



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 68819

C (45) Patentti myönnetty 11.11.1985
Patent beviljat

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 277/34

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	783995
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	27.12.78
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	27.12.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	30.06.79
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.12.77

24.11.78 Ranska-Frankrike(FR) 7739559, 7833244

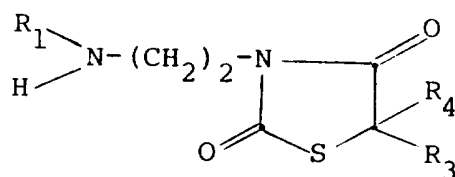
(71) Synthélabo, 1, Avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Ranska-Frankrike(FR)

(72) Dennis Claude Bigg, Marsillargues, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä tiatsolidiini-2,4-dionien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia konvulsion ja depression vastaisina aineina - Förfarande för framställning av tiazolidin-2,4-dioner, vilka är användbara såsom anti-konvulsiva och antidepressiva ämnen

Keksinnön kohteena on menetelmä tiatsolidiini-2,4-dionien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia konvulsion ja depression vastaisina aineina ja joiden kaava on (I)



(I)

jossa R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai bentsyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu metyyli- tai metoksiryhmällä tai halogeeniatomilla, R_3 tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyli- tai alkoksiryhmällä, CF_3 -ryhmällä tai CF_3S -ryhmällä, tai naftyyli-ryhmää, ja R_4 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä, rasemaatteina tai optisesti aktiivisina isomeereinä, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

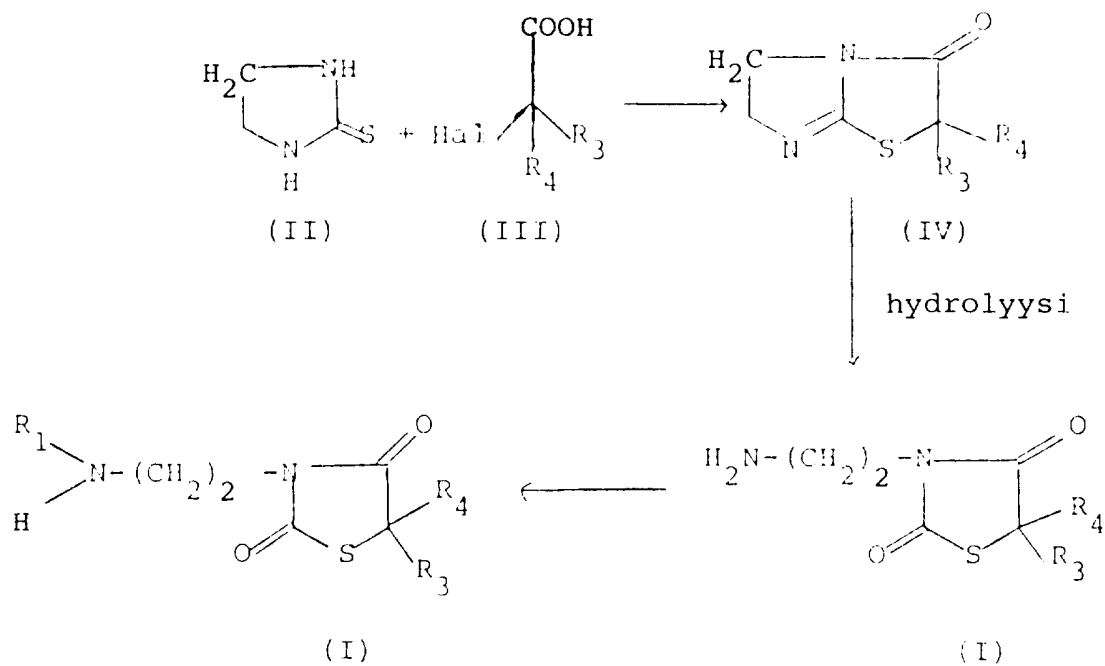
Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on asymmetrinen hiili ja niistä voi siis muodostua kaksi optisesti aktiivista isomeeriä.

Nämä isomeerit voidaan erottaa toisistaan kaikin sopivin keinoin, tai niitä voidaan valmistaa stereospesifisen synteesin avulla, ja ne kuuluvat myös keksintöön.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 tarkoittaa vetyatomia.

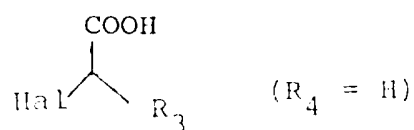
Alkyylit ja alkoksi ovat edullisimmin metyyli ja metoksi.

Keksinnön mukaan valmistetaan yhdisteitä seuraavan reaktiokaavan mukaan:

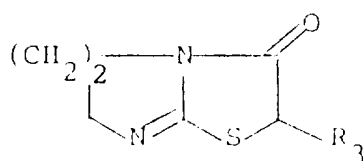


Yhdisteiden II ja III kondensaatio suoritetaan edullisimmin hapossa lämpötilassa 60 - 80°C.

Kun R_4 on H, käsittää keksinnön mukainen valmistusmenetelmä sen, että kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen III' kanssa.



ja sen jälkeen suoritetaan saadussa yhdisteessä IV'



erilaisia muutoksia, jotka johtavat erilaisiin yhdisteisiin I:
kts. seuraavaa reaktiokaavaa:

1. hydrolyysi johtaa yhdisteeseen I, jossa $R_1 = R_4 = H$,
joka voidaan alkyloida yhdisteeksi I, jossa R_1 voi merkitä
muuta kuin vetyä,

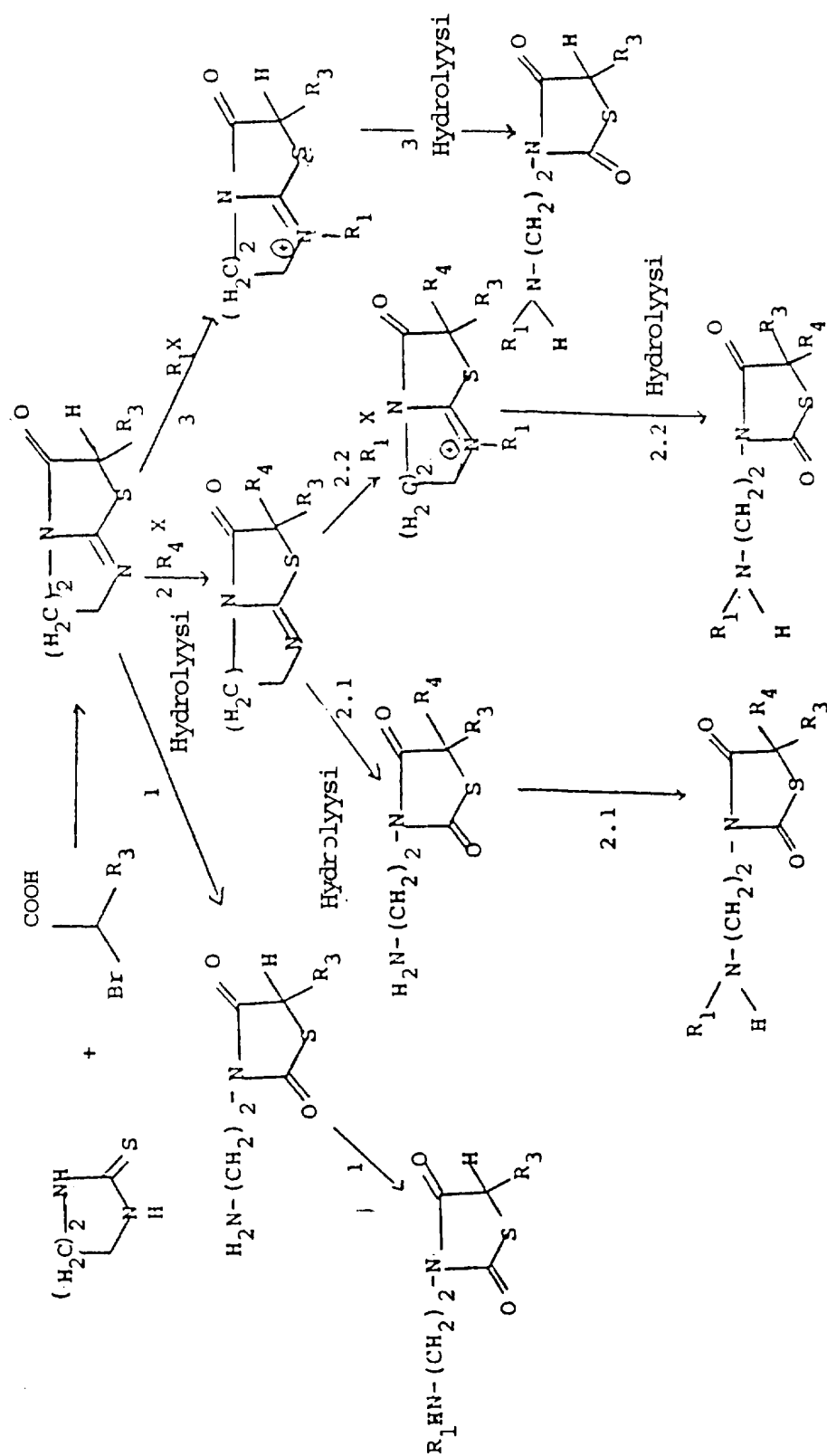
2.1. substituoidaan R_4 :llä imidatso- $\langle 2,1-b \rangle$ -tiatsoli-
renkaan asema 2, sen jälkeen hydrolysoidaan, jolloin päästään
yhdisteeseen I, jossa $R_1 = H$,

2.2 substituoidaan R_4 :llä imidatso- $\langle 2,1-b \rangle$ -tiatsoli-renkaan
asema 2, substituoidaan tyypessä R_1 :llä ja hydrolysoidaan,
jolloin päästään yhdisteeseen I,

3. substituoidaan tyypessä R_1 :llä, sen jälkeen hydrolysoidaan,
jolloin saadaan yhdiste I, jossa $R_4 = H$.

Lähtöaineet III' ovat tunnettuja.

Väliaineet IV ovat uusia, paitsi ne, joissa R_4 on H
ja R_3 on C_6H_5 , 2-Cl- C_6H_4 , 2,4-di-Cl- C_6H_3 ja 3,4-di-Cl- C_6H_3 .

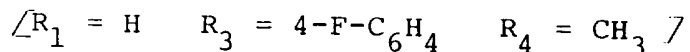


Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä

Analyysit ja IR sekä NMR spektrit vahvistavat yhdisteiden rakenteen.

Esimerkki 1

3-(2-aminoetyyli)-5-metyyli-5-(4-fluorifenyyli)-tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi



1.1 2-p-fluorifenyyli-2-metyyli-5,6-dihydroimidatso[2,1-b]tiatsol[2H]3-onihydrobromidi

1 litran vetoiseen kolviin pannaan 18,9 g (0,185 mol) etyleenitioureaa ja 45,8 g (0,185 mol) α -bromi- α -metyyli-p-fluori-fenyyli-etikkahappoa 110 cm³:ssä etikkahappoa.

Kuumennetaan 65-75°C:ssa 4 h:n ajan, kunnes saadaan kirkas liuos. Annetaan jäähtyä ja konsentroidaan. Saadaan oranssin väristä öljyä, joka liuotetaan asetoniin. Saadaan kiinteää ainetta, joka suodatetaan, pestään asetonilla, huuhdotaan ja kuivataan.

Uudelleenkiteytettynä etanolista saadaan valkeita kiteitä.
Sp. = 227-229°C.

1.2 3-(2-aminoetyyli)-5-metyyli-5-(4-fluorifenyyli)-tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi.

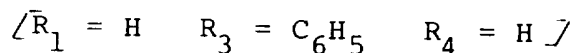
250 ml:n kolviin pannaan 9,6 g edellä saatua hydrobromidia, 40 ml vettä ja 4 ml kons. bromivetyhappoa.

Kuumennetaan pystyjäähdytysolosuhteissa 6 h. Saadaan kirkasta, hyvin vaalean keltaista liuosta. Vesi haihdutetaan tyhjössä ja saadaan valkeita kiteitä.

Sp. 227-228,5°C.

Esimerkki 2

3-fenyyli-5-tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi



1. 2-fenyyli-5,6-dihydroimidatso[2,1-b]-tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi

250 ml:n kolviin pannaan 10 g (0,098 mol) etyleenitioureaa ja 21,05 g (0,098 mol) α -bromi-fenyylietikkahappoa 50 cm³:ssä etikkahappoa.

Kuumennetaan 65-75°C:ssa 4 h ajan. Annetaan jäähtyä. Suodatetaan ja sakka kuivataan, uudelleenkiteytetään sitten metanolista. Saatu sakka sulaa 245-247°C:ssa hajoten.

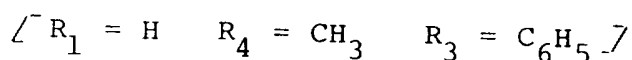
2. 3-(2-aminoetyyli)-5-fenyylitiatsolidiini-2,4-dioni-hydrobromidi

100 cm³:n kolviin pannaan 15 g edellä valmistettua hydrobromidia, 20 cm³ vettä ja 4 cm³ kons. bromivetyhappoa, Kuumennetaan pystyjäähdyttäjän kanssa 4 h, jonka jälkeen vesi haihdutetaan vähennetyssä paineessa. Saadaan valkeaa kiinteää ainetta, joka pestään ja kiteytetään uudelleen etanolista.

Sp. 220-222°C.

Esimerkki 3

3-(2-aminoetyyli)-5-metyyli-5-fenyylitiatsolidiini-2,4-dioni-hydrokloridi



4.1 2-fenyyl-2-metyyli-5,6-dihydroimidatso-/2,1-b/-tiatsoli/2H/-3-oni

Kohdassa 2.1 vapaan emäksen muodossa saadun yhdisteen (32,7 g, 0,15 mol) liuos kuivassa DMF:ssä (400 ml) lisätään natriumhydridin päälle, joka on esipesty pentaanilla, jäähdytetään koko ajan jäähähteessä. Lisääminen suoritetaan 30 min. kuluessa typpi-atmosfäärissä. Suspensiota sekoitetaan 1 h ympäristön lämpötilassa, jäähdytetään jäähähteessä ja lisätään metyylijodidia (21,3 g 0,15 mol) pisara pisaralta 5 min kuluessa.

Reaktioseosta sekoitetaan 3 h ja kirkkaan punainen liuos kaadetaan sitten veteen. Uutetaan etyyliasetaatilla kunnes uutteen ovat värittömiä, pestään vedellä ja kuivataan MgSO₄:n avulla. Suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan keltaista sakkaa. Kiteytetään uudelleen isopropyylieetteri/etyyliasetatti-seoksesta, jolloin aine sulaa 102-103,5°C:ssa.

4.2 3-(2-aminoetyyli)-5-metyyli-5-fenyyl-5-tiatsolidiini-2,4-dionihydrokloridi

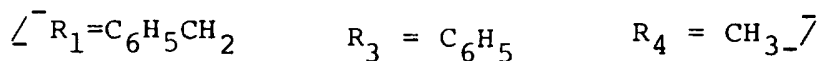
Tehdään happamaksi pH-arvoon 1-2 saakka edellä saadun vapaan emäksen suspensio (kts. 4.1) (9,2 g, 0,04 mol) 80 ml:ssa vettä käyttäen 2 N-kloorivetyhappoa.

Kuumennetaan väritöntä liuosta pystyjäähdyttäjän kanssa 6 h. Reaktioliuos konsentroidaan vähennetyssä paineessa. Saadaan valkeata sakkaa, joka kiteytetään uudelleen etanolista.

Sp. 223-224,5°C.

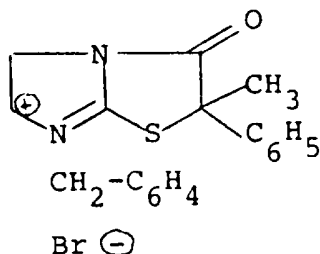
Esimerkki 4

3-(2-bentsyyliaminoetyyli)-5-metyyli-5-fenyylitiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi



Lisätään bentsyylibromidia (5,13 g, 0,013 mol) liuokseen, jossa on kohdassa 4.1 saatua yhdistettä (6,96 g, 0,03 mol) ja EtOAc (250 ml).

Kuumennetaan seosta pystyjäähdyttäjän kanssa 5 d ja suodataan sakka A, jonka kaava on

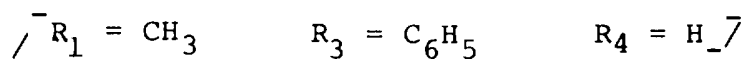


Yhdistettä A voidaan saada edullisesti kuumentamalla suodosta 5 d 0,03 mol kanssa bentsyylibromidia.

Yhdiste A (9,3 g) liuotetaan seokseen etanoli/vesi (25/25 ml) ja kuumennetaan pystyjäähdyttäjän kanssa 4 h. Jäähdytetään kirkkaan punainen liuos, käsitellään hiilen kanssa ja haihdutetaan. Valkea sakka saadaan hiertämällä ja kiteytetään uudelleen seoksesta etanoli/petrolieetteri, sen jälkeen seoksesta isopropanoli/etanoli. Sp. 169-170,5°C.

Esimerkki 5

3-(2-metyyliaminoetyyli)-5-fenyylitiatsolidiini-2,4-dionihydrokloridi



Lisätään dimetyylisulfaattia (6,3 g, 0,05 mol) suspensioon, jossa on kohdassa 2.1 saatua yhdistettä (10,9 g, 0,05 mol) etyyliasetaatissa (250 ml) ja kuumennetaan seosta pystyjäähdyttäjän kanssa.

Reaktioseos jäädytetään 6 h jälkeen ja suodatetaan se. Metyyllisulfaatti sulaa 161-4°C:ssa.

Kiteinen valkea aine liuotetaan veteen (50 ml) ja kuumentaan sitä pystyjäädyttäjän kanssa 6 h. Kirkkaan keltaisen liuoksen pH säädetään arvoon 2-3 ja uutetaan kloroformin kanssa. MgSO:n kanssa kuivatut uutteen haihdutetaan ja liuotetaan öljy asetoniin. Se muutetaan kloorihydraatiksi.

Kiteytetään uudelleen isopropanolista, sen jälkeen seoksesta etanoli/petrolieetteri, jolloin saadaan valkeita kiteitä. Sp. 226,5 - 228,5°C.

Esimerkki 6

3-(2-aminoetyyli)-5-(naftyyli-1)-tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi

1.1 2-(naftyyli-1)-5,6-dihydroimidatso- $\langle 2,1-b \rangle$ tiatsoli- $\langle 2H \rangle$ -3-onihydrobromidi

1 litran vetoiseen kolviin pannaan 42,4 g (0,415 mol) etyleenitioureaa ja 110 g (0,415 mol) α -bromi-(naftyyli-1)etikkahappoa.

Kuumennetaan 65-75°C:ssa 4 h ajan. Saatu sakka suodatetaan ja kiteytetään uudelleen seoksesta metanoli/vesi.

Sp. 304 - 306°C.

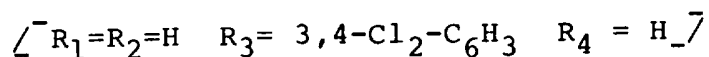
1.2 3-(2-aminoetyyli)-5-(naftyyli-1)tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi

250 ml:n kolviin pannaan 12 g kohdassa 1.1 saatua bromihydraattia, 80 ml vettä ja 8 ml HBr. Kuumennetaan pystyjäädyttäjän olosuhteissa 6 h. Konsentroidaan tyhjiössä saatu liuos. Kiteytetään saatu sakka uudelleen isopropyylialkoholista.

Sp. 142 - 144°C.

Esimerkki 7

3-(2-aminoetyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi



1.1 2-(3,4-dikloorifenyyli)-5,6-dihydroimidatso- $\langle 2,1-b \rangle$ -tiatsoli- $\langle 2H \rangle$ -3-onihydrobromidi

250 cm³:n kolviin pannaan 2,0 g (0,02 mol) etyleenitioureaa ja 6,5 g (0,023 mol) α -bromi-3,4-dikloorifenyylietikkahappoa 15 cm³:ssä etikkahappoa. Kuumennetaan 65-75°C:ssa 4 h ajan. Liuos tulee kirkkaaksi 1/2 h kuluttua, sen jälkeen saostuu massaksi. Otetaan talteen sakka, joka huuhdellaan asetonilla. Sp. 265-267°C (haj.).

1.2 3-(2-aminoettyyli)-5-(3,4-dikloorifenyyli)tiatsolidiini-2,4-dionihydrobromidi

250 cm³:n kolviin pannaan 6,2 g (0,0168 mol) hydrobromidia, 60 cm³ vettä ja 3 cm³ kons. bromivetyhappoa. Pidetään pystyjäähdyttäjän lämpötilassa 6 h, kunnes saadaan väritöntä kirkasta liuosta. Konsentroidaan tyhjössä 90°C. Saadaan valkea sakka. Se huuhdellaan kuumana etyyliasetaatilla ja suodatetaan. Saatu valkea sakka uudelleenkiteytetään seoksesta asetoni/etanoli (2/1), sen jälkeen toinen kerta etanolista. Sp. 226-228°C.

Seuraavaan taulukkoon I on koottu keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu esimerkin vuoksi.

Taulukko I

Yhdiste n:o	R ₁	R ₃	R ₄	Suola	Sp. °C
1	H	C ₆ H ₅	H	HBr	220-222
2	H	C ₆ H ₅	H	HBr	194-195,5
3	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	(CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O	149-150
4	H	C ₆ H ₅	CH ₃	HCl	223-224,5
5	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	205-206,5
6	H	4-ClC ₆ H ₄	H	HBr	184-185,5
7	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	HBr	176-177,5
8	H	4-ClC ₆ H ₄	H	HBr	183-5
9	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	HBr	217-218,5
10	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	H	(CO ₂ H) ₂	227-228
11	CH ₃	C ₆ H ₅	H	HCl	226,5-228,5
12	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	HCl	162-163,5

Taulukko I (jatkoa)

Yhdiste n:o	R ₁	R ₃	R ₄	Suola	Sp. °C
13	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	HBr	169-170,5
14	H	4-FC ₆ H ₄	H	HBr	200-201,5
15	H	4-BrC ₆ H ₄	H	HBr	213-214,5
16	H	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	HCl	204-5
17	H	4-ClC ₆ H ₄	C ₃ H ₅	HCl	248,5-250
18	H	4-ClC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	HCl	250-2
19	H	4-ClC ₆ H ₄	H ₂ C=CHCH ₂	HCl	228-9
20	H	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	HBr	227-228,5
21	H	1-naftyyli	H	HBr	142-4
22	H	2-ClC ₆ H ₄	H	HBr	226-227,5
23	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	HCl 1/2H ₂ O	190-192,5
24	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	HCl	185-186,5
25	H	3-MeOC ₆ H ₄	H	HCl	218,5-220

Taulukko I (jatkoa)

Yhdiste n:o	R ₁	R ₃	R ₄	Suola	Sp. °C
26	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	HCl	202-203,5
27	H	C ₆ H ₅	iso C ₃ H ₇	HCl 1/2H ₂ O	144-145-5
28	H	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	HCl	217-218,5
29	H	1-naftyyyli	CH ₃	HCl 1/2H ₂ O	167,5-169
30	C ₆ H ₅ CH ₂	1-naftyyyli	H	HBr 1/4H ₂ O	190-1
31	H	3-Cl-C ₆ H ₄	H	HBr	189-190,5
32	C ₆ H ₅ CH ₂	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	HBr	136-8
33	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr	216,5-218
34	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr	226-8
35	H	3-CF ₃ S-C ₆ H ₄	H	HBr	162-3,5

Taulukko I (loppu)

Yhdiste n:o	R ₁	R ₃	R ₄	Suola	Sp. °C
36	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	HBr	145,5-147
37	H	4-F,3-CF ₃ -C ₆ H ₃	H	HBr	122-4
38	CH ₃	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HCl	249-251
39	CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	181-3
40	H	2-Br-4,5-di CH ₃ O-C ₆ H ₂	H	HCl	216-8
41	C ₂ H ₅	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	147,5-9

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat joutuneet farmakologisiin kokeisiin, joista on käynyt ilmi niiden kouristuksia estävä (antikongvulsiivinen) vaikutus ja joillakin niistä depressioita ehkäisevä (antidepressiivinen) vaikutus.

Akuutti toksisuus on määrätty hiirillä intraperitoneaalisesti. Se vaihtelee välillä 200-1000 mg/kg.

Antikongvulsiivinen vaikutus on määrätty bikukulliinin avulla aikaansaattujen kouristusten suhteen antagonistisella testillä (Perez de la Mora, M. (1973) ja Tapia R. Biochem. Pharmacol. 22, 2635-2639).

Tutkittavia aineita ruiskutettiin intraperitoneaalisesti 30 min. ennen bikukulliinin antamista (0,9 mg/kg i.v.). Koska tämän testin kriteerio oli letaalisuus, merkittiin kunkin ryhmän kuolleisuusprosentit 2 h bikukulliinin antamisen jälkeen (vertailuryhmä: 100 %:n kuolleisuus).

Jokaisen aineen 50-%:sesti vaikuttava annos (AD_{50} eli annos, joka suojelee 50 % eläimistä bikukulliinin kuolettavalta vaikutukselta) määrätään graafisesti.

Keksinnön mukaisten aineiden AD_{50} vaihtelee välillä 20-60 mg/kg i.p. annettuna.

Antidepressiivinen vaikutus on määrätty reserpiinin avulla aikaansaadun silmäluomen laskeuman antagonismitestin avulla (Gouret C. et al., J. Pharmacol. (Pariisi) 8, 33-350 (1977)).

Hiiret (koiraita, CD 1 Charles River, Ranska, 18-22 g) saavat simultaanisesti tutkittavia aineita tai liuotinta (intraper.) ja reserpiiniä (4 mg/kg (s.c.)).

60 min. kuluttua arvioidaan silmäluomien laskeuma käyttäen arvosteluasteikkoa (0-4) jokaisella hiirellä.

Jokaisella annoksella lasketaan keskiarvo ja variaatioprosentti kontrolliryhmään nähden.

Jokaiselle tuotteelle määrätään graafisesti AD_{50} eli annos, joka pienentää 50 % laskeuman keskiarvoa suhteessa kontrollieläimiin.

Keksinnön mukaisten aineiden AD vaihtelee 1,5 - 10 mg/kg välillä. Testien tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä antikongvulsiivisia aineita, joilla voidaan hoitaa eri tyyppisiä epilepsioita ja antidepressiivisiä aineita, joilla voidaan hoitaa depressioita.

Keksinnön mukaiset aineet voivat olla kaikissa sopivissa muodoissa annettaessa oraalisesti, parenteraalisesti, endorektaalisesti, kuten esimerkiksi tabletteina, rakeina, hyytelöinä, juotavina tai ruiskutettavina liuoksina jne., kaikkien sopivien apuaineiden kanssa valmistettuina.

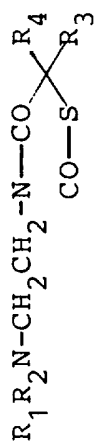
Päivittäinen annos voi olla 200 - 1500 mg/kg antikonvulsiiveille ja 5 - 200 mg antidepressiiveille.

Terapeuttiset vertailukokeet

Konvulsoiden vastainen vaikutus titkittiin kokeella, joka on esitetty julkaisussa M. Perez de la Mora et R. Tapia: Biochem. Pharmacol. 22, 2p. 635-639 (1973); määritettiin tutkittavan aineen antama suoja bikukulliinin tappavaa vaikutusta vastaan. Depression vastainen vaikutus titkittiin kokeella, joka on esitetty julkaisussa C. Gouret et al., J. Pharmacol. (Paris) 8, p. 333-350 (1977); koe-eläimille aiheutettiin ptoosi reserpiinillä.

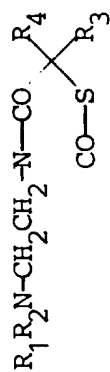
Tutkittiin useita edellä taulukossa I esitettyjä uusia yhdisteitä ja vertailuyhdisteenä käytettiin JA-patenttijulkaisusta 37-2620 tunnettua yhdistettä 3-(2-dimetyyliaminoetyyli)-5-fenyyli-tiatsolidiin-2,4-dionihydrokloridia. Tulokset on esitetty taulukossa II. Taulukoista huomataan, että tunnettu yhdiste on tehoton konvulsion vastaisena aineena, ts. DE_{50} on >100 mg/kg; tunnetulta yhdisteeltä puuttuu myös depression vastainen vaikutus, ts. DE_{50} on >10 mg/kg.

Taulukko II



Yhdiste n:o taulukosta I	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toksisuus LD 50 (mg/kg i.p.)	Konvulsoiden vastainen vaikutus ED 50:mg/kg i.p.	Depression vastainen vaikutus ED 50:mg/kg i.p.
JA-patentti- julk. 37-2620 tunnettu yhdiste	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	300-500	>100	>10
4	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	220	25	
6	H	H	4-ClC ₆ H ₄	H	320	40	5
7	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	110		6,5
12	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	200	50	
13	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅	CH ₃	150	33	
14	H	H	4-FC ₆ H ₄	H	400	50	6
15	H	H	4-BrC ₆ H ₄	H	300		4
16	H	H	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	150		1
17	H	H	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	275		
20	H	H	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	475		
21	H	H	α-naphthyl	H	120	15	7
22	H	H	2-ClC ₆ H ₄	H	200	50	
24	H	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	560	15	
25	H	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	360	50	
29	H	H	α-naphthyl	CH ₃	78		6

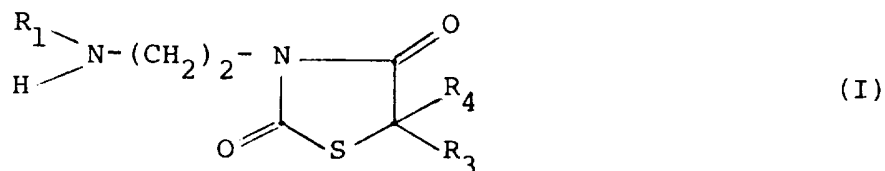
Taulukko II (jatko)



Yhdiste n:o taulukosta I	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toksisuus LD 50 (mg/kg i.p.)	Konvulsioiden vastainen vaikutus ED 50:mg/kg i.p.	Depression vastainen vaikutus ED 50:mg/kg i.p.
JA-patentti- julk. 37-2620 tunnettu yhdiste	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	300-500	>100	>10
30	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-naphthyl	H	>1000	20	
31	H	H	3-Cl-C ₆ H ₄	H	290		5
32	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	340	55	6
34	H	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	460	40	1,5
35	H	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	200	50	
36	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	H	3-MeO-C ₆ H ₄	H	370	70	
37	H	H	3-CF ₃ , 4-F-C ₆ H ₃	H			
38	CH ₃	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	300	40	3
39	CH ₃	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	350	30	
40	H	H	2-Br, 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	H	500	50	
41	C ₂ H ₅	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	300	50	

Patenttivaatimus

Menetelmä tiatsolidiini-2,4-dionien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia konvulsioiden ja depression vastaisina aineina ja joiden kaava on (I)



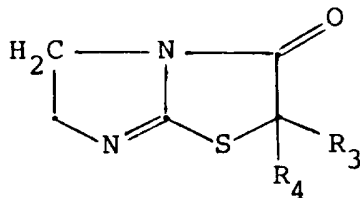
jossa R_1 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai bentsyyli- tai bentsyyliryhmä, joka voi olla substituoitu metyyli- tai metoksiryhmällä tai halogeeniatomilla, R_3 tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, CF_3 -ryhmällä tai CF_3S -ryhmällä, tai naftyyli-ryhmää, ja R_4 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä tai bentsyyliryhmä, rasemaatteina tai optisesti aktiivisina isomeereinä, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on (II)



saatetaan reagoimaan bromia sisältävän hapon kanssa, jonka kaava on (III)



jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen näin saatu yhdiste, jonka kaava on (IV)

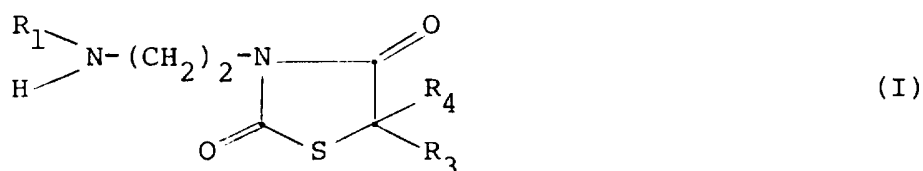


(IV)

jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrolysoidaan, ja että kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on vetyatomi, haluttaessa alkyloidaan, ja että saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av tiazolidin-2,4-dioner, vilka är användbara såsom antikonvulsiva och antidepressiva ämnen och vilka har formeln (I)



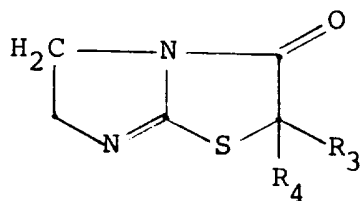
vari R_1 är en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller enbensylgrupp, vilken kan vara substituerad med en metyl- eller metoxigrupp eller en halogenatom, R_3 betecknar en fenylgrupp, vilken kan vara substituerad med en eller flera halogenatomer, alkyl- eller alkoxygrupper med 1-4 kolatomer, CF_3 -grupper eller en CF_3S -grupper, eller en naftylgrupp, och R_4 är en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en fenylgrupp eller bensylgrupp, i form av racemater eller optiskt aktiva isomerer, samt deras farmakologiskt godtagbara syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II)



omsätts med en brom innehållande syra med formeln (III)



vari R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, varefter den sålunda erhållna föreningen med formeln (IV)



(IV)

vari R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, hydrolyseras, och att, om så önskas, en förening med formeln (I), vari R_1 är väte, alkyleras, och att, om så önskas, den erhållna föreningen med formeln (I) omvandlas till ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 1 435 004.
Japani-Japan(JP) 37-2620 (ref. CA 58 (1963) 7951d).