorsyre blev anvendt brombrintesyre (23,3 g, 48-50% v/v, vægtfylde 1,51 g/ml). Der fremkom samme produkt, smeltepunkt 242-244°C. Udbytte 10%.

Nedenstående eksempler 7-9 illustrerer anvendelsen af aziridinderivater i visse trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og eksempel 10 illustrerer anvendelsen af et blandet hydrochlorid/hydrobromid af formlen VII i et trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 7

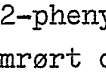
25 ml chloroform blev sat til en opløsning af 1,0 g N-(2-chlorethyl)-N-(2-chlor-2-phenylethyl)ammoniumchlorid i 25 ml vand. Blandingen blev omrørt og indstillet på pH 10 ved tilsætning af 3,5 ml 2N natriumhydroxyd på en gang. Omrøring ved stuetemperatur blev fortsat i 30 minutter, og den organiske fase blev så fraskilt, vasket med vand (2 x 10 ml), tørret ($MgSO_4$) og inddampet i vakuum ved 50°C til dannelse af N-(2-chlorethyl)-2-phenylaziridin som en bleg gul olie, NMR ($CDCl_3$) τ 2,75 (5H, s, aromatisk H), 6,31 (2H, t, J=6,5Hz, $-CH_2-Cl$), 7,28 (2H, t, J=6,5Hz, $-\dot{N}-CH_2-$), 7,60 (1H, dd, J_1=7,0, J_2=3,5Hz, $Ph-\dot{C}H-\dot{N}-$), 8,18 (1H, d, J=3,5Hz, ), 8,26 (1H, d, J=7,0Hz, ).

En opløsning af 0,5 g N-(2-chlorethyl)-2-phenylaziridin i 5 ml ethanol blev sat dråbevis i løbet af ½ time til en omrørt opløsning af 30 ml 0,1N saltsyre ved 60°C. Efter omrøring i yderligere 10 minutter blev den vandige opløsning afkølet til stuetemperatur, gjort basisk til pH-11 med 18N-natriumhydroxyd og ekstraheret med chloroform (2 x 15 ml). Den organiske opløsning blev tørret ($MgSO_4$) og mættet med luftformig chlorbrinte til dannelse af N-(2-chlorethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ammoniumchlorid, smeltepunkt 158-159°C. Udbytte 94%.

Eksempel 8

Til en omrørt opløsning af 20 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amin i 120 ml toluol ved 45°C blev der sat 21 g p-toluolsulfonsyre. 34,2 g phosphortribromid blev tilsat i løbet af

15 minutter til den omrørte opløsning, som så blev holdt ved 45°C i yderligere 8 timer. Blandingen blev skilt, og det nedre lag blev opløst i tilbagesvalende methanol (40 ml). Opløsningen blev afkølet til 0°C, den fremkomne blanding blev filtreret, og den faste rest blev tørret i vakuum og var N-(2-bromethyl)-N-(2-brom-2-phenylethyl) ammonium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 142-143°C.

13 ml 0,25 N natriumhydroxyd blev i løbet af 10 minutter sat til en omrørt opløsning af 0,7 g N-(2-bromethyl)-N-(2-brom-2-phenylethyl) ammonium-p-toluolsulfonat i ethanol (20 ml), og opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Opløsningen blev så fortyndet med 50 ml vand og ekstraheret med chloroform (2 x 15 ml). Den organiske fase blev vasket med vand (2 x 10 ml) og tørret ($MgSO_4$) og derpå inddampet i vakuum ved 50°C til dannelse af N-(2-bromethyl)-2-phenylaziridin som en bleggul olie, NMR ($CDCl_3$) τ 2,80 (5H, s, aromatisk H), 6,50 (2H, t, J=7,0Hz, $-CH_2-Br$), 7,22 (2H, t, J=7,0Hz, $-\dot{N}-CH_2-$), 7,59 (1H, dd, J=3,5Hz, J_2=7,0Hz, $Ph-\dot{C}H-\dot{N}-$), 8,08 (1H, d, J=3,5Hz, ), 8,25 (1H, d, J=7,0Hz).

2 g N-(2-bromethyl)-2-phenylaziridin blev sat dråbevis i løbet af 30 minutter til en omrørt opløsning af 4,0 g p-toluolsulfonsyre i 10 ml isopropanol og 30 ml vand ved 40°C. Efter omrøring i yderligere 2 timer ved 40°C blev opløsningen afkølet til 0°C, og den fremkomne blanding blev filtreret. Den faste rest blev vasket i rækkefølge med 10 ml vand, 20 ml acetone og tørret i vakuum ved 50°C til dannelse af N-(2-bromethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl) ammonium-p-toluolsulfonat, smeltepunkt 145-148°C. Udbytte 28%.

Eksempel 9

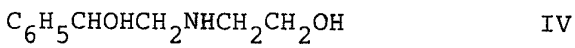
En opløsning af 10 g N-(2-chlorethyl)-2-phenylaziridin i 20 ml isopropanol blev dråbevis i løbet af 1 time sat til en omrørt opløsning af 80 ml 1N-eddikesyre ved 50°C. Efter omrøring af opløsningen i yderligere 30 minutter blev der tilsat 3,1 g thiourinstof, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer. 10,5 g p-toluolsulfonsyre blev så sat til den varme omrørte opløsning, og produktet, smeltepunkt 242-244°C, blev oparbejdet som beskrevet i eksempel 4. Udbytte 31%.

Eksempel 10

En omrørt suspension af 5 g N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)amin i 40 ml toluol blev mættet med luftformig chlorbrinte. 8,4 g phosphortribromid blev så tilsat på en gang og den fremkomne suspension omrørt ved 45°C i 8 timer. Den fremkomne suspension indeholdt en blanding af N-(2-bromethyl)-N-(2-brom-1-phenylethyl) ammoniumchlorid og det tilsvarende bromid. 50 ml vand blev sat til suspensionen, og blandingen blev omrørt og opvarmet til 40°C. Blandingen blev så inddampet. Den vandige fase indeholdt en blanding af N-(2-bromethyl)-N-(2-brom-1-phenylethyl)ammoniumchlorid og det tilsvarende bromid. Den vandige opløsning blev indstillet til en pH-værdi af 1,0 med 18N-natriumhydroxyd og opvarmet under tilbagesvaling i en time, idet pH-værdien blev holdt på 1,0-1,5 ved periodiske tilsætninger af 18N-natriumhydroxyd. Opløsningen blev så gjort basisk til pH 10 med 18N-natriumhydroxyd og ekstraheret med chloroform (2 x 10 ml). De forenede ekstrakter blev tørret ($MgSO_4$) og derpå mættet med luftformig chlorbrinte til dannelse af N-(2-bromethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)ammoniumchlorid, smeltepunkt 143-145°C. Udbytte 53%.

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 2-imino-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl) thiazolidin eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen af formlen



IV

eller



VI

eller et syreadditionssalt deraf eller en blanding af de to nævnte forbindelser eller syreadditionssalte deraf bringes til at reagere med et uorganisk syrechlorid valgt blandt SOY_2, SO_2Cl_2, PY_3, POY_3

og PY_5, hvor Y er et halogenatom, hvorpå den dannede forbindelse bringes til at reagere med vand, eventuelt i nærværelse af en syre, hvorefter den fremkomne forbindelse, der har formlen $C_6H_5CHOHCH_2NHCH_2CH_2Y$ IX, hvor Y har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf omsættes med thiourinstof eller thiocyansyre på kendt måde til dannelse af den ønskede forbindelse.

Fremdragne publikationer:

Danske patenter nr. 112589, 113148
Danske patentansøgninger nr. 2376/65 (patent nr. 122888),
6342/66 (patent nr. 131993),
4961/69 (patent nr. 125996).

Langkjær Kobenhavn