

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58353

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Kl. 12 p, 4/01

Zgłoszono: 03. III. 1966 (P 113 308)

Pierwszeństwo: 05. III. 1965 dla zastrz.
1—13
09. II. 1966 dla zastrz. 14
Szwajcaria

MKP C 07 d 31/34

Opublikowano: 30. X. 1969

UKD

Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania związków nitrotiazolowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków nitrotiazolowych o ogólnym wzorze 1, w którym T oznacza grupę 5-nitrotiazolilo-2-aminową, a R oznacza grupę aminową. Grupa 5-nitrotiazolilo-2-aminowa T może być podstawiona lub nie podstawiona. Jako podstawniki przy atomie azotu grupy aminowej i/lub w pozycji 4 pierścienia tiazolowego brane są pod uwagę głównie niższe grupy alkilowe, jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, proste lub rozgałęzione w dowolnej pozycji związane grupy butylowe, pentylowe lub heksylowe.

Korzystnie jest, żeby aminowa grupa R była podstawiona jednym lub dwoma podstawnikami, a szczególnie żeby podstawnik R był trzeciorzędową grupą aminową. Jako podstawniki brane są tu pod uwagę zwłaszcza reszty węglowodorowe o charakterze alifatycznym, które mogą być podzielone heteroatomami, jak atom azotu, tlenu lub siarki i/lub podstawione grupami wodorotlenowymi albo atomami chlorowca, na przykład chloru lub bromu.

Przykładami takich podstawników są reszty alkilowe, hydroksyalkilowe, chlorowcoalkilowe, alkenylowe, cykloalkilowe, cykloalkiloalkilowe, cykloalkenyloalkilowe, cykloalkeniloalkilowe lub alkilenowe albo reszty oksa-, aza- lub tiaalkilenowe względnie niższe reszty alkoksyalkilowe. Jako reszty alkilowe nadają się zwłaszcza niższe reszty alkilowe, na przykład wyżej podane, jako

2

reszty alkenylowe — zwłaszcza niższe reszty alkenylowe, jak reszty allylowe lub metallylowe, jako reszty cykloalkilowe — zwłaszcza reszta cyklopentylowa, cykloheksylowa lub cykloheptylowa, jako reszty cykloalkenylowe — szczególnie reszta cyklopentenylowa lub cykloheksenylowa.

Jako reszty aralkilowe należy tu wymienić zwłaszcza niższe reszty fenyloalkilowe, ewentualnie podstawione niższymi grupami alkilowymi, niższymi grupami alkoksylowymi, na przykład resztą metoksylową, lub etoksylową, atomami chlorowca, jak atom chloru czy bromu i/lub grupami trójfluorometylowymi, jak na przykład reszty benzylowe, α -fenyloetylowe lub β -fenyloetylowe. Jako reszty alkilenowe nadają się tu takie, w których łańcuch alkilenowy może być podzielony heteroatomami, jak np. reszty azaalkilenowe, tiaalkilenowe lub oksaalkilenowe, jak reszta butylenowa-(1,4), pentylenowa-(1,5)-, heksylenowa-(1,6), heptylenowa-(2,6), 3-oksapentylenowa-(1,5)- lub 3-azapentylenowa-(1,5)-, 3-fenylo-3-azapentylenowa-(1,5), niższa 3-alkilo-3-azapentylenowa-(1,5), jak 3-metylo- lub 3-etylo-3-azapentylenowa-(1,5), 3-azaheksylenowa-(1,6), 4-metylo-4-azaheptylenowa-(2,6) lub 3-tiapentylenowa-(1,5). Jako niższą resztę alkoksyalkilową należy wymienić zwłaszcza resztę β -metoksyetylową. Jako reszty hydroksyalkilowe lub chlorowcoalkilowe nadają się szczególnie niższe reszty hydroksyalkilowe lub niższe reszty chlorowcoalkilowe, jak

β -hydroksyetylowa, β -chloroetylowa lub γ -bromopropylowa.

Korzystnie jest, gdy grupa aminowa R jest niższą grupą dwualkiloaminową, a zwłaszcza pirolidynową, piperydynową, sześciometylenoiminową, heptametylenoiminową, morfolinową lub tiomorfolinową albo piperazynową, jak grupa N-metylopiperazynewa.

Nowe związki mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza pasożytoobójcze i bakterioobójcze. Są one skuteczne przede wszystkim przeciwko pierwotniakom i robakom i u zakażonych zwierząt, np. myszy, zwalczają skutecznie bakterie gram-dodatnie, a szczególnie gramujemne, np. bakterie *Salmonella typhi* lub bakterie *Coli*, jak *Escherichia coli*. Badania przeprowadzone na chomikach wykazały szczególną skuteczność tych związków przeciwko trichomonadom i amebom, a zwłaszcza przeciwko amebom w wątrobie, zaś badania na myszach i owcach wykazały skuteczność tych związków przy zwalczaniu przywr (Schistosoma).

Związki te zwalczają również pierwotniaki rzędu Sporozoa oraz te, które wywołują zapalenie wątroby. Omawiane związki są też pożyteczne przy zwalczaniu pasożytów i bakterii i mogą być stosowane również jako środki dezynfekcyjne dróg moczowych. Szczególnie nadają się one przy leczeniu schorzeń, wywołanych wspomnianymi czynnikami. Poza tym związki według wynalazku stanowią cenne produkty pośrednie do wytwarzania innych pożytecznych produktów.

Szczególną wartość mają związki o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe reszty alkilowe lub zwłaszcza atomy wodoru, a R_3 oznacza resztę aminową podstawioną jednym lub dwoma niższymi grupami alkilowymi, resztę pirolidynową, a najkorzystniej resztę morfolinową, N-metylopiperazynową lub piperydynową, zwłaszcza N^1 , N^1 -(1,5-pentyl)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid, N^1 , N^1 -(3-oksa-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid i N^1N^1 -(3-metylo-3-aza-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid.

Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym T i R mają wyżej podane znaczenie wytwarza się w ten sposób, że poddaje się reakcji związki o ogólnych wzorach T-X i Y-R, w których T i R mają wyżej podane znaczenia, a jedna z reszt X i Y oznacza wodór, zaś druga oznacza resztę o wzorze 3, w którym X^1 oznacza wolną grupę wodorotlenową lub korzystnie podstawioną grupę hydroksyloową albo zdolną do reakcji, np. zestryfikowaną lub zeteryfikowaną, a zwłaszcza oznacza atom chlorowca, w szczególności chloru lub bromu.

Reakcja przebiega w zwykły sposób, korzystnie w obecności rozpuszczalników i/lub rozcieńczalników, ewentualnie w obecności środków kondensujących, jak środki kondensujące o charakterze zasadowym, w temperaturze obniżonej, pokojowej lub podwyższonej, pod ciśnieniem atmosferycznym lub zwiększonym.

Inny sposób postępowania polega na tym, że nitruje się związek o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a T^1 oznacza nie podstawioną w pozycji 5 grupę tiazolilo-2-amino-

wą. Nitrowanie prowadzi się w sposób stosowany w chemii związków tiazolowych, np. przez traktowanie środkami nitrującymi, np. kwasem azotowym, zwłaszcza stężonym lub dymiącym, ewentualnie w obecności stężonego kwasu siarkowego lub mieszanym bezwodnikiem kwasu azotowego i kwasu karbonowego, np. kwasu octowego.

Inny sposób polega na tym, że w związkach o wzorze 5, w którym T i R mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się grupę tioketonową w ketonową. Ta reakcja następuje w znany sposób, na przykład przez równoczesne traktowanie wodą i środkami odsiarczającymi, takimi jak tlenki lub sole ciężkich metali, na przykład ołowiu, srebra czy rtęci lub przez traktowanie środkami utleniającymi, takimi jak kwas azotowy, zwłaszcza stężony lub dymiący, ewentualnie w obecności stężonego kwasu siarkowego albo korzystnie przez traktowanie żelazicyjankiem potasowym, dwutlenkiem selenu lub nadtlakiem wodoru. Jako produkt wyjściowy można zastosować również związki o wzorze 6, w którym R i T' mają wyżej podane znaczenie, przy czym traktuje się je środkami nitrującymi, wymienionymi uprzednio. W ten sposób otrzymuje się związki o wzorze 5, w których następnie, zgodnie z wynalazkiem przekształca się grupę tioketonową w ketonową.

Związki zawierające również grupy zasadowe otrzymuje się w zależności od sposobu postępowania w postaci wolnej lub w postaci ich soli.

Przez działanie na zasady kwasami można wytwarzać sole dające się stosować w lecznictwie, np. stosując takie kwasy, jak kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, kwas azotowy, nadchlorowy oraz kwasy alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne, karboksylowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, szczawiowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, hydroksymaleinowy, dwuhydroksymaleinowy lub pirogronowy, kwas fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, embonowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwasy toluenosulfonowe, naftalenosulfonowe lub kwas sulfanilowy, metionina, tryptofan, lizyna lub arginina. Z drugiej zaś strony ze związków kwaśnych można z zasadami takimi, jak wodorotlenki metali, wytwarzać sole, np. sole metali, jak metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. Otrzymane sole można przeprowadzać w wolne związki.

Sole związków zawierających grupy zasadowe, można stosować także w celu oczyszczania wolnych związków. Z uwagi na ścisłe powiązanie między związkami w wolnej postaci i w postaci soli, w niniejszym opisie pod pojęciem wolnych związków należy rozumieć także odpowiednie sole tych związków.

Sposób według wynalazku dotyczy również tych przypadków, w których jako produkt wyjściowy stosuje się związek pośredni wytworzony na jakimkolwiek etapie procesu.

W sposobie według wynalazku stosuje się przede wszystkim takie produkty wyjściowe, z których

można otrzymać wyżej wymienione związki. Produkty wyjściowe wytwarza się znanymi metodami, przy czym stosuje się związki o wzorze 6 i 4, w których R i T¹ mają wyżej podane znaczenie. Związki te otrzymuje się znanymi sposobami, np. ze związków o wzorze 7, w którym X₁ i X₂ oznaczają atomy chlorowca lub X₂ oznacza wodór, a X₁ oznacza chlorowec, a T¹ ma wyżej podane znaczenie, poddając je reakcji Kindler'a, to znaczy reakcji z aminą o wzorze RH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a także działaniu siarki i ewentualnie przekształcając grupę tioketonową w grupę ketonową np. jak podano wyżej.

Reakcja przebiega w znany sposób, korzystnie przy ogrzaniu, w obecności lub bez rozpuszczalników, np. alkoholi i ewentualnie wobec nadmiaru odpowiedniej aminy, służącej wówczas równocześnie jako rozpuszczalnik.

Wspomniane związki o wzorze 7 otrzymuje się znanymi sposobami np. przez reakcję nie podstawionych w pozycji 5 2-aminotiazoli z halogenkiem kwasu o wzorze 8, w którym X₁ i X₂ mają wyżej podane znaczenie.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 9, w którym T i X' mają podane wyżej znaczenie, można otrzymywać np. ze związku o wzorze TH, w którym T ma wyżej podane znaczenie, przez poddanie go reakcji ze związkiem o wzorze 10, w którym X' ma wyżej podane znaczenie a X'' oznacza grupę wodorotlenową przekształconą tak, że jest zdolna do reakcji, np. zestrzyfikowaną lub zeteryfikowaną, a zwłaszcza atom chlorowca, w szczególności chloru lub bromu. Reakcja przebiega w zwykły sposób. Wspomniany związek wyjściowy o wzorze 9 może nie być przy tym wydzielany, tylko sposobem według wynalazku bezpośrednio przeprowadzony w oksamid.

Związki o szczególnie korzystnych właściwościach otrzymuje się, jeżeli zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze T — X, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza resztę o wzorze 11, w którym R₁ i R₂ oznaczają niższe reszty alkilowe lub atomy wodoru, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze Y — R, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą resztę mono- lub dwualkiloaminową, resztę pirolidynową, morfolinową, N'-metylopiperazynową lub piperidynową, albo też T oznacza resztę o wzorze 12, a R oznacza resztę β-chloroetyloaminową albo grupę —NH₂.

Nowe związki według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie np. w postaci preparatów farmaceutycznych, w których związki te mogą występować w mieszaninie z organicznymi lub nieorganicznymi nośnikami farmaceutycznymi stałymi lub ciekłymi, odpowiednimi do podawania dojelitowego, pozajelitowego lub miejscowego. Do wytwarzania tych preparatów stosuje się takie substancje które z tymi związkami nie reagują, na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazelina i inne znane nośniki. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, kapsułek, maści, kremów lub roztworów, zawiesin i emulsji. Mogą

one być ewentualnie sterylizowane i/lub zawierac środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, emulgujące, ułatwiające rozpuszczanie, a także sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub substancje buforowe. Mogą one zawierać też inne substancje o właściwościach leczniczych. Preparaty te otrzymuje się sposobami znanymi.

Związki według wynalazku mogą być też stosowane w medycynie weterynaryjnej, np. w jednej z wyżej podanych postaci lub jako środki pokarmowe czy dodatki do pokarmów zwierzęcych. Stosuje się przy tym znane środki rozcieńczające lub środki odżywcze.

Wynalazek jest bliżej opisany w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Do mieszaniny 15 ml stężonego kwasu siarkowego i 9 ml dymiącego kwasu azotowego dodaje się podczas chłodzenia do temperatury 0 — 10°C 3 g N¹, N¹-(1,5-pentyleno)-N²-(2-tiazolilo)-1-tiooksamidu. Następnie miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 20°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się na 150 ml wody lodowej, po czym wydzielony krystaliczny osad, odsącza się. Przez przekrystalizowanie z dużej ilości etanolu otrzymuje się N¹, N¹-(1,5-pentyleno)-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 13, w postaci słabo-żółtawo zabarwionych kryształów o temperaturze topnienia 213—214°C.

N¹, N¹-(1,5-pentyleno)-N²-(2-tiazolilo)-1-tiooksamid stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy otrzymuje się przez kondensację 2-dwuchloroacetyloaminotiazolu z piperidyną i siarką. Produkt ten po przekrystalizowaniu z benzenu topi się w temperaturze 249—250°C.

2-dwuchloroacetyloaminotiazol otrzymuje się przez reakcję roztworu 2-aminotiazolu w benzenie z chlorkiem dwuchloroacetylu. Produkt przekrystalizowany z benzenu ma temperaturę topnienia 183—184°C.

Przykład II. Do 24 ml mieszaniny nitrującej, wytworzonej z 15 ml stężonego kwasu siarkowego i 9 ml dymiącego kwasu azotowego dodaje się podczas chłodzenia do temperatury 0 — 10°C, 3 g N¹, N¹-(3-oksa-1,5-pentyleno)-N²-(2-tiazolilo)-1-tiooksamidu. Następnie roztwór miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 20°C. Produkt reakcji wylewa się do 150 ml wody lodowej, po czym wytrącony krystaliczny osad odsącza się. Przez przekrystalizowanie z dużej ilości etanolu otrzymuje się N¹, N¹-(3-oksa-1,5-pentyleno)-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 14 w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 239°C.

N¹, N¹-(3-oksa-1,5-pentyleno)-N²-(2-tiazolilo)-1-tiooksamid stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy przygotowuje się przez kondensację 2-dwuchloroacetyloaminotiazolu z morfoliną i siarką. Po przekrystalizowaniu z benzenu produkt topi się w temperaturze 260—261°C.

Przykład III. Do 24 ml mieszaniny nitrującej, otrzymanej z 15 ml stężonego kwasu siarkowego i 9 ml dymiącego kwasu azotowego, dodaje się przy chłodzeniu do temperatury 0—10°C 3 g

N^1, N^1 -(3-metylo-3-aza-1,5-pentyleno) - N^2 -(2-tiazolilo)-1-tiooksamidu. Po 15 minutach odstawia się kąpiel chłodzącą i miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, nie przekraczającej 20°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się następnie na 100 ml wody lodowej po czym kwaśny roztwór, przy chłodzeniu mieszaninę lodu i NaCl i mieszaninu nastawia się roztworem 10 n wodorotlenku sodowego na pH = 6. Otrzymany roztwór ekstrahuje się dwukrotnie 300 ml chloroformu, roztwór w chloroformie suszy bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje i przekrystalizowuje z dużej ilości etanolu. Otrzymuje się N^1, N^1 -(3-metylo-3-aza-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 15, w postaci żółtawych kryształów o temperaturze topnienia 260—262°C.

Z produktu tego przez działanie etanolem roztworem kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek, o temperaturze topnienia 280°C z objawami rozkładu.

N^1, N^1 -(3-metylo-3-aza-1,5-pentyleno)- N^2 -(2-tiazolilo)-1-tiooksamid stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy otrzymuje się przez kondensację 2-dwuchloroacetyloaminotiazolu z morfoliną i siarką. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt wykazuje temperaturę topnienia 203—204°C.

Przykład IV. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu w temperaturze 20°C wkrapla się w ciągu 30 minut 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu, rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze pokojowej i następnie wkrapla roztwór 3,7 g butyloaminy w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie ogrzewa się, mieszając, w ciągu godziny do wrzenia i po ochłodzeniu odsącza wydzielony osad, przemywa go wodą i przekrystalizowuje z dużej ilości etanolu. Otrzymuje się N^1 -(n-butylo)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 16, w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 250—251° z objawami rozkładu.

Przykład V. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się 1/2 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu 10 minut wkrapla w temperaturze pokojowej roztwór 6,05 g metylobenzyloaminy w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu, ogrzewa w ciągu godziny do wrzenia i po ochłodzeniu odsącza wytrąconą sól, a roztwór w czterowodorofuranie wlewa do 1,5 ml wody i po zakrzepnięciu odsącza osad. Otrzymany produkt rozpuszcza się w etanolu, oddziela części nierozpuszczalne i poddaje krystalizacji. Otrzymuje się N^1 -metylo- N^1 -benzylo-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 17, w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 168—170°C.

Przykład VI. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 20°C 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu w 100 ml

bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się dalej w ciągu 1/2 godziny w temperaturze pokojowej po czym w ciągu 10 minut wkrapla w temperaturze pokojowej roztwór 6,5 g 2,6-dwumetylotiomorfoliny w 20 ml czterowodorofuranu. Następnie ogrzewa się, mieszając w ciągu godziny do wrzenia i po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 2 litrów wody. Wytrącony osad odsącza się i rozpuszcza go w dużej ilości gorącego etanolu, oddziela części nierozpuszczone i poddaje krystalizacji. Otrzymuje się N^1, N^1 -(3-tia-2,4-dwumetylo-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 18, w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 190—192°C.

Przykład VII. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej wkrapla roztwór 4,75 g morfoliny w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się i ogrzewa w ciągu godziny do wrzenia i po ochłodzeniu odsącza wytrącony produkt i przemywa wodą. Osad ten wygotowuje się z bardzo dużą ilością etanolu, oddziela części nierozpuszczone. Z roztworu etanolowego wykryształizowuje N^1, N^1 -(3-oksa-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid w postaci żółtawych kryształów o temperaturze topnienia 239—240°C. Związek ten jest identyczny z opisanym w przykładzie II.

Przykład VIII. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze 20°C 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 1/2 godziny i w ciągu 10 minut wkrapla w temperaturze pokojowej roztwór 8,1 g N-fenilo-piperazyiny w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się i ogrzewa w ciągu godziny do wrzenia, po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad i przemywa wodą. Otrzymany produkt, po oddzieleniu części nierozpuszczalnych, z bardzo dużej ilości etanolu wykryształizowuje N^1, N^1 -(3-fenilo-3-aza-1,5-pentyleno)- N^2 -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 19, w postaci brązowawych kryształów o temperaturze topnienia 250—251°C, przy objawach rozkładu.

Przykład IX. Do roztworu 6,35 g chlorku oksalilu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze 16°C 7,25 g 5-nitro-2-aminotiazolu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu, po czym miesza się dalej w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i następnie w ciągu 10 minut wkrapla roztwór 4 g bezwodnej β -chloroetyloaminy w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu, otrzymany bezpośrednio przed tym z chlorowodoroku. Ogrzewa się w ciągu godziny stopniowo do wrzenia i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2

godziny. Odsącza się w celu usunięcia powstałego zmętnienia i klarowny przesącz chłodzi do temperatury 0°C, przy czym wytrąca się N¹-(β-chloroetylo)-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 20. Po przekrystalizowaniu z dużej ilości alkoholu związek ten topi się w temperaturze 257—258°C z objawami rozkładu.

Przykład X. Tabletki, zawierające 500 mg N¹,N¹-(3-oksa-1,5-pentyleno)-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid, przyrządza się z następujących składników:

Na 1 tabletkę	
N ¹ ,N ¹ -(3-aksa-1,5-pentyleno)-N ² -(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid	500,0 mg
krochmal pszeniczny	40,0 mg
koloidalna krzemionka o shydrolizowany krochmal	30,0 mg
krochmal maranta	30,0 mg
stearynian magnezu	6,0 mg
talk	19,0 mg
	625,0 mg

Połowę krochmalu pszenicznego rozgotowuje się na łaźni wodnej z czterokrotną ilością wody. Z resztą krochmalu miesza się N¹,N¹-(3-oksa-1,5-pentyleno)-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid i ugniata z rozgotowanym krochmalem oraz taką ilością wody, żeby otrzymać plastyczną masę. Do tej masy dodaje się porcjami koloidalną krzemionkę ze shydrolizowanym krochmalem i ugniata. Plastyczną masę przeciska się przez sito o otworach 4—5 mm i suszy w temperaturze 45°C. Wyszuszony materiał przepuszcza się przez sito o otworach 0,8—1,4 mm i dodaje resztę składników. Po ponownym dokładnym wymieszaniu formuje się w znany sposób tabletki o średnicy 11,5 mm i ciężarze 625 mg.

Przykład XI. Do roztworu 12,7 chlorku oksalilu w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 20—22° w ciągu 30 minut 14,5 g 5-nitro-2-aminotiazolu, rozpuszczonego w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze otoczenia, po czym w temperaturze 15—25° wprowadza się do roztworu gazowy amoniak, aż do osiągnięcia wartości pH = 6. Następnie ogrzewa się stopniowo do temperatury wrzenia i odsącza na gorąco wytrącony produkt uboczny. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 70 ml i pozostawia do krystalizacji. Wykrystalizowany produkt przesącza się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dużej ilości acetonu. Otrzymuje się (N-(5-nitro-2-tiazolo)-oksamid o wzorze 22 w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 270°C (z rozkładem).

Przykład XII. Do roztworu 12,7 g chlorku oksalilu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 15—17°C 14,5 g 5-nitro-2-aminotiazolu rozpuszczonego w 200 ml. Następnie miesza się w ciągu pół godziny w tej samej temperaturze, po czym wkrapla w temperaturze otoczenia roztwór 13,5 g dwumetyloaminy

w 100 ml czterowodorofuranu. Następnie miesza się przez dalsze pół godziny, po czym ogrzewa powoli do wrzenia w ciągu pół godziny. Po ochłodzeniu wytrącony produkt przesącza się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dużej ilości acetonu. Otrzymuje się N¹,N¹-dwumetylo-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 23 w postaci jasnożółtych kryształów o temperaturze topnienia 222—224°C.

Przykład XIII. Do roztworu 12,7 g chlorku oksalilu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w temperaturze 15—17°C wkrapla się 14,5 g 5-nitro-2-aminotiazolu rozpuszczonego w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Miesza się dalej w ciągu pół godziny w tej samej temperaturze, po czym wkrapla w temperaturze otoczenia roztwór 9,3 g metyloaminy w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie miesza się dalej w temperaturze otoczenia, po czym ogrzewa powoli do temperatury wrzenia i ogrzewa dalej utrzymując temperaturę wrzenia. Po ochłodzeniu wytrącony produkt przesącza się na filtrze próżniowym, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dużej ilości etanolu. Otrzymuje się N¹-metylo-N²-(5-nitro-2-tiazolilo)-oksamid o wzorze 24 w postaci jasnożółtych kryształów, o temperaturze topnienia 275°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

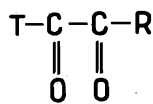
1. Sposób wytwarzania związków nitrotiazolowych o ogólnym wzorze 1, w którym T oznacza grupę 5-nitrotiazolilo-2-aminową, a R oznacza grupę aminową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze T—X poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze Y—R, przy czym we wzorach tych T i R mają wyżej podane znaczenie, a jeden z podstawników X i Y oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi oznacza resztę o ogólnym wzorze 3, w którym X' oznacza grupę wodorotlenową wolną lub podstawioną, ale zdolną do reakcji, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a T' oznacza grupę tiazolilo-2-aminową nie podstawioną w pozycji 5, poddaje się nitrowaniu, albo też w związkach o ogólnym wzorze 6, w którym R i T' mają wyżej podane znaczenie, po ich uprzednim znitrowaniu, lub w związkach o ogólnym wzorze 5, w którym T i R mają wyżej podane znaczenie; grupę tioketonową przekształca się w grupę ketonową, po czym otrzymane związki, mające grupy zasadowe lub kwasowe, przeprowadza się ewentualnie w sole lub związki otrzymane w postaci soli przeprowadza się w wolne związki.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek zawierający resztę o wzorze 3, w którym X' oznacza grupę wodorotlenową zesteryfikowaną lub zeteryfikowaną, ale zdolną do reakcji.

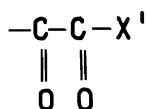
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**,

że jako produkt wyjściowy stosuje się związek, w którym podstawiona, zdolna do reakcji grupa wodorotlenowa jest wymieniona na atom chlorowca, korzystnie chloru.

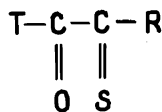
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 4 lub 6, w których T' i R mają wyżej podane znaczenie, nitruje się za pomocą kwasu azotowego. 5
5. Sposób według zastrz. 1 i 4, **znamienny tym**, że proces nitrowania prowadzi się za pomocą stężonego lub dymiącego kwasu azotowego, w obecności stężonego kwasu siarkowego. 10
6. Sposób według zastrz. 1 i 4, **znamienny tym**, że nitruje się za pomocą mieszanego bezwodnika kwasu azotowego i kwasu karbonowego. 15
7. Sposób według zastrz. 1 i 6, **znamienny tym**, że nitruje się za pomocą mieszanego bezwodnika kwasu azotowego i kwasu octowego.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przemianę grupy tioketonowej w ketonową prowadzi się przez działanie wodą i środkiem odsiarczającym na związek o ogólnym wzorze 5, w którym T i R mają wyżej podane znaczenie. 20
9. Sposób według zastrz. 1 i 8, **znamienny tym**, że przemianę grupy tioketonowej w ketonową prowadzi się za pomocą środka odsiarczającego w postaci tlenków lub soli metali ciężkich, zwłaszcza ołowiu, srebra lub rtęci. 25
10. Sposób według zastrz. 1 i 8, **znamienny tym**, że przemianę grupy tioketonowej w ketonową prowadzi się za pomocą środków utleniających. 30
11. Sposób według zastrz. 1, 8 i 10, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się 35



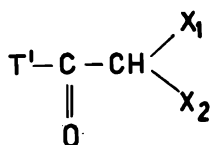
Wzór 1



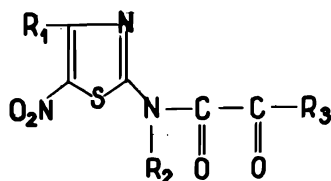
Wzór 3



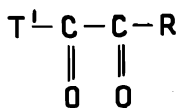
Wzór 5



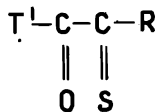
Wzór 7



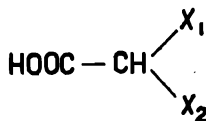
Wzór 2



Wzór 4



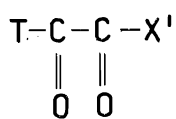
Wzór 6



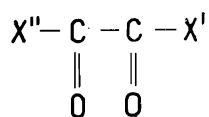
Wzór 8

kwas azotowy, żelazicyjanek potasowy, dwutlenek selenu lub nadutlenek wodoru.

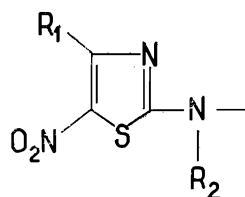
12. Sposób według zastrz. 1—11, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym T—X, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza resztę o wzorze 11, w którym R₁ i R₂ oznaczają reszty alkilowe lub atomy wodoru, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Y—R, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą resztę mono- lub dwualkiloaminową, resztę pirolidynową, morfolinową, N'-metylopiperazynową lub piperidynową.
13. Sposób według zastrz. 1—11, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym T—X, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza resztę o wzorze 12, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym Y—R, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza resztę morfolinową, piperidynową lub N'-metylopiperazynową.
14. Sposób według zastrz. 1—11, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym T—X, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza resztę o wzorze 12, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym Y—R, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę β-chloroetyloaminową.
15. Sposób według zastrz. 1—11, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym T—X, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza resztę o wzorze 12, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze Y—R, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę —NH₂.



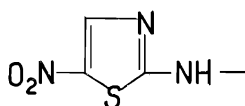
Wzór 9



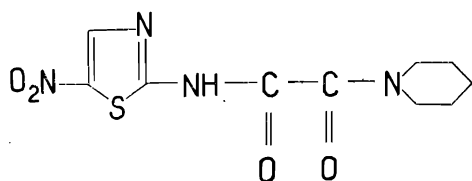
Wzór 10



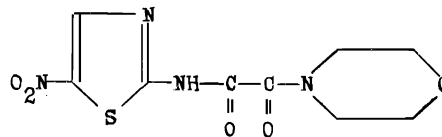
Wzór 11



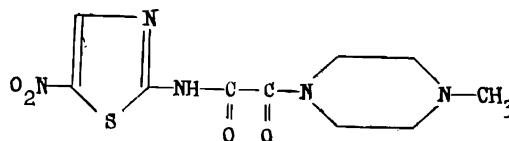
Wzór 12



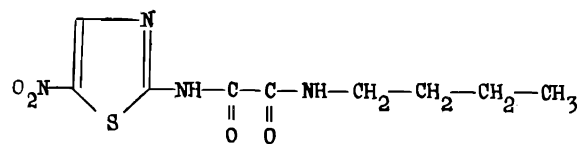
Wzór 13



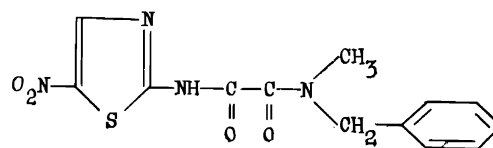
WZOR 14



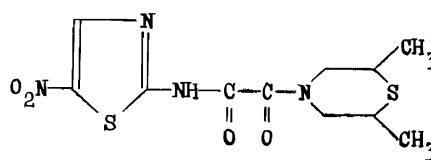
WZOR 15



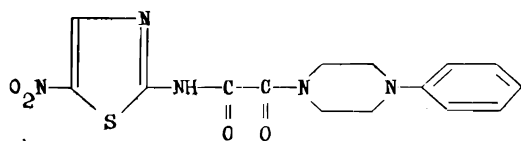
WZOR 16



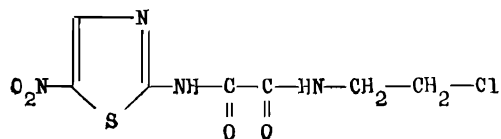
WZOR 17



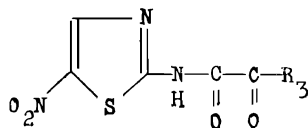
WZOR 18



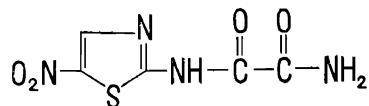
wzór 19



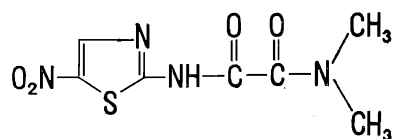
wzór 20



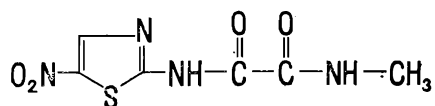
wzór 21



wzór 22



wzór 23



wzór 24