



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p, 4/01

Zgłoszono: 05.X.1966 (P 141 967)

Pierwszeństwo:

MKP C07d 91/32

Opublikowano: 31.X.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Walter Hepworth, Gilbert Joseph Stacey

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych karboksylowych tiazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tiazolu o działaniu przeciwzapalnym, znieczulającym i przeciwwgorączkowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych karboksylowych tiazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Y lub grupa $CR^1R^2.CO_2H$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, każdy podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub w pozycji para pierścienia fenyłowego grupą nitrową lub trójfluorometylową, a R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy oraz soli tych związków.

W sposobie według wynalazku wymienione związki wytwarza się przez hydrolizę związku o ogólnym wzorze 2, w którym Y lub grupa $CR^1R^2R^3$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X, Y, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a R^3 oznacza rodnik cyjanowy, karbamyłowy lub grupę o ogólnym wzorze CO_2R^4 , w którym R^4 oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, a następnie otrzymany produkt hydrolizy zawierający grupę karboksylową ewentualnie przeprowadza się w sól w znany sposób.

Jako środek hydrolizujący wymienia się zasadę nieorganiczną, np. wodorotlenek metalu alkalicznego taki jak wodorotlenek potasu lub kwas, np. kwas nieorganiczny taki jak kwas solny. Proces hydrolizy prowadzi się w obecności wody, ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika, np. etanolu. Hydrolizę można przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie.

2

Jako rodnik alkilowy oznaczony symbolem X wymienia się np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy. Jako podstawiony rodnik fenyloalkilowy oznaczony symbolem Y wymienia się rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla, np. rodnik benzyłowy z podstawnikami lub podstawnikami jak wyżej podano. Jako podstawnik chlorowca wymienia się fluor, chlor lub brom.

Jako rodnik alkilowy oznaczony symbolem R^1 i R^2 wymienia się np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla taki jak rodnik metylowy, etylowy lub izopropylowy, a jako rodnik alkilowy oznaczony symbolem R^4 , rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla taki jak rodnik metylowy, etylowy, n-butyłowy, lub rodnik fenyloalkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla taki jak rodnik benzyłowy lub rodnik fenyłowy.

Jako odpowiednie sole wyżej wymienionych związków wymienia się np. sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych takie jak sole sodu, wapnia lub sole zasad organicznych, farmaceutycznie dopuszczalne.

Użyte w sposobie według wynalazku estry, nitryle i amidki jako substancje wyjściowe otrzymuje się w znany sposób stosowany przy wytwarzaniu związków heterocyklicznych. Wynalazek objaśniają lecz nie ograniczają niżej podane przykłady, w których części są częściami wagowymi.

Przykład I. Mieszaninę 6,5 części 4-(4-bromofenyl)-tiazolilo-2-octanu etylu o temperaturze topnienia $71,5-72,5^\circ C$ z 40 częściami 10% roztworu wodnego wodorotlenku potasu ogrzewa się w temperaturze

wrzenia w ciągu 10 minut, klarowny roztwór ochładza i przesącza. Roztwór doprowadza się do wartości pH 4 rozcieńczonym kwasem solnym, utrzymując temperaturę 15—20°C. Wytrącony osad kwasu 4-(4-bromofenilo)-tiazolilo-2-octowego odsącza się, dokładnie przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze otoczenia nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymany związek ogrzewany w temperaturze 122—123°C ulega rozkładowi.

Przykład II. Zawieszinę 10 części 4-(4-bromofenilo)-2-cyjanometylotiazolu o temperaturze topnienia 124—126°C, w 100 częściach 20% roztworu wodnego wodorotlenku potasu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną przesącza się i przesącz zakwasza do wartości pH 4 przez dodanie kwasu solnego w temperaturze nie przekraczającej 20°C. Wytrącony kwas 4-(4-bromofenilo)-tiazolilo-2-octowy odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy w temperaturze otoczenia pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Widmo w podczerwieni otrzymanego związku jest identyczne z widmem kwasu otrzymanego w przykładzie I.

Przykład III. Mieszaninę 3,7 części 2-(4-chlorofenilo)-4-cyjanometylotiazolu o temperaturze topnienia 116—117°C i 35 części 6 n roztworu kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym roztwór ochładza lodem i alkalizuje do wartości pH 8 przez dodanie 30% wody amoniakalnej. Mieszaninę odsącza się celem usunięcia śladów zanieczyszczeń i do przesącza dodaje się nadmiar 40% roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Wytrąconą sól sodową krystalizuje się z wody i otrzymuje sól sodową 2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-4-octanu o temperaturze topnienia 123°C (rozkład).

Otrzymaną sól sodową rozpuszcza się w gorącej wodzie, doprowadza do wartości pH 4 przez dodanie kwasu octowego i wytrącony kwas 2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-4-octowy, odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymany kwas ma temperaturę topnienia 155—156°C.

Przykład IV. W sposób, jak opisano w przykładzie III przy wytwarzaniu kwasu 2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-4-octowego, stosując jako materiał wyjściowy zamiast tiazolu odpowiednią pochodną tiazolu, otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 3 wymienione w tablicy.

Tablica

Y	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
4-fluorofenyl	122—124	metanol
2-chlorofenyl	109—110	—
3-chlorofenyl	99—100	etanol uwodniony
4-bromofenyl	149—150	—
3,4-dwuchlorofenyl	145	metanol uwodniony
2,4-dwuchlorofenyl	116 (rozkład) (sól sodowa)	woda

Przykład V. 3 części chlorowodoru 2-(4-chlorobenzyl)-tiazolilo-4-octanu etylu o temperaturze topnienia 139—141°C ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z 30 częściami 1 n roztworu wodnego wodorotlenku sodu, po czym zakwasza kwasem octowym do wartości pH 4. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą, suszy i krystalizuje z mieszaniny 1:1 czterochloru węgla z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymując kwas 2-(4-chlorobenzyl)-tiazolilo-4-octowy o temperaturze topnienia 114—116°C.

Przykład VI. Mieszaninę 3 części α -[2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-4]-propionianu etylu o temperaturze wrzenia 152—153°C przy 0,4 mm Hg, 132—134°C przy 0,12 mm Hg, z 40 częściami 0,5 n roztworu wodnego wodorotlenku sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a następnie zakwasza kwasem octowym do wartości pH 4 i przesącza. Osad przemywa się wodą, suszy w temperaturze 80°C i krystalizuje z cykloheksanu, otrzymując kwas α -[2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-4]-propionowy o temperaturze topnienia 96—97°C.

Przykład VII. 10 części 2-(4-chlorofenilo)-4-metylotiazolilo-5-octanu etylu rozpuszcza się w 50 częściach metanolu i dodaje 10 n roztwór wodny wodorotlenku sodu do wartości pH 11, po czym ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 20 minut, a następnie wlewa do wody. Otrzymaną mieszaninę przesącza się, przesącz zakwasza kwasem octowym do wartości pH 4 i wytrącony osad odsącza się a następnie oczyszcza przez ekstrakcję zimną 5% wodą amoniakalną, odbarwia węglem aktywowanym, odsącza i ponownie wytrąca się osad przez zakwaszenie kwasem octowym do wartości pH 4. Otrzymuje się kwas 2-(4-chlorofenilo)-4-metylotiazolilo-5-octowy o temperaturze topnienia 172—175°C (rozkład).

Przykład VIII. Do roztworu 9,7 części tiokarbomylooctanu etylu w 16 częściach etanolu dodaje się powoli, utrzymując temperaturę 60°C, 13 części bromku 4-fluorofenacylu. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, usuwając wydzielający się w wyniku reakcji etanol przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość maceruje się gorącym octanem etylu, przesącza i osad przemywa gorącym octanem etylu. Bromowodorek 4-(4-fluorofenilo)-tiazolilo-2-octanu etylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 70 częściami 2 n roztworu wodnego wodorotlenku potasu, po czym ochładza i przemywa dwukrotnie eterem po 50 części.

Warstwę wodną odbarwia się węglem, przesącza i doprowadza do wartości pH 3 przez dodanie 20% roztworu kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa dokładnie wodą, a następnie rozpuszcza w rozcieńczonej wodzie amoniakalnej, po czym roztwór doprowadza się do wartości pH 3 przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu, w temperaturze otoczenia, otrzymując kwas 4-(4-fluorofenilo)-tiazolilo-2-octowy o temperaturze topnienia 120°C (rozkład).

Postępując w ten sam sposób, lecz stosując bromek 4-chlorofenacylu zamiast bromku 4-fluorofenylu, otrzymuje się kwas 4-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-2-octowy o temperaturze topnienia 118°C (rozkład).

Przykład IX. Do roztworu 4,85 części α -tiokarbomylopropionianu etylu w 20 częściach etanolu dodaje się powoli 8,35 części bromku 4-bromofenacylu, utrzymując

temperaturę 50°C. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,25 godziny, po czym usuwa etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość maceruje gorącym octanem etylu, otrzymaną mieszaninę odsącza i osad przemywa gorącym octanem etylu. Do otrzymanego w ten sposób $[\alpha-(4\text{-bromofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-propionianu etylu}$ w postaci stałej, wprowadza się 50 części 2 n roztworu wodorotlenku potasu w 90% etanolu, a następnie miesza się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Etanol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 40 części wody, po czym przemywa dwukrotnie eterem, odbarwia węglem, odsącza i doprowadza do wartości pH 3 przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego.

Wytrącony produkt w postaci żywicy zestala się w postaci zawiesiny po upływie mieszania w ciągu 30 minut. Osad odsącza się, dokładnie przemywa wodą, miesza z 20 częściami 4% wody amoniakalnej dodaje ziemię okrzemkową i odsącza. Przesącz doprowadza się do wartości pH 3 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego i otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 30 minut, po czym odsącza, osad dokładnie przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu, w temperaturze otoczenia, otrzymując kwas $\alpha-[4-(4\text{-bromofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-propionowy}$ o temperaturze topnienia 110°C (rozkład).

W ten sam sposób stosując odpowiednie niżej wymienione substancje wyjściowe, wytwarza się kwas $\alpha-[4-(4\text{-chlorofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-propionowy}$ o temperaturze topnienia 94—95°C (rozkład) i $\alpha-[4-(4\text{-bromofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-izowalerianowy}$ o temperaturze topnienia 110—111°C (rozkład).

Tioamidy, użyte jako substancje wyjściowe do wytwarzania dwu powyższych kwasów, otrzymuje się z odpowiednich nitryli w sposób niżej podany.

α -tiokarbamylopropionian etylu. Do 650 części etanolu, w którym rozpuszczono 2,5 części metalicznego potasu dodaje się 98,8 części α -cyjanopropionianu etylu. Otrzymany roztwór po oziębieniu do temperatury -10°C i utrzymując tę temperaturę wysycha się siarkowodorem, po czym stopniowo podwyższa temperaturę do 65°C i w tej temperaturze utrzymuje w ciągu 2 godzin. Proces wysychania w temperaturze -10°C, a następnie ogrzewanie w temperaturze 65°C w ciągu 2 godzin powtarza się czterokrotnie.

Mieszaninę poreakcyjną ochładza się, doprowadza wartość pH do 5 przez dodanie alkoholowego roztworu chlorowodoru, odsącza i z przesączu odparowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość ogrzewa się do temperatury 85°C przy ciśnieniu 1 mm Hg celem usunięcia nieprzereagowanego α -cyjanopropionianu etylu, a następnie pozostałość przemywa się zimnym czterochlorkiem węgla i krystalizuje z czterochlorku węgla, otrzymując α -tiokarbamylopropionian etylu o temperaturze topnienia 68—69°C.

W ten sam sposób wytwarza się z odpowiedniego nitrylu α -tiokarbamyloizowalerianian etylu, który po krystalizacji z cykloheksanu ma temperaturę topnienia 84—85°C.

Przykład X. Do roztworu 5,25 części α -tiokarbamyloizomaślanu etylu w 20 częściach etanolu dodaje się powoli w temperaturze 50°C 8,3 części bromku 4-bromofenacylu, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość miesza się w

temperaturze 50°C z 100 częściami octanu etylu i odsącza stały bromowoderek $\alpha-[4-(4\text{-bromofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-izomaślanu etylu}$.

Otrzymany produkt miesza się z 30 częściami 2 n alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu i mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, po czym ochładza się, rozcieńcza 35 częściami wody i odparowuje do około połowy objętości pod zmniejszonym ciśnieniem. Roztwór przemywa się dwukrotnie eterem, odbarwia węglem i odsącza. Przesącz oziębia się do temperatury 5°C i w tej temperaturze doprowadza do wartości pH 3 przez powolne dodawanie wodnego 5 n roztworu kwasu solnego.

Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą, suszy na sączku. Osad ponownie rozpuszcza się w rozcieńczonym wodnym roztworze wodorotlenku potasu, klaruje przez przesączenie, przesącz oziębia do temperatury 5°C i w tej temperaturze doprowadza się roztwór do wartości pH 3 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego, po czym miesza w ciągu 30 minut. Wytrącony kwas $\alpha-[4-(4\text{-bromofenilo})\text{-tiazolilo-2-}]\text{-izomaślowy}$ odsącza się, dokładnie przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu w temperaturze otoczenia. Kwas rozkłada się w temperaturze 97°C.

Przykład XI. W sposób jak opisano w przykładzie III, lecz stosując 2-(2,6-dwuchlorofenilo)-4-cyjanometylo-tiazol o temperaturze topnienia 77—78°C, zamiast 2-(4-chlorofenilo)-4-cyjanometylo-tiazolu, otrzymuje się kwas 2-(2,6-dwuchlorofenilo)-tiazolilo-4-octowy o temperaturze topnienia 130—131°C.

Przykład XII. 5,5 części bromowodoru 2-(3,4-dwuchlorofenilo)-4-metylotiazolilo-5-octanu etylu i 40 części 1 n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut, po czym ochładza, odbarwia węglem i odsącza. Przesącz zakwasza się lodowatym kwasem octowym, odsącza i osad rozpuszcza się na gorąco w 50 częściach 5% wody amoniakalnej i odsącza od części nierozpuszczalnych. Gorący przesącz zakwasza się lodowatym kwasem octowym i ochładza. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, otrzymując kwas 2-(3,4-dwuchlorofenilo)-4-metylotiazolilo-5-octowy o temperaturze topnienia 168°C.

W podobny sposób, stosując jako substancję wyjściową odpowiednią pochodną 4-fluorofenylową, otrzymuje się kwas 2-(4-fluorofenilo)-4-metylotiazolilo-5-octowy o temperaturze topnienia 134°C.

Podobnie, stosując jako substancję wyjściową odpowiednią pochodną 4-trójfluorometylofenylową, otrzymuje się kwas 4-metylo-2-(4-trójfluorometylofenilo)-tiazolilo-5-octowy o temperaturze topnienia 150°C.

Przykład XIII. 10,3 części 4-chlorotiobenzamidu i 7,8 części β -bromo- β -formylopropionianu etylu w 40 częściach etanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci żywicy przemywa się dwukrotnie przez wymieszanie za każdym razem z 100 częściami eteru, który usuwa się przez dekantację. Pozostałość miesza się z 100 częściami eteru i 50 częściami 5% roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu. Warstwę eterową oddziela się, przemywa dwukrotnie 100 częściami wody i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, stanowiącą 2-(4-chlorofenilo)-tiazolilo-5-octan etylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą

zwrotną w ciągu 2 godzin z 30 częściami 1 n roztworu wodorotlenku sodu, po czym ochładza, odbarwia węglem i odsącza. Przesącz zakwasza się lodowatym kwasem octowym i pięciokrotnie ekstrahuje po 20 części chloroformu, a następnie połączone ekstrakty chloroformowe, przemywa się trzykrotnie po 50 części wody, suszy bezwodnym siarczanem magnezu i odsącza. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość krystalizuje z cykloheksanu, otrzymując kwas 2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-5-octowy o temperaturze topnienia 153—155°C.

Przykład XIV. Roztwór 5,7 części chlorowodorku 2-(4-trójfliuorometylofenylo)-tiazolilo-4-octanu etylu o temperaturze topnienia 158—159°C i 2,6 części wodorotlenku sodu, w 75 częściach wody, ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym rozcieńcza 175 częściami wody, odsącza i przesącz zakwasza lodowatym kwasem octowym. Mieszaninę odsącza się, osad zawiesza w 50 częściach gorącego 5% roztworu wody amoniakalnej, po czym odsącza się i gorący przesącz zakwasza lodowatym kwasem octowym. Mieszaninę ochładza się, odsącza i osad suszy, otrzymując kwas 2-(4-trójfliuorometylofenylo)-tiazolilo-4-octowy o temperaturze topnienia 123°C.

Przykład XV. Do roztworu 0,8 części amidku sodu w 20 częściach ciekłego amoniaku dodaje się roztwór 2,5 części 2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4-octanu etylu w 15 częściach suchego eteru i mieszając w temperaturze —70°C dodaje się w dwóch jednakowych porcjach 2,52 części jodku metylu, z 30 minutową przerwą i w tej samej temperaturze miesza się w ciągu 1 godziny. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 2 części chlorku amonu i pozostawia mieszaninę do wyparowania amoniaku, natomiast eter odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, stanowiącą α -[2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4]-izomaślan etylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia z 15 częściami 2 n roztworu wodorotlenku sodu w ciągu 3 godzin. Otrzymany roztwór ochładza się, odbarwia węglem, odsącza i przesącz zakwasza lodowatym kwasem octowym, po czym ekstrahuje trzykrotnie po 20 części chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformu przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza i przesącz odparowuje do suchości. Pozostałość krystalizuje się z cykloheksanu i otrzymuje kwas α -[2-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-4]-izomaślowy o temperaturze topnienia 136—138°C.

Przykład XVI. Do roztworu 5 części tiokarbamyllooctanu etylu w 25 częściach etanolu dodaje się 8,4 części 1-bromo-3-(4-chlorofenylo)-propanonu-2 i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu godziny, po czym oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość maceruje octanem etylu. Po odsączeniu, osad stanowiący bromowoderek 4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2-octanu etylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 50 częściami 2 n roztworu wodorotlenku sodu w ciągu 2 godzin.

Otrzymany roztwór rozcieńcza się 200 częściami wody i przemywa eterem, po czym doprowadza do wartości pH 2 przez dodanie kwasu solnego. Wytrącony osad rozpuszcza się przez ekstrakcję w eterze, roztwór eterowy przemywa wodą, a następnie miesza z 2 n roztworem wody amoniakalnej. Alkaliczną warstwę wodną odbarwia się węglem aktywowanym, odsącza i przesącz zakwasza do wartości pH 2 za pomocą kwasu solnego. Wytrącony osad po odsączeniu rozpuszcza się w eterze przez trzykrotną ekstrakcję, za każdym razem po 80 czę-

ści eteru. Połączone warstwy eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezu, eter oddestylowuje pod normalnym ciśnieniem, a resztki eteru pod zmniejszonym ciśnieniem, nie przekraczając temperatury 35°C. Pozostałość stanowi kwas 4-(4-chlorobenzyl)-tiazolilo-2-octowy o temperaturze topnienia 86—87°C (rozkład).

Przykład XVII. 23,5 części kwasu α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionowego, otrzymanego w sposób jak opisano w przykładzie IX, miesza się z 300 częściami wody, po czym stopniowo dodaje się 2 n roztwór amoniaku, aż do całkowitego rozpuszczenia części rozpuszczalnych. Po odsączeniu części nierozpuszczalnych, do przesączu dodaje się powoli mieszając roztwór 8,2 części sześciowodzianu chlorku wapnia w 100 częściach wody. Wytrąconą sól wapniową kwasu α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionowego odsącza się, dokładnie przemywa wodą i suszy w temperaturze otoczenia, pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu, otrzymując dwuwodnian soli wapniowej kwasu α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionowego, ulegającego rozkładowi w temperaturze 168—170°C.

Przykład XVIII. Do roztworu 1,7 części kwaśnego węglanu sodu w 60 częściach wody dodaje się 6,25 części kwasu α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionowego, otrzymanego w sposób jak opisano w przykładzie IX i miesza aż do całkowitego rozpuszczenia, po czym roztwór przemywa się dwukrotnie eterem po 30 części. Wodny roztwór wytrząsa się z węglem odbarwiającym, odsącza i przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość rozpuszcza się w 12 częściach metanolu, odbarwia węglem, odsącza i do przesączu dodaje się powoli 110 części eteru. Wytrącone kryształy soli sodowej kwasu α -[4-(4-bromofenylo)-tiazolilo-2]-propionowego odsącza się i suszy. Otrzymana sól sodowa w temperaturze 229,5—230,5°C ulega rozkładowi po uprzednim ściemnieniu.

Przykład XIX. Do mieszaniny 5,25 części α -tiokarbamylizomaślanu etylu, 2,4 części pirydyny i 20 części etanolu dodaje się stopniowo, w temperaturze 50°C, 7 części bromku 4-chlorofenacylu i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość maceruje się 30 częściami octanu etylu, osad bromowodorku pirydyny usuwa przez odsączenie, natomiast z przesączu odparowuje się octan etylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, stanowiącą α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślan etylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny z 40 częściami 2 n roztworu wodorotlenku potasu w etanolu, po czym etanol oddestylowuje się, suchą pozostałość rozpuszcza w 40 częściach wody i przemywa dwukrotnie eterem, a następnie odbarwia węglem i odsącza.

Przesącz doprowadza się do wartości pH 3 przez dodanie w temperaturze 10°C rozcieńczonego kwasu solnego, otrzymany osad odsącza się, przemywa wodą, suszy na sączku, a następnie rozpuszcza w rozcieńczonym roztworze wodnym wodorotlenku potasu. Roztwór odbarwia się węglem, odsącza i roztwór doprowadza się do wartości pH 3 przez dodanie rozcieńczonego roztworu kwasu solnego w temperaturze 10°C. Wytrącony kwas α -[4-(4-chlorofenylo)-tiazolilo-2]-izomaślowy odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze otoczenia pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Kwas w temperaturze 89,5—90,5°C ulega rozkładowi.

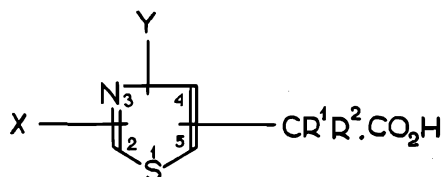
Przykład XX. W sposób jak opisano w przykładzie VIII, lecz stosując bromek 3-chlorofenacylu zamiast bromku 4-fluorofenacylu, otrzymuje się kwas 4-(3-chlorofenyl)-tiazolilo-2-octowy o temperaturze topnienia 102—103°C (rozkład).

Przykład XXI. W sposób jak opisano w przykładzie IX, lecz stosując α -tiokarbamylomasłan etylu o temperaturze 72°C, krystalizowany z czterochlorku węgla, zamiast α -tiokarbamylopropionianu etylu, otrzymuje się kwas α -[4-(4-bromofenyl)-tiazolilo-2]-masłowy o temperaturze topnienia 65—67°C (rozkład).

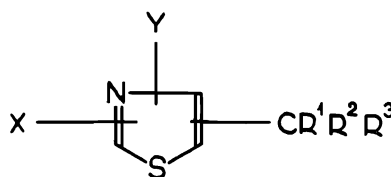
Przykład XXII. 2 części 2-(4-chlorofenyl)-tiazolilo-4-acetamidu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 20 częściami 6 n roztworu kwasu solnego, po czym mieszaninę poreakcyjną ochładza się, alkalizuje stężoną wodą amoniakalną i odsąca. Przesącz zakwasza się kwasem octowym i odsąca, osad przemywa wodą, suszy a następnie krystalizuje z octanu etylu, otrzymując kwas 2-(4-chlorofenyl)-tiazolilo-4-octowy o temperaturze topnienia 156°C.

Zastrzeżenie patentowe

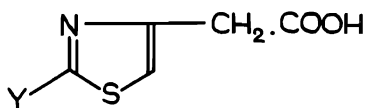
Sposób wytwarzania pochodnych karboksylowych tiazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Y lub grupa $CR^1R^2 \cdot CO_2H$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza rodnik fenyłowy lub fenyloalkilowy, każdy podstawiony jednym lub dwoma atomami chlorowca lub w pozycji para pierścienia fenyłowego grupą nitrową lub trójfluorometylową a R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y lub grupa $CR^1R^2R^3$ jest umiejscowiona w pozycji 2 pierścienia tiazolowego, X, Y, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a R^3 oznacza rodnik cyjanowy, karbamylowy lub grupę wzoru CO_2R^4 , w którym R^4 oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, poddaje się hydrolizie i otrzymany produkt hydrolizy zawierający grupę karboksylową ewentualnie przetwarza się w sól w znany sposób.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3