

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 861935 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **861935**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D277/14

C07D417/06

C07D417/12

C07D417/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.05.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.05.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.11.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

14.05.1985 GB 8512163

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd, No. 3, Dosho-machi 4-chome, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ueda, Ikuo, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Katsura, Yousuke, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Oksotiazolidiiniyhdiste.

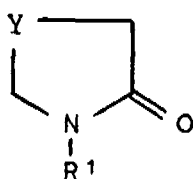
Oxotiazolidinförening.

L6

1

Menetelmä valmistaa farmakologisesti hyödyllistä oksotiatso-
liidiiniyhdistettä - Förfarande för framställning av en farma-
kologiskt värdefulla oxotiazolidinförening

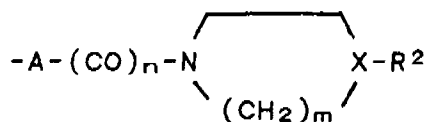
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uutta okso-
tiazolidiiniyhdistettä, jonka kaava on



(I)

jossa

R¹ on fenyyli-CO, fenyyli-SO₂ tai heteroaryyli, kuten pyri-
dyyli, furyyli, tienyyli, karbamoyyli, joka voi olla substi-
tuoitu CH₃O-, Hal-, CH₃- tai CF₃-ryhmällä,
di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-
alkyyli,
fenyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli,
fen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-alkyyli,
heteroaryyli, kuten pyridyylikarbamoyyli(alempi)-alkyyli,
heteroaryyli, kuten fenyyli(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-
alkyyli,
tiazolidin-3-yylikarbonyyli(alempi)-alkyyli,
morfolin-4-yylikarbonyyli(alempi)alkyyli tai ryhmä, jonka kaava
on



jossa

A on (alempi)alkyleeni,

n on kokonaisluku 0 tai 1,

m on kokonaisluku 2 tai 3,

X on -N-, O tai -CH- ja



R² on hydroksi, (alkempi)alkyyli, joka voi olla substituoitu hydroksilla,

fenyyli- tai di(fenyyli)(alempi)alkyyli, jonka fenyyli voi olla substituoitu halogeenilla,

fenyylitio, joka voi olla substituoitu halogeenilla,

fenyyli-CO tai fenyyli-SO₂, joka fenyyli voi olla substituoitu halogeenilla,

heterosyklinen ryhmä, kuten indolyyli ja

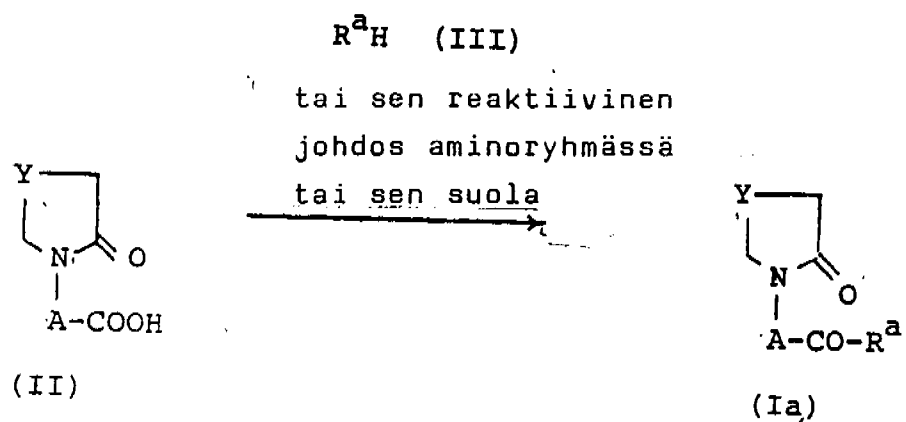
$$\begin{array}{ccc} & O & \\ & \uparrow & \\ Y \text{ on } & -S-, -S- & \text{tai } -S- \\ & & O_2 \end{array}$$

tai sen suolaa.

Yhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla happoadditiosuola, kuten fumaraatti, maleaatti, asetaatti, sitraatti, hydrojodaatti, hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti, bentsoaatti ja vastaava.

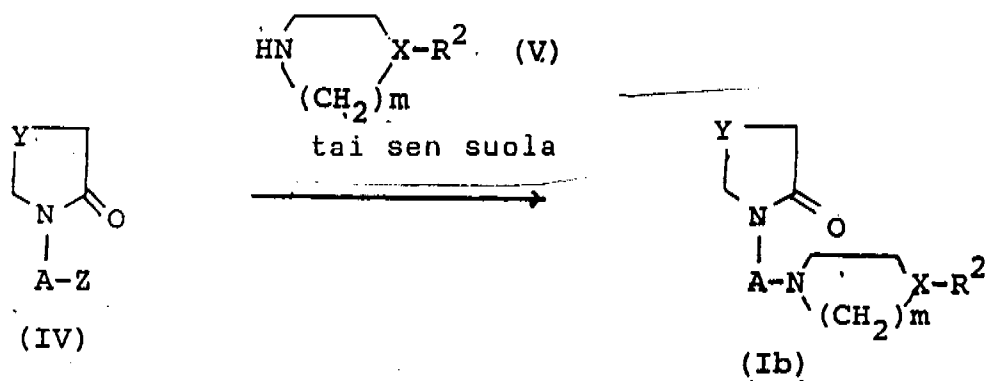
FI-patenttijulkaisuissa 54916 ja 66600, FI-patenttihakemuksissa 840260 ja 840261 sekä US-patenttijulkaisussa 3 309 377, GB-A-2 098 215 ja Chemical Abstracts'issa 87 (1977) 84979h on kuvattu yhdisteitä, jotka rakenteeltaan muistuttavat mutta eivät vastaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä.

Yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavilla menetelmillä.

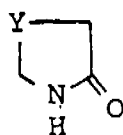
(1) Valmistusmenetelmä:

tai sen reaktiivinen
johdos karboksiryhmässä
tai sen suola

tai sen suola

(2) Valmistusmenetelmä 2:

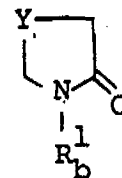
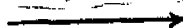
tai sen suola

(3) Valmistusmenetelmä 3:

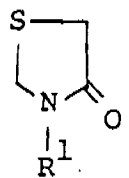
(VI)

tai sen suola

Asylointi

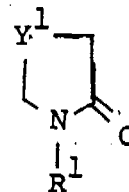


(Ic)

(4) Valmistusmenetelmä 4:

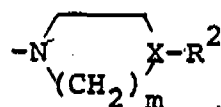
tai sen suola

Hapetus



tai sen suola

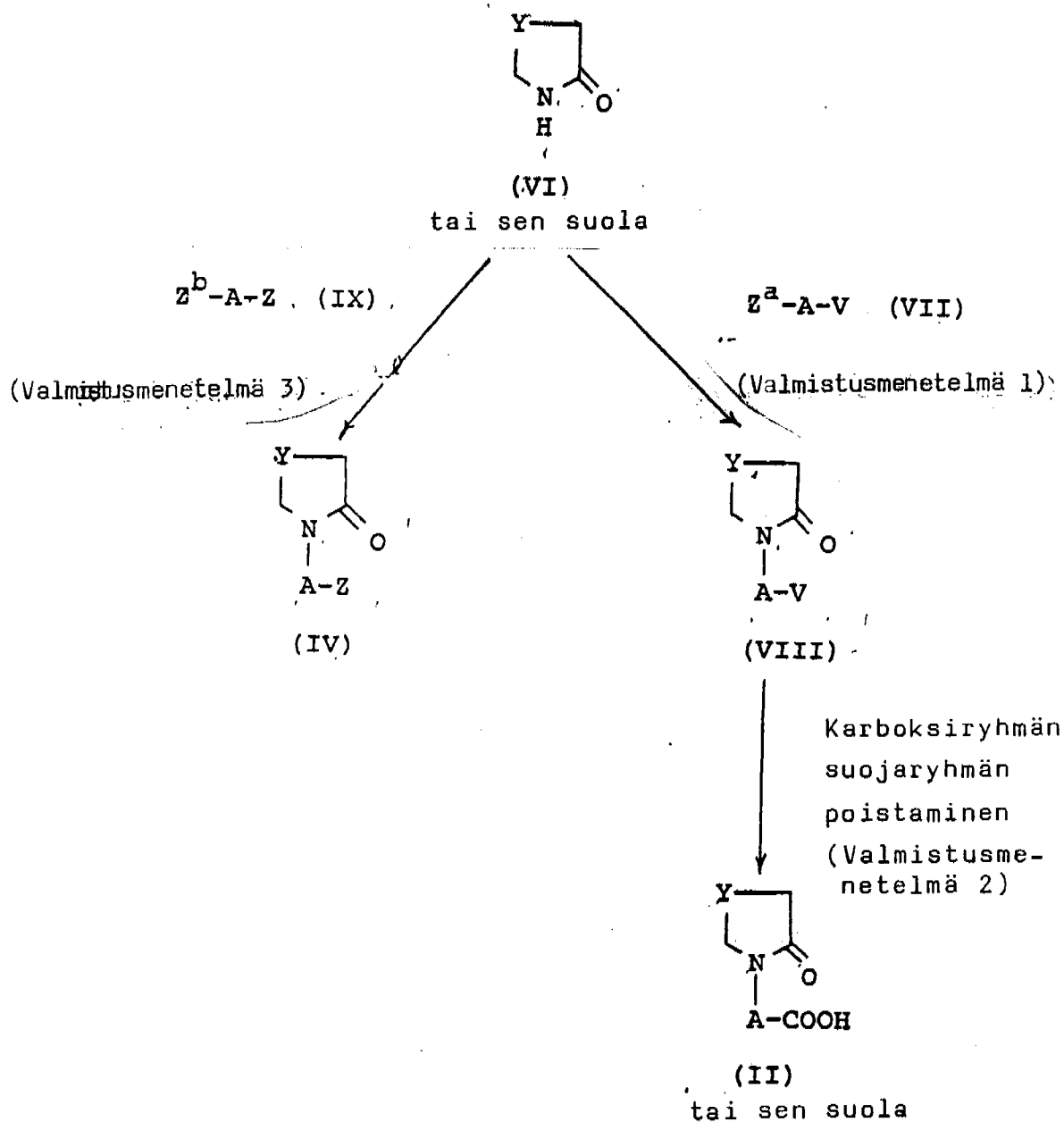
jossa R^2 , A, m, X ja Y tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
 R^1 on: di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyliamino,
 ariamino,
 ar(alempi)alkyyliamino,
 heterosyklinen amino,
 heterosyklinen(alempi)alkyyliamino,
 tiatsolidinyyli,
 morfolinyyli tai
 seuraavan kaavan mukainen ryhmä:



jossa R^2 , X ja m tarkoittavat kukin samaa
kuin edellä,

R_b^1 on asyyli,
 Y^1 on $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S- \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O_2 \\ \uparrow \\ -S- \end{array}$ ja
 Z on happotähde.

Lähtöyhdisteet (II) ja (IV) ovat uusia, ja ne voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavien valmistusmenetelmien mukaisesti.



jossa A ja Z ovat kukin samat kuin edellä
 V on suojattu karboksi ja
 Z^a ja Z^b ovat kumpikin happotähteitä.

Yhdiste (VI) on tunnettu. Sen valmistusmentelmä on kuvattu julkaisussa Yakugaku Zasshi, 76, 73 (1955).

Yhdisteiden (II) ja (VI) suola voi olla suola epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kanssa. Näitä ovat esimerkiksi alkalimetallihydridi (esimerkiksi litiumhydridi jne.), alkyylialkalimetallihydridi (esimerkiksi litiumhydridi jne.), alkyylialkalimetalli (esimerkiksi butyyllilitium jne.), alkalimetalli (esimerkiksi natrium, kalium jne.), alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne.), trimetyyliamiini, N,N-disykloheksyyliamiini ja vastaavat.

Yhdisteiden (Ia), (Ib), (Id), (Ie), (III) ja (V) suola voi olla epäorgaanisen tai orgaanisen hapon additiosuola, joista on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) farmaseutisesta hyväksyttävän suolan yhteydessä.

Seuraavassa on selvitetty yksityiskohtaisesti eri määritelmiä, joita on käytetty tässä julkaisussa, joko edellä tai jäljempänä.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia.

Nimitys "asyyli" voi olla orgaanisen hapon, kuten orgaanisen karboksyylihapon, orgaanisen sulfonihapon, orgaanisen karbamiinihapon, orgaanisen hiilihapon ja vastaavan tähde.

Sopiva "asyyli" voi olla aroyyli (esimerkiksi bentsoyyli, naftoyyli jne.), jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, kuten alempi alkoksi (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi jne.), halogeeni (esimerkiksi fluori,

kloori, bromi, jodi), alempi alkyyli (esimerkiksi metyyli, etyyli jne.) ja trihalogeenimetyyli (esimerkiksi trifluorimetyyli jne.); areenisulfonyyli (esimerkiksi bentseenisulfonyyli, tolueenisulfonyyli jne.), jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti, kuten alempi alkoksi (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi jne.) ja halogeeni (esimerkiksi fluori, kloori, bromi, jodi); heterosyklinen karbonyyli (esimerkiksi pyridyylikarbonyyli, furoyyli, tenoyyli jne.) ja vastaava.

Sopiva "alempi alkyyli" nimityksessä di(alempi)alkyyli-amino(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli", "aryyli-karbamoyyli(alempi)alkyyli", "ar(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli", "heterosyklinen karbamoyyli-(alempi)alkyyli", "heterosyklinen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli", "tiatsolidinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli", "morfolinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli", "alempi alkyyli" ja "di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyliamino" voi olla metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, -butyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaava.

Sopiva "aryyli" nimityksessä "aryylikarbamoyyli-(alempi)alkyyli", "aryylitio" ja "aryyliamino" voi olla fenyyli, tolyyli, ksylyyli, naftyyli ja vastaava.

Sopiva "ar(alempi)alkyyli" nimityksissä "ar(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli", "ar(alempi)alkyyli" ja "ar(alempi)alkyyliamino" voi olla mono (tai di tai tri)fenyyli(alempi)alkyyli, kuten bentsyyli, difenyyli-metyyli, trityyli, fenetyyli ja vastaava.

Sopiva "heterosyklinen" ryhmä nimityksessä "heterosyklinen karbamoyyli(alempi)alkyyli", "heterosyklinen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli", "heterosyklinen ryhmä", "heterosyklinen amino" ja "heterosyklinen-

(alempi)alkyyliamino" voi olla tyydytetty tai tyydyttämätön, monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää vähintään yhden heteroatomin, kuten happi-, rikki-, typpi-atomin. Parhaana pidetty "heterosyklinen ryhmä" voi olla 5- tai 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää happi- tai typpi-atomin, kuten furyyli, pyridyyli ja vastaava, ja bentseenifuusioitunut heterosyklinen ryhmä, joka sisältää typpi-atomin, kuten indolyyli ja vastaava.

Sopiva "alempi alkyleeni" voi olla metyleeni, metyyli-metyyleeni, etyleeni, trimetyyleeni, propyleeni, etyyli-etyleeni, tetrametyyleeni, pentametyyleeni, heksametyyleeni ja vastaava.

"Halogeeni" voi olla fluori, kloori, bromi ja jodi.

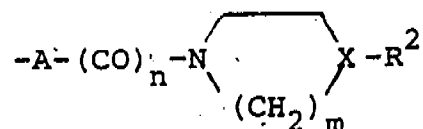
Sopiva "happotähdde" voi olla halogeeni (fluori, kloori, bromi ja jodi), areenisulfonyyli ja vastaava.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla esteröity karboksi, kuten alempi alkoksikarbonyyli (esimerkiksi metoksi-karbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, iso-propoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, heksyyli-oksikarbonyyli) ja vastaavat.

Seuraavassa on annettu kohdeyhdisteen (I) parhaana pidettyjä suoritusmuotoja.

"Ryhmän R¹ parhaana pidettyjä suoritusmuotoja ovat asyyli /mieluummin aroyyli, jossa voi olla yksi tai usampi sopiva substituentti /kaikkein parhaiten bentsoyyli, jossa voi olla yksi tai kaksi substituenttia valittuna alemmasta alkoksista, halogeenista, alemmasta alkyylistä ja trihalogeenimetyylistä/, areenisulfonyyli, jossa

voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti /kaikkein parhaiten bentseenisulfonyyli, jossa voi olla alempi alkoksi/ ja heterosyklinen karbonyyli /kaikkein parhaiten pyridyylikarbonyyli, furoyyli ja tenoyyli//, di(alempi)-alkyyliamino(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli /mieluummin fenyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli ja ksylyyli-karbamoyyli(alempi)alkyyli/, ar(alempi)alkyylikarbamoyyli-(alempi)alkyyli /mieluummin fenyyli(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli/, heterosyklinen karbamoyyli(alempi)-alkyyli /mieluummin pyridyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli/, heterosyklinen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli /mieluummin furyyli(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-alkyyli/, tiatsolidinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli, morfolinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli tai ryhmä, jonka kaava on



jossa A on alempi alkyleeni,

n on kokonaisluku 0 tai 1,

m on kokonaisluku 2 tai 3,

X on $-N-$, $\overset{O}{\underset{|}{N}}-$ tai $-CH-$ ja $\overset{O}{\underset{|}{C}}-$ tai $\overset{O}{\underset{|}{C}}=$,

R^2 on hydroksi,

alempi alkyyli, jossa voi olla hydroksi,

ar(alempi)alkyyli, jossa voi olla halogeeni

/mieluummin mono(tai di)fenyyli(alempi)alkyyli,

jossa voi olla halogeeni/, aryylitio, jossa

voi olla halogeeni /mieluummin fenyyli-,

jossa voi olla halogeeni/, asyyli /mieluummin

aroyyli /kaikkein parhaiten bentsoyyli/

ja areenisulfonyyli, jossa voi olla halogeeni

/kaikkein parhaiten bentseenisulfonyyli,

jossa voi olla halogeeni// tai heterosyklinen

ryhmä /mieluummin indolyyli/ ja;

Y on -S-, $\overset{\text{O}_2}{\underset{\text{S}}{\text{S}}}$ - tai -S-

Seuraavassa on selvitetty yksityiskohtaisemmin edellä kuvattuja menetelmiä ja valmistusmenetelmiä.

Menetelmä 1:

Kohdeyhdiste (Ia) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola yhdisteen (III) tai sen aminoryhmässä sijaitsevan reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Reaktiivinen johdos yhdisteen (II) karboksiryhmässä voi olla happohalogenidi (esimerkiksi happokloridi, happobromidi jne.), happoanhydridi, happoatsidi, aktivoitu amidi tai aktivoitu esteri (esimerkiksi sukkinimidiesteri jne.) ja vastaava.

Reaktiivinen johdos yhdisteen (III) aminoryhmässä voi olla silyylijohdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (III) reagoimaan silyyliyhdisteen (esimerkiksi bis(trimetyylisilyyli)asetamidi, trimetyylisilyyliasetamidi jne.) kanssa ja vastaava.

Kun lähtöyhdistettä (II) käytetään vapaassa happomuodossa, reaktio voidaan parhaiten suorittaa tavanomaisen kondensointiaineen (esimerkiksi disykloheksyylikarbodiimidin jne.) läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti ilman liuotinta tai liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa, kloroformissa, tolueenissa, ksyleenissä, pyridiinissä tai niiden seoksissa.

Reaktio voidaan suorittaa myös orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi alkalimetalli (esimerkiksi natrium), maa-alkalimetalli (esimerkiksi kalsium), alkali- tai maa-alkalimetallihydridi (esimerkiksi natriumhydridi, kalsiumhydridi jne.), alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi jne.), alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti tai -bikarbonaatti (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti), alkali- tai maa-alkalimetallialkoksidi (esimerkiksi natriumetoksidi, litiumetoksidi, magnesiummetoksidi), trialkyyliamiini (esimerkiksi trietyyliamiini), pyridiini, bisyklodiatsayhdiste (esim. 1,5-diatsabisyklo/3,4,0/-noneeni-5, 1,5-diatsabisyklo/5,4,0/undekeeni-5, jne.). ja vastaavat.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Tämä reaktio voidaan suorittaa jäädyttämisestä kuumentamiseen ulottuvalla lämpötila-alueella.

Menetelmä 2:

Yhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IV) reagoimaan yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Tämä reaktio voidaan suorittaa jäädyttämisestä kuumentamiseen ulottuvalla lämpötila-alueella.

Menetelmä 3:

Yhdiste (Ic) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan asylointiaineen kanssa.

Tässä reaktiossa käytettävä asylointiaine voi olla orgaaninen happo (esim. R_D^1OH (X), jossa R_D^1 on asyyli) tai sen reaktiivinen johdos.

Yhdisteen (X) sopiva reaktiivinen johdos voi olla tavanomainen johdos, kuten happohalogenidi (esimerkiksi happokloridi, happobromidi jne.), happoatsidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri, isosyanaatti ja vastaava.

Kun asylointiaineena käytetään vapaata happoa, asylointi-reaktio voidaan parhaiten suorittaa tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa, kloroformissa, pyridiinissä tai niiden seoksessa.

Reaktio voidaan suorittaa myös orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, joista on annettu esimerkkejä menetelmän 1 yhteydessä, läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Tämä reaktio voidaan suorittaa jäähdytämisestä kuumentamiseen ulottuvalla lämpötila-alueella.

Menetelmä 4:

Yhdiste (Ie) tai sen suola voidaan valmistaa hapettamalla yhdiste (Id) tai sen suola.

Hapettaminen suoritetaan tavallisesti käyttämällä hapetinta, jota käytetään rikkiatomiin hapettamiseen heterosyklisessä renkaassa (esimerkiksi m-klooriperbentsoehappo, vetyperoksidi, kaliumpermanganaatti jne.).

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, dikloorimetaanissa, kloroformissa, pyridiinissä tai niiden seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen - lämmittäen.

Valmistusmenetelmä 1;

Yhdiste (VIII) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (VII) kanssa.

Tämän reaktion reaktio-olosuhteet ovat oleellisesti samat kuin edellä mainitussa menetelmässä 2 mainitut olosuhteet.

Valmistusesimerkki 2:

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla karboksiryhmän suojaryhmä yhdisteestä (VIII).

Tämän menetelmän mukainen poistamisreaktio voi olla tavanomainen reaktio, jolla poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä, kuten hydrolyysi ja vastaava.

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten epäorgaanisen tai orgaanisen hapon (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, etikkahappo, trifluorietikkahappo jne.) tai epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen (esimerkiksi natriumhydroksidi

jne.) läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, etikkahapossa ja vastaavassa, jäädyttämisestä kuumentamiseen ulottuvalla lämpötila-alueella.

Valmistusesimerkki 3:

Yhdiste (IV) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (IX) kanssa.

Tämän reaktion reaktio-olosuhteet ovat oleellisesti samat kuin menetelmän 2 yhteydessä esimerkkeinä annetut olosuhteet.

Edellisten menetelmien ja valmistusmenetelmien kohdeyhdisteet voidaan puhdistaa ja eristää reaktioseoksesta ja muuntaa halutuiksi suoloiksi tavanomaiseen tapaan.

Tämän keksinnön mukainen kohdeyhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ovat hyödyllisiä farmakologisina aineina. Tarkemmin sanoen ne ovat tunnistamisaktivaattoreita, jotka ovat potentiaalisesti hyödyllisiä hoidettaessa potilaita, jotka kärsivät vanhuuden tylsistymisestä, menetetyistä tai heikentyneestä muistista tai amneesiaasta. Kohdeyhdiste (I) voi lisäksi olla hyödyllinen hoidettaessa potilaita, joilla on tiettyjä oppimisvaikeuksia.

Seuraavan testin tarkoituksena on havainnollistaa tämän keksinnön mukaisen yhdisteen (I) farmakologista aktiivisuutta.

Testi 1 /Yhdisteen (I) vaikutus sähkökouristusshokilla indusoituun amneesiaan/

Eläimet:

ddY-koirashiiriä, joiden ikä oli 6 viikkoa ja paino 30 - 35 g, käytettiin 20 eläimen ryhmissä.

Laite:

Läpikuljettava, passiivista välttämistä mittaava laitteisto muodostui kahdesta samankokoisesta V-muotoisesta kammioista (valaistusta ja pimeästä), jotka oli erotettu nosto-ovella. Kammion koko oli seuraava: alempi halkaisija: 4 cm, ylempi halkaisija: 10 cm, korkeus: 10 cm, pituus: 14 cm. Valaistu kammio muodostui kokonaan kirkkaasta muovista. Sitä valaistiin 60 W valolla, joka sijaitsi noin 10 cm kammion yläpuolella. Pimeä kammio oli tehty mustasta muovista. Kumpikin lattia muodostui 24 ruostumattomasta teräksestä olevasta tangosta, joiden halkaisija oli 2 mm ja etäisyys toisistaan 5 mm. Shokkigeneraattorin (Ohara-Ika Sangyo) avulla tankoihin voitiin antaa jalkashokkina toimiva vakiojännitteinen vaihtovirtapulssi.

Menetelmä:

Harjoituskäsittelyssä eläin laitettiin valaistuun kammioon. Eläimen annettiin rauhoittua 30 sekuntia ja nosto-ovi avattiin. Kun eläimen kaikki neljä käpälää oli pimeän kammion ristikkolattialla, nosto-ovi suljettiin ja sen jälkeen annettiin 3 sekunnin aikana 60 V jalkashokki. Ovi avattiin uudelleen ja valaistuun kammioon palanut eläin poistettiin. Välittömästi passiivisen välttämisreaktion hankkimisen jälkeen annettiin korvien läpi sähkökouristusshokki, jonka suuruus oli 22 mA ja kesto aika 0,3 sekuntia, ja sen jälkeen annettiin oraalisesti testattavaa yhdistettä. Testattava yhdiste oli suspendoitu 0,5-prosenttiseen metyyliiselluloosaliuokseen ja sitä annettiin myös 1 tunti ennen testiä. Eläin testattiin 24 tunnin kuluttua uudelleen käyttämällä samaa menettelyä

paitsi, että shokkia ei lainkaan annettu. Eläimen viivyttely astua pimeään kammion läpi mitattiin. Jos eläin ei astunut pimeään kammioon 300 sekunnin kuluessa, koe lopetettiin.

Testattu yhdiste:

Testattavan yhdisteen n:o	Kaava
1	
2	

Testin tulokset:

Taulukossa 1 on annettu lääkkeiden vaikutus sähkökouristusshokilla indusoituun amneesiaan.

Sähkökouristusshokki tuotti täydellisen amneesian passiivisen välttämisen harjoituksen jälkeen. Toisaalta testattavien yhdisteiden antaminen esti merkitsevästi hiirillä sähkökouristusshokin aiheuttamaa passiivisen välttämisreaktion muistamisen häviämistä, so. näiden

lääkkeiden antaminen käänsi vastakkaiseksi (lisäsi)
alentunutta retentioaikaa.

Taulukko 1. Lääkkeiden vaikutus sähkökuristusshokin aiheut-
tamaan muistinmenetykseren

Käsittely	Retentioaika (sek.)
Ei	295,8 $\pm$ 3,0**
ES	76,4 $\pm$ 22,6
ES + testattava yhdiste 1 (Annostus: 10 mg/kg 50.2)	150,2 $\pm$ 5,4*
Ei	271,0 $\pm$ 3,7**
ES	72,0 $\pm$ 7,3
ES + testattava yhdiste 2 (Annostus: 10 mg/kg)	177,1 $\pm$ 3,1**

Luvut ovat keskiarvoja $\pm$ s.e. ES: Sähkökouristusshokki
* : $p \leq 0,05$, ** : $p \leq 0,01$, poikkeaa merkitse-
västi ES:stä

Kohdeyhdiste (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voidaan tavallisesti antaa nisäkkäille, mukaanlukien ihmisille, tavanomaisena farmaseuttisena seoksena, kuten kapselina, mikrokapselina, tablettina, rakeena, jauheena, lääkepussina, siirappina, aerosolina, inhalaatiotuotteena, liuoksena, ruiskeena, suspensiona, emulsiona, lääkepuikkona, voiteena tai vastaavana.

Tämän keksinnön mukainen farmaseuttinen seos voi sisältää erilaisia orgaanisia tai epäorgaanisia kantajamateriaaleja, joita tavanomaisesti käytetään farmaseuttiseen tarkoi-
tukseen, kuten apuainetta (esimerkiksi sakkaroosi, tärk-
kelys, manniitti, sorbiitti, laktoosi, glukoosi, selluloosa,

talkki, kalsiumfosfaatti, kalsiumkarbonaatti jne.), sideainetta (selluloosa, metyyliiselluloosa, hydroksipropyliiselluloosa, polypropyylipyrrolidoni, gelatiini, arabikumi, polyetyleeniglykoli, sakkarooosi, tärkkelys jne.), hajotusainetta (esimerkiksi tärkkelys, karboksimetyyliiselluloosa, karboksimetyyliiselluloosan kalsimsuola, hydroksipropyylitärkkelys, natriumglykoli-tärkkelys, natriumbikarbonaatti, kalsiumfosfaatti, kalsiumsitraatti jne.), voiteluainetta (esimerkiksi magnesiumstearaatti, talkki, natriumlauryylisulfaatti jne.), maustamisainetta (esimerkiksi sitruunahappo, mentoli, glysiini, appelsiinijauheet jne.), säilytysainetta (natriumbentsoaattia, natriumbisulfiitti, metyyliiparabeeni, propyyliiparabeeni jne.), stabilointiainetta (sitruunahappo, natriumsitraatti, etikkahappo jne.), suspendointiainetta (esimerkiksi metyyliiselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, alumiini-stearaatti jne.), dispergointiainetta, vesipitoista laimennusainetta (esimerkiksi vesi), perusvahaa (esimerkiksi kakaovoii, polyetyleeniglykoli, vaseliini jne.).

Tämän aktiivisen ainesosan annostus vaihtelee riippuen eri tekijöistä, kuten potilaan painosta ja/tai iästä ja/tai taudin laadusta ja edelleen antamistavasta. Yleisesti sanoen tehokas annostus voidaan valita oraalisessa antamistavassa väliltä noin 2 - 1000 mg/päivä, intramuskulaarisessa tai intravenöösissä injisoinnissa välillä noin 1 - 250 mg/päivä.

Edellä mainittu päivittäinen kokonaismäärä voidaan antaa potilaalle jaettuna 6 - 12 tunnin välein päivää kohti. Tämän aktiivisen ainesosan parhaana pidetty yksi ainut annos voi olla esimerkiksi noin 1 - 300 mg per tabletti tai kapseli, noin 1 - 250 mg per lääkepullo tai ampulli jne.

Tämän keksinnön mukaisen kohdeyhdisteen (I) valmistusmenetelmässä käytetyt lähtöyhdisteet voidaan valmistaa seuraavien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Valmistusmenetelmä 1

4-oktotiatsolidiinin (50 g) liuos tetrahydrofuraanissa (900 ml) lisättiin tipottain natriumhydridin (60-prosenttinen dispersio mineraaliöljyssä) (22,6 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa) (850 ml) huoneen lämpötilassa ja seoksen annettiin lämmetä refluksointilämpötilaan. Seosta refluksoitiin vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen samoissa olosuhteissa lisättiin tipottain etyyli-bromiasetaattia (60 ml). Seosta refluksoitiin edelleen 1 tunti ja sen jälkeen jäähdytettiin. Liukenematon aines erotettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatograafisesti eluoimalla kloroformilla, jolloin saatiin etyyli 4-okso-3-tiatsolidinyyliasetaatia (78,5 g) vaaleanruskeana jauheena. Sp.: 35 - 39°C

IR (Nujol): 1700, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 3,58 (2H, t, $J=1,0\text{Hz}$), 4,12 (2H, s), 4,22 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$) ja 4,48 (2H, q, $J=1,0\text{Hz}$)

Valmistusmenetelmä 2

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samoin kuin valmistusmenetelmässä 1.

(1) Etyyli 3-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionaatti, väritön öljy

IR (Nujol): 1720, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,62 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,57 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 3,67 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), ja 4,48 (2H, t, $J=1\text{Hz}$)

(2) Etyyli 2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionaatti, väritön öljy.

IR (filmi): 1725, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,49 (3H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 3,57 (2H, t, $J=1,0\text{Hz}$), 4,19 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 4,39 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$) ja 4,89 (1H, q, $J=5,7\text{Hz}$).

Valmistusmenetelmä 3

Etyyli 2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionaatin (2,60 g) liuosta 1N vesipitoisen natriumhydroksidin (12,8 ml) ja metanolin (64 ml) seoksessa sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin 1N suolahappoa (19,2 ml) ja seosta sekoitettiin useita minuutteja. Seos väkivoitiin kuiviin, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin tetrahydrofuraanin (50 ml) kanssa ja saatu liukenematon kiinteä aines erotettiin suodattamalla.

Suodos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionihappoa (2,25 g) vaaleankeltaisena puolikiinteänä aineena.

IR (Nujol): 1715, 1610–1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,52 (3H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 3,65 (2H, s), 4,44 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 4,56 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 4,93 (1H, q, $J=7,5\text{Hz}$) ja 9,85 (1H, s)

Valmistusmenetelmä 4

4-okso-3-tiatsolidiinin (3,00 g) liuos tetrahydrofuraanissa (40 ml) lisättiin tipottain natriumhydridin (60-prosenttinen dispersio mineraaliöljyssä) (1,28 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (30 ml) huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen. Seokseen lisättiin refluksoiden 3-bromi-1-klooripropaania (3,15 ml) tipottain ja seoksen annettiin refluksoitua 9 tuntia. Saatu sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin emäksisellä alumiinioksidilla eluoimalla etyyliasetaatilla ja sen jälkeen tolueenin ja etyyliasetaatin 10:1 seoksella, jolloin saatiin 3-(3-klooripropyli)-4-okso-3-tiatsolidiinia (2,60 g) värittömänä öljynä.

IR (filmi): 1760, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,07 (2H, kvintti, $J=7\text{Hz}$), 3,55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,57 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,68 (2H, s), ja 4,43 (2H, t, $J=1\text{Hz}$)

Valmistusmenetelmä 4

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samoin kuin valmistusmenetelmässä 3.

4-okso-3-tiatsolidinyylietikkahappo

Sp.: 176 - 178 $^{\circ}\text{C}$ (kiteytymätön)

IR (Nujol): 1880, 1735 (olka), 1705, 1690 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3,53 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 4,03 (2H, s) ja 4,43 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$)

Valmistusmenetelmä 6

Tionylikloridia (2,00 ml) lisättiin tipottain huoneen lämpötilassa 4-okso-3-tiatsolidinyylietikkahapon (1,60 g) liuokseen dikloorimetaanin (20 ml) ja tetrahydrofuraanin (5,0 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 4-okso-3-tiatsolidinyliasetylikloridia (1,78 g) ruskeana puolikiinteänä aineena.

IR (Nujol): 1770, 1710, 1650 cm^{-1}

Seuraavat esimerkit on annettu keksinnön havainnollistamiseksi.

Esimerkki 1

Etyyli 4-okso-3-tiatsolidinyyliasetaatin (25,0 g) ja 1-difenyylimetyyripiperatsiinin (67,0 g) seosta pidettiin 15 tuntia 135°C:ssa. Reaktioseos kromatografoitiin emäksisellä alumiinioksidilla eluoimalla tolueenin ja etyyliasetaatin 20:1 seoksella, jolloin saatiin vaaleanruskeaa jauhetta (46,4 g). Tämä kiteytettiin uudelleen etanolin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyyripiperatsiinia (30,7 g) hieman ruskeina prismoina.

Sp.: 147 - 148°C

IR (Nujol): 1670 (olka), 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2,10-2,38 (4H, m), 3,37-3,63 (6H, m), 4,13 (2H, s), 4,32 (1H, s), 4,37 (2H, s), ja 7,07-7,52 (10H, m)

Esimerkki 2

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti.

(1) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-bentsyyripiperatsiini, ruskeahkon värisin prismoina.

Sp.: 136 - 137°C (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujol): 1685, 1665, 1645 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 2,36-2,53 (4H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,58 (2H, t, J=1Hz), 4,18 (2H, s), 4,52 (2H, t, J=1Hz), ja 7,32 (5H, s)

(2) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-isopropyyli-piperatsiini, ruskeahkon värisinä prismoina.

Sp.: 126 - 128⁰C (uudelleekiteytetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujol): 1675, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,04 (6H, d, J=6,5Hz),
2,50 (4H, t, J=5,0Hz), 2,59 (1H, m, J=6,5Hz),
3,52 (4H, t, J=5,0Hz), 3,57 (2H, t, J=1,0Hz),
4,18 (2H, s) ja 4,52 (2H, t, J=1,0Hz)

(3) 1-(4-okso-3-tiasolidinyyli)-asetyyli-4-metyylipiperatsiinin monomaleiinihapposuola vaaleanruskeina kiteinä.

Sp.: 146 - 148⁰C (uudelleenkitetty etanolista)

IR (Nujol): 1660, 1650 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2,82 (3H, s), 3,05-3,32 (4H, m),
3,53 (2H, t, J=1Hz), 3,60-3,78 (4H, m),
4,28 (2H, s), 4,38 (2H, t, J=1Hz),
6,10 (2H, s) ja 12,00 (2H, lev. s)

(4) 1-(3-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionyli/-4-difenyylimetyylipiperatsiini, kellertävänruskeahkoina prismoina.

Sp.: 184 - 185⁰C (uudelleenkitetty etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta)

IR (Nujol): 1665, 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,28-2,45 (4H, m), 2,58 (3H, t, J=6Hz), 3,35-3,72 (8H, m), 4,25 (1H, s),
4,48 (2H, t, J=1Hz) ja 7,08-7,48 (10H, m)

(5) 1-/2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionyli/-4-difenyylimetyylipiperatsiini, ruskeahkoina prismoina.

Sp.: 151 - 152⁰C (uudelleenkitetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujol): 1670, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl_3 , δ): 1,33 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,40-2,48 (4H, m), 3,37-3,68 (6H, m), 4,20 (1H, s), 4,40 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 5,11 (1H, q, $J=7\text{Hz}$) ja 7,08-7,48 (10H, m)

(6) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-hydroksiperidiini värittöminä prismoina.

Sp.: 153 - 155 $^{\circ}\text{C}$ (uudelleenkiteytetty etanolista)

IR (Nujol): 3380, 3320, 1670, 1635, 1610 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,03-2,00 (4H, m), 2,75-4,00 (5H, m), 3,50 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 4,17 (2H, s), 4,38 (2H, t, $J=1\text{Hz}$) ja 4,68 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

(7) N-/2-(di-isopropyyliamino)etyyli/-4-okso-3-tiatsolidinyyliasetamidin 3/4 fumaarihapon suola ruskeahkoina prismoina.

Sp.: 152 - 154 $^{\circ}\text{C}$ (uudelleenkiteytetty etanolin ja n-hekseenin seoksesta)

IR (Nujol): 3175, 2400, 1690, 1670 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,08 (12H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,64-2,79 (2H, m), 2,96-3,38 (4H, m), 3,51 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 3,91 (2H, s), 4,42 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 6,49 (3/2 H, s), 8,04 (3H, lev. s) ja 8,41 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

Esimerkki 3

2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propionihapon (2,00 g), 2,6-dimetyylilaniliinin (1,38 g) ja disykloheksyylikarbodiimidin (2,35 g) seosta kloroformissa (15 ml) refluksoitiin 48 tuntia. Saatua sakkaa poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös hierrettiin dietyylieetterin kanssa ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin N-(2,6-dimetyylifenyyli)-2-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propioniamidia (1,45 g) värittöminä prismoina.

Sp.: 153 - 154°C

IOR (Nujol): 3260, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,49 (3H, d, J=7,5Hz), 2,12 (6H, s), 3,55 (2H, t, J=1,0Hz), 4,53 (1H, d, J=9,0Hz), 4,66 (1H, d, J=9,0Hz), 4,83 (1H, q, J=7,5Hz), 7,05 (3H, s) ja 9,35 (1H, lev. s)

Esimerkki 4

Trietyyliamiinia (2,13 ml) lisättiin 3-(3-klooripropyli)-4-okso-tiatsolidiinin (2,50 g), 1-difenyylimetyylipiperatsiinin (3,86 g) ja kaliumjodidin (2,54 g) seokseen N,N-dimetyyli-formamidissa (25 ml) huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen ja seoksen annettiin lämmetä 45°C:ssa 15 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin veden (50 ml) kanssa ja uutettiin dikloorimetaanilla (40 ml). Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös hierrettiin etanolin ja dietyylieetterin seoksen kanssa, jolloin saatiin vaaleanruskeaa jauhetta (2,80 g). Tämä jauhe kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 1-/3-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)propyyli/-4-difenyylimetyylipiperatsiinin monohydrojodidihapposuolaa (1,80 g) värittöminä prismoina.

Sp.: 216 - 217°C

IR (Nujol): 1665 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,63-2,17 (2H, m), 2,20-3,35 (12H, m), 3,52 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,53 (1H, s) ja 7,15-7,53 (10H, m)

Esimerkki 5

4-metoksibentsoylikloridin (20,7 g) liuos tetrahydrofuraanissa (50 ml) lisättiin tipottain 4-okso-tiatsolidiinin (12,5 g) ja trietyyliamiinin (16,9 ml) seokseen tetrahydrofuraanissa (200 ml) -5°C:ssa samalla sekoittaen.

Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 3 tuntia ja huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja annettiin seistä yön yli. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sen jälkeen vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja n-hekseenin seoksesta, jolloin saatiin 3-(4-metoksibentsoyyli)-4-okso-tiatsolidiinia (18,1 g) ruskehtavina prismoina.

Sp.: 123 - 124°C

IR (Nujol): 1730, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,63 (2H, s), 3,80 (3H, s),
4,83 (2H, s), 6,86 (2H, d, J=8,5Hz) ja
7,61 (2H, d, J=8,5Hz)

Esimerkki 6

Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 5 mukaisesti.

3-(2-metoksibentsoyyli)-4-okso-tiatsolidini, kellertävän-ruskeahkoina prismoina.

sp.: 90 - 91°C (uudelleenkiteytetty etanolin ja n-hekseenin seoksesta)

IR (Nujol): 1730, 1645 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,59 (2H, s), 3,75 (3H, s),
4,88 (2H, s), ja 6,78-7,53 (4H, m)

Esimerkki 7

4-okso-3-tiatsolidinyyliasetyylikloridin (1,75 g) liuos tetrahydrofuraanissa (5,00 ml) lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen 3-(4-piperidyyli)indolin (2,00 g) ja trietyyliamiinin (4,10 ml) suspensioon tetrahydrofuraanin (15,0 ml) ja kloroformin (5,00 ml) seokseen 4 - 7°C:ssa. Seosta sekoitettiin 1 tunti jäähdyttäen jäähauteella,

minkä jälkeen saatu sakka poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös sekoitettiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyn vesiliuoksen kanssa (10,0 ml) ja seos uutettiin kloroformilla (20,0 ml). Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen metanolin ja asetonin seoksesta, jolloin saatiin 4-(3-indolyyli)-1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli/piperiidiiniä (0,92 g) ruskeahkoina prismoina.

Sp.: 174 - 175°C

IR (Nujol): 3175, 1645, 1625 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,37-2,20 (4H, m), 2,73-4,03 (5H, m), 3,58 (2H, t, J=1Hz), 4,28 (2H, s), 4,48 (2H, t, J=1Hz), 6,87-7,70 (5H, m) ja 10,87 (1H, lev. s)

Esimerkki 8

Tionyylikloridia (1,82 ml) lisättiin tipottain 4-okso-3-tiatsolidinyylietikkahapon (1,45 g) liuokseen dikloorimetaanin (18,2 ml) ja tetrahydrofuraanin (5,00 ml) seoksessa huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 5 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa puolikiinteätä ainetta. Tämän puolikiinteän aineen liuos tetrahydrofuraanissa (5,00 ml) lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen 1-(4-fluorifenyyli)sulfonyyli-piperatsiinin (2,00 g) ja trietyliamiinin (2,49 ml) seokseen tetrahydrofuraanissa (10,0 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa edelleen 1 tunti. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin etyyliasetaatin (15,0 ml) ja veden (15,0 ml) kesken. Saatu liukenematon tuote otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen asetonin ja metanolin seoksesta, jolloin saatiin 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-(4-fluorifenyyli)sulfonyyli)piperatsiinia hieman ruskeina neulasina.

Sp.: 201 - 202°C

IR (Nujol): 1680 (olka), 1665, 1350, 1170,
1155 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 2,83-3,14 (4H, m), 3,43-3,69
(6H, m), 4,18 (2H, s), 4,35 (2H, s) ja
7,30-7,93 (4H, m)

Esimerkki 9

Seuraavat yhdisteet valmisotettiin esimerkin 8 mukaisesti.

1-(4-okso-3-tiasolidinyyli)asetyyli-4-bentsoyylipiperidiini
(uudelleenkitetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seok-
sesta).

Sp.: 142 - 143 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1670, 1655 (olka), 1645 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,57-2,17 (4H, m), 2,73-4,47
(5H, m), 3,62 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 4,25 (2H, d,
 $J=2\text{Hz}$), 4,58 (2H, t, $J=1\text{Hz}$) ja 7,32-8,07
(5H, m)

(2) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-(2-fluori-
fenyyliitio)piperidiini (uudelleenkitetty etyyliasetaatin
ja n-heksaanin seoksesta).

Sp.: 99 - 100 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1670, 1645 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,03-2,17 (4H, m), 2,67-4,08
(4H, m), 3,52 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 4,20 (2H, s),
4,40 (2H, t, $J=1\text{Hz}$) ja 7,03-7,67 (4H, m)

(3) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-(2-fluori-
fenyylisulfonyyli)piperidiini (uudelleenkitetty etanolista)

Sp.: 150 - 151 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1680, 1660, 1325, 1150 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,07-2,13 (4H, m), 2,67-4,10
(5H, m), 3,53 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 4,22 (2H, s),
4,40 (2H, t, $J=1\text{Hz}$) ja 7,33-8,05 (4H, m)

(4) 3-(4-okso-3-tiatsolidinyyliasetyyli)tiatsolidiini
(uudelleenkitetty ~~setyyli~~asetaatin ja n-hekseenin
seoksesta).

Sp.: 106 - 107°C

IR (Nujol): 1675, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,12 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,55 (2H, t,
 $J=1,5\text{Hz}$), 3,73 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,23 (2H, s),
4,43 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$) ja 4,48-4,65 (2H, m)

(5) N-fenyyli-4-okso-3-tiatsolidinyyliastamidi (uudelleen-
kitetty asetonin ja metanolin seoksesta)

Sp.: 218 - 219°C

IR (Nujol): 1680 (olka), 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,55 (2H, t, $J=1\text{Hz}$),
4,15 (2H, s), 4,50 (2H, t, $J=1\text{Hz}$), 6,87-7,63
(5H, m) ja 10,05 (1H, lev. s)

(6) N-(3-pyridyyli)-4-okso-3-tiatsolidinyyliasetamidi
(uudelleenkitetty metanolin ja N,N-dimetyyliformamidin
seoksesta)

Sp.: 205 - 206°C

IR (Nujol): 3310, 3275, 3180, 3125, 3075, 1690,
1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,60 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 4,23
(2H, s), 4,57 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 7,36 (1H, dd,
 $J=8\text{Hz}$ ja 4Hz), 8,03 (1H, d, t, $J=8\text{Hz}$ ja
 2Hz), 8,30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8,77 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
ja 10,33 (1H, s)

(7) N-bentsyyli-4-okso-3-tiatsolidinyyliastamidi (uudel-
leenkitetty etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta.

Sp.: 139 - 140°C

IR (Nujol): 1660, 1645 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,58 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 4,06 (2H, s), 4,34 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4,51 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 7,33 (5H, s) ja 8,50 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

(8) N-furfuryyli-4-okso-3-tiatsolidinyyliasetamidi (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

Sp.: 124- 125 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,48 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 3,93 (2H, s), 4,25 (2H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 4,42 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 6,15-6,38 (2H, m), 7,45-7,53 (1H, m) ja 8,43 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$)

Esimerkki 10

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 mukaisella tavalla.

(1) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)-asetyyli-4-/ α -(4-kloorifenyyli)bentsyyli/piperatsiinin mono-oksaalihapposuola (kiteytetty uudelleen asetonin ja dietyylieetterin seoksesta)

Sp.: 117 - 126 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1720, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2,18-2,40 (4H, m), 3,32-3,63 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,43 (1H, s), 7,22-7,60 (9H, m) ja 9,25 (2H, lev. s)

(2) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-(2-hydroksi)-etyylipiperatsiinin monosuolahapposuola (kiteytetty uudelleen etanolin ja dietyylieetterin seoksesta)

Sp.: >128 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 3460, 1650 (olka), 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2,83-4,07 (8H, m), 3,18 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 3,82 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4,30 (2H, s), 4,39 (2H, s) ja 11,17 (1H, lev. s)

(3) 4-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyylimorfoliini (uudelleenkiteytetty metanolista)

Sp.: 155 - 156°C

IR (Nujol): 1680 (olka), 1650 (olka),
1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,30-3,70 (10H, m), 2,22 (2H, s), ja 4,42 (2H, t, $J=1,5\text{Hz}$)

(4) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylihomopiperatsiinin monorikkihapposuola (kiteytetty uudelleen etanolista)

Sp.: 198 - 199°C

IR (Nujol): 1665, 1645 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,83-2,20 (2H, m), 2,97-3,97 (8H, m), 3,52 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,42 (2H, s), 5,70 (1H, s) ja 7,17-7,83 (10H, m)

Esimerkki 11

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 5 mukaisesti.

(1) 3-bentsoyyli-4-okso-3-tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista)

Sp.: 139 - 140°C

IR (Nujol): 1735, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,75 (2H, s), 4,88 (2H, s) ja 7,23-7,73 (5H, m)

Analyysi, lask.: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$:

C; 57,95, H; 4,38, N; 6,76

Saatu: C; 58,25, H; 4,26, N; 6,69

(2) 3-(4-metyylibentsoyyli)-4-okso~~tiatsolidiini~~tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

Sp.: 122 - 123^oC

IR (Nujol): 1725, 1665 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,40 (3H, s), 3,63 (2H, s),
4,85 (2H, s), 7,16 (1H, d, J=9Hz) ja
7,50 (1H, d, J=9Hz)

(3) 3-(4-klooribentsoyyli)-4-okso~~tiatsolidiini~~tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

Sp.: 116 - 117^oC

IR (Nujol): 1710, 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,67 (2H, s), 4,88 (2H, s),
7,33 (2H, d, J=8Hz) ja 7,55 (2H, d, J=8Hz)

(4) 3-(4-trifluorimetyylibentsoyyli)-4-okso~~tiatsolidiini~~tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty etanolista)

Sp.: 102 - 104^oC

IR (Nujol): 1750, 1685 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,67 (2H, s), 4,90 (2H, s) ja
7,65 (4H, s)

(5) 3-(2,4-dimetoksibentsoyyli)-4-okso~~tiatsolidiini~~tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty asetoni ja metanolin seoksesta)

Sp.: 147 - 149^oC

IR (Nujol): 1715, 1680 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3,72 (2H, s), 3,73 (3H, s),
3,78 (3H, s), 4,82 (2H, s), 6,50 (1H, dd,
J=9Hz ja 2Hz), 6,52 (1H, d, J=2Hz) ja 7,20
(1H, d, J=9Hz)

(6) 3-(3-pyridiinikarbonyyli)-4-okso~~tiatsolidiini~~tiatsolidiini (uudelleenkiteytetty etanolista)

Sp.: 81 - 82^oC

IR (Nujol): 1745, 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,73 (2H, s), 4,97 (2H, s),

7,27-7,47 (1H, m), 7,77-8,00 (1H, m) ja
8,70-8,83 (2H, m)

(7) 3-(2-furoyyli)-4-oksotiatsolidiini (uudelleenkitetty etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

Sp.: 101 - 102°C

IR (Nujol): 1715, 1675 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,70 (2H, s), 4,85 (2H, s),
6,53 (1H, dd, J=4Hz ja 2Hz), 7,29 (1H, d,
J=4Hz) ja 7,59 (1H, d, J=2Hz)

(8) 3-(2-tenoyyli)-4-oksotiatsolidiini (uudelleenkitetty etyyliasetaatin ja di-isopropyylieetterin seoksesta)

Sp.: 86 - 87°C

IR (Nujol): 1715, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,70 (2H, s), 4,87 (2H, s),
7,00-7,23 (1H, m) ja 7,52-7,80 (2H, m)

Esimerkki 12

Natriumhydridiä (60-prosenttinen dispersio mineraaliöljyssä (0,58 g) lisättiin annoksittain ja samalla sekoittaen 4-oksotiatsolidiinin (1,50 g) ja 4-metoksibentseenisulfonyylikloridin (3,01 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (30 ml) 0°C:ssa ja seosta sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin etyyliasetaatin (10 ml) ja veden (50 ml) kesken ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla. Kakku pestiin vedellä ja di-isopropyylieetterillä ja kiteytettiin uudelleen etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 3-(4-metoksibentseenisulfonyyli)-4-oksotiatsolidiiniä (1,65 g) hieman ruskeina prismoina.

Sp.: 129 - 130°C

IR (Nujol): 1710, 1365, 1155 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,65 (2H, s), 3,87 (3H, s),
4,92 (2H, s), 7,62 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) ja 7,96
(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

Esimerkki 13

m-klooriperbentsoehapon (0,84 g) liuos dikloorimetaanissa (15 ml) lisättiin tipottain ja samalla sekoittaen 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylipiperatsiinin (1,45 g) liuokseen dikloorimetaanissa (15 ml) 0°C :ssa. Liuosta sekoitettiin 2 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen se sekoitettiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyn vesiliuoksen kanssa (30 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettu jäännös kiteytettiin uudelleen asetonin ja metanolin seoksesta, jolloin saatiin 4-okso-3-(4-difenyylimetyylipiperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli)-tiatsolidiini-1-oksidia värittöminä prismoina.

Sp.: 225 - 226°C

IR (Nujol): 1680, 1650, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ): 2,23-2,63 (4H, m),
3,27-3,70 (6H, m), 3,80-4,95 (5H, m) ja
7,10-7,53 (10H, m)

Esimerkki 14 (Rakeiden tai pikkurakeiden valmistus)

1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylipiperatsiini	500 (g)
Sakkaroosi	9250
Hydroksipropyyliselluloosa	200
Tärkkelys	50

Edellä olevat ainesosat sekoitetaan ja rakeistetaan tai tehdään jyviksi tavanomaiseen tapaan niin, että saadaan rakeita tai pikkurakeita.

Esimerkki 15

Kaliumpermanganaatin (0,34 g) liuos vedessä (3,5 ml) lisättiin 5 minuutin aikana tipottain ja samalla sekoittaen 20°C:ssa 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylipiperatiinin (0,5 g) liuokseen etikkahapossa (5 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti. Saatu seos pestiin vesipitoisella natriumbisulfiitilla ja uutettiin kloroformilla (10 ml). Vesikerros uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt kloroformikerrokset pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (0,42 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin kloroformiin ja pylväskromatografoitiin käyttämällä eluointiaineena kloroformia. Kohdeyhdistettä sisältävä jae haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 4-okso-3-(4-difenyylimetyylipiperatsin-1-yylikarbonyyli-metyyli)tiatsolidiini-1,1-dioksidia (0,15 g) värittöminä prismoina.

Sp.: 209 - 211°C

IR (Nujol: 1675, 1640, 1420 cm⁻¹

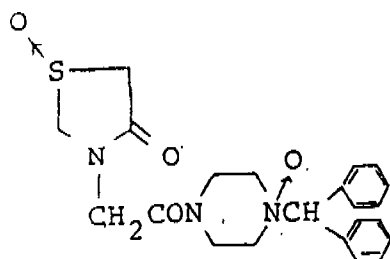
NMR (CDCl₃, δ): 2,17-2,55 (4H, m), 3,2-3,7 (4H, m), 3,78 (2H, s), 4,25 (3H: s), 4,65 (2H, s), 6,95-7,55 (10H, m)

Esimerkki 16

m-klooriperbentsoehapon (0,87 g) liuos dikloorimetaanissa (10 ml) lisättiin tipottain 30 minuutin aikana ja samalla sekoittaen 10°C:ssa 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylipiperatsiinin (1 g) liuokseen dikloorimetaanissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin 5,5 tuntia ympäristön lämpötilassa. Saatuun seokseen lisättiin N,N-dimetyyliformamidia (20 ml) ja sen jälkeen seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Saatuun seokseen lisättiin jäävettä (100 ml), kloroformia (100 ml) ja

vesipitoista natriumjodidia.

Kloroformikerros pestiin vesipitoisella natriumtiosulfaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljymäinen jäännös. Jäännös tehtiin eetterin ja di-isopropyylieetterin kanssa jauhemaiseksi, jolloin saatiin sakkaa. Tämä sakka pestiin di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-okso-3-(4-difenyyylimetyylipiperatsin-1-yyli-karbonyylimetyyli)tiatsolidiini-S,N⁴-dioksidia, jonka kaava on



(0,34 g)

Sp.: 161,5 - 164⁰C

IR (Nujol): 1690, 1675, 1640, 1490, 1480, 1415 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,45-3,7 (10H, m), 3,75 (1H, d, J=17Hz), 4,22 (1H, d, J=12Hz), 4,68 (1H, d, J=17Hz), 4,85 (1H, d, J=12Hz), 5,68 (1H, s), 7,1-7,4 (10H, m),

MASSA (M/Z): 427 (M⁺)

Esimerkki 17

Vettä (1,5 ml) ja 1N suolahappoa (3,5 ml) lisättiin 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyylipiperatsiiniin (1,00 g). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia, annettiin seistä 10 minuuttia 50⁰C:ssa ja sekoitettiin 30 minuuttia 50⁰C:ssa ja 24 tuntia ympäristön lämpötilassa kiteiden saostamiseksi. Kiteet saatiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyyli-

metyylipiperatsiinin monosuolahapposuolaa (0,9 g).

Sp. 220-222°C (haj.)

IR (Nujol): 1680(s), 1660 cm⁻¹

Seuraavat suolat saatiin edellä kuvatulla tavalla.

(1) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)-asetyyli-4-difenyylimetyyli-
metyylipiperatsiinin 1/2 rikkihapposuola

IR (Nujol): 1650 cm⁻¹

(2) 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyylimetyyli-
piperatsiinin monobromivetyhapposuola

IR (Nujol): 1650 cm⁻¹

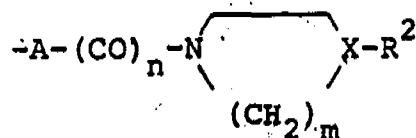
Patenttivaatimukset

1. Oksotiatsolidiiniyhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 on asyyli,

di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyylikar-
 bamoyyli(alempi)alkyyli,
 aryylikarbamoyyli(alempi)alkyyli,
 ar(alempi)alkyylikabamoyyli(alempi)alkyyli,
 heterosyklinen karbamoyyli(alempi)alkyyli,
 heterosyklinen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-
 alkyyli
 tiatsolidinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli,
 morfolinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli tai
 ryhmä, jonka kaava on:



jossa A on alempia lkyleeni,

n on kokonaisluku 0 tai 1,

m on kokonaisluku 2 tai 3,

X on ---N--- , $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{---}$ tai ---CH--- ja

R^2 on hydroksi,

alempi alkyyli, jossa voi olla

hydroksi, ar(alempi)alkyyli, jossa

voi olla halogeeni,

aryylitio, jossa voi olla halogeeni,

asyyli tai

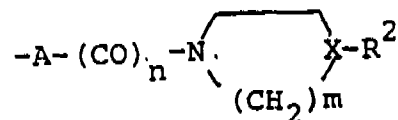
heterosyklinen ryhmä ja

Y on ---S--- , $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{---}$ tai $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{---}\text{O}$

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että

Y tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja
R¹ on aroyyli, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva
substituentti; areenisulfenyyli, jossa voi olla
yksi tai useampi sopiva substituentti; pyridyyli-
karbonyyli;
furoyyli;
tenoyyli;
di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyylikarbamoyy-
li(alempi)alkyyli;
aryylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
ar(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
pyridyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
furyyli(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
tiatsolidinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli;
morfolinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli tai
ryhmä, jonka kaava on



jossa A on alempi alkyleeni;

n on kokonaisluku 0 tai 1;

m on kokonaisluku 2 tai 3;

X on $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{-N-}}$, $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{-N-}}$ tai $-CH-$ ja

R² on hydroksi;

alempi alkyyli, jossa voi olla hydroksi;

ar(alempi)alkyyli, jossa voi olla
halogeeni;

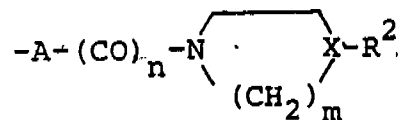
aryylitio, jossa voi olla halogeeni;

aroxyli;

areenisulfonyyli, jossa voi olla
halogeeni tai indolyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että

Y tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja
R¹ on bentsoyyli, jossa voi olla yksi tai kaksi
substituenttia valittuna alemmasta alkyylistä,
alemmasta alkoksista, halogeenista ja trihalo-
geenimetyylistä;
bentseenisulfonyyli, jossa voi olla alempi alkoksi;
pyridyylikarbonyyli;
furoyyli;
tenoyyli;
di(alempi)alkyyliaminon(alempi)alkyylikarbamoyyli-
(alempi)alkyyli;
fenyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
ksylyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
fenyyli(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
pyridyylikarbamoyyli(alempi)alkyyli;
furyyli(alempi)alkyyliakrbamoyyli(alempi)alkyyli;
tiatsolidinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli;
morfolinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli tai
ryhmä, jonka kaava on



jossa A on alempi alkyleeni;

n on kokonaisluku 0 tai 1;

m on kokonaisluku 2 tai 3;

X on $-N-$, $-\overset{O}{\underset{||}{N}}-$ tai $-CH-$ ja

R² on hydroksi;

alempi alkyyli, jossa voi olla hydroksi;

mono(tai di)fenyyli(alempi)alkyyli,

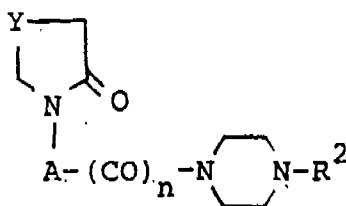
jossa voi olla halogeeni;

fenyylitio, jossa voi olla halogeeni;

bentsoyyli;

bentseenisulfonyyli, jossa voi olla halogeeni tai indolyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on yhdiste, jonka kaava on



jossa A, n, R² ja Y tarkoittavat kukin samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että

A ja Y tarkoittavat kumpikin samaa kuin patenttivaatimuksessa 4,

n on 1 ja

R² on ar(alempi)alkyyli, jossa voi olla halogeeni.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 1-(4-okso-3-tiatsolidinyyli)asetyyli-4-difenyyylimetyyripiperatsiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 4-okso-3-(4-difenyyylimetyyripiperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli)-tiatsolidiini-1-oksidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

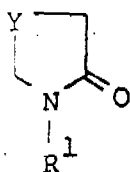
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että

Y tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja

R¹ on asyyli.

~~9.~~ Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että se on
3-(4-metoksibentsoyyli)-4-okso-tiatsolidiini tai sen
farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

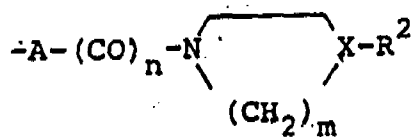
10. Menetelmä valmistaa oksotiatsolidiiniyhdistettä,
jonka kaava on



(I)

jossa R^1 on asyyli,

di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyylikar-
bamoyyli(alempi)alkyyli,
aryylikarbamoyyli(alempi)alkyyli,
ar(alempi)alkyylikabamoyyli(alempi)alkyyli,
heterosyklinen karbamoyyli(alempi)alkyyli,
heterosyklinen(alempi)alkyylikarbamoyyli(alempi)-
alkyyli
tiatsolidinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli,
morfolinyylikarbonyyli-(alempi)alkyyli tai
ryhmä, jonka kaava on:



jossa A on alempia lkyleeni,

n on kokonaisluku 0 tai 1,

m on kokonaisluku 2 tai 3,

X on -N-, $\overset{O}{\underset{|}{\text{C}}}$ tai -CH- ja
-N-

R^2 on hydroksi,

alempi alkyyli, jossa voi olla

hydroksi, ar(alempi)alkyyli, jossa

voi olla halogeeni,

aryylitio, jossa voi olla halogeeni,

asyyli tai

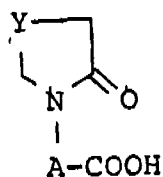
heterosyklinen ryhmä ja

Y on $-S-$, $-S-\overset{O}{\parallel}$ tai $-S-\overset{O}{\parallel}-O$

tai sen suolaa,

t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on



jossa A ja Y tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,

tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola,

saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^a on di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyli-
amino,

aryyliamino, ar(alempi)alkyyliamino,

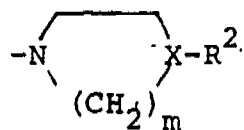
heterosykliamino,

heterosykli(alempi)alkyyliamino,

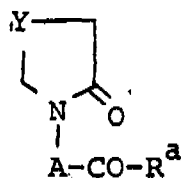
tiatsolidinyyli,

morfolinyyli tai

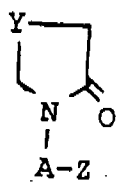
ryhmä, jonka kaava on



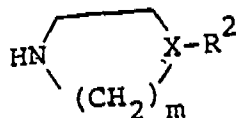
R^2 , X ja m tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen aminoryhmässä sijaitsevan reaktiivisen johdoksen
tai sen suolan kanssa,
niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



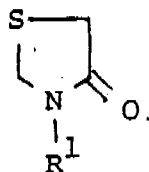
jossa A, Y ja R^a tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suola; tai
(b) yhdiste, jonka kaava on



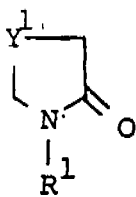
jossa A ja Y tarkoittavat kukin samaa kuin edellä ja
Z on happotähde,
saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^2 , X ja m tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suolan kanssa,
niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suola
niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja

Y^1 on $\overset{\overset{O}{\uparrow}}{-S-}$ tai $\overset{\overset{O}{\uparrow}}{-S-}_2$,

tai sen suola.

11. Farmaseuttinen seos, tunnettu siitä, että se sisältää tehokkaana ainesosana yhtä tai useampaa patenttivaatimuksen 1. mukaista oksotiatsolidiiniyhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettynä tunnistamisaktivaattorina.

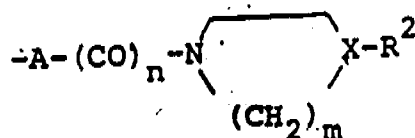
Patentkrav

1. Oxotiazolidinföreningar med formeln



där R^1 är acyl,

di (lägre) alkylamino (lägre) alkylkarbamoyl-
 (lägre) alkyl,
 arylkarbamoyl (lägre) alkyl
 ar (lägre) alkylkarbamoyl (lägre) alkyl,
 heterocyklisk karbamoyl (lägre) alkyl,
 heterocyklisk (lägre) alkylkarbamoyl (lägre)-
 alkyl,
 tiazolidinylkarbonyl (lägre) alkyl,
 morfolinylkarbonyl (lägre) alkyl eller
 en grupp med formeln



där A är lägre alkyl,

n är ett helt tal 0 eller 1,

m är ett helt tal 2 eller 3,

X är -N-, =N-O eller -CH- och

R^2 är hydroxi,

lägre alkyl eventuellt med hydroxi,

ar (lägre) alkyl eventuellt med halogen,

aryltio eventuellt med halogen,

acyl eller

heterocyklisk grupp och

Y är -S-, =S-O eller =S O₂

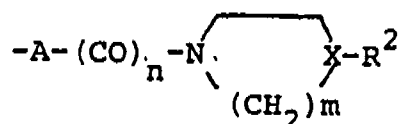
eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d

därav, att

Y avser samma som i patentkrav 1 och

R^1 är aroyl eventuellt med en eller flera lämpliga substituenten;
 arensulfonyl eventuellt med en eller flera lämpliga substituenten;
 pyridylkarbonyl;
 furoyl;
 tenoyl;
 di(lägre)alkylamino(lägre)alkylkarbamoyl-(lägre)alkyl;
 arylkarbamoyl(lägre)alkyl;
 ar(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl;
 pyridylkarbamoyl(lägre)alkyl;
 furyl(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl;
 tiazolidinylkarbonyl(lägre)alkyl;
 morfolinylkarbonyl(lägre)alkyl eller en grupp med formeln



där A är lägre alkylen;

n är ett helt tal 0 eller 1;

m är ett helt tal 2 eller 3;

X är -N-, =N→O eller -CH- och

R^2 är hydroxi;

lägre alkyl eventuellt med hydroxi;

ar(lägre)alkyl eventuellt med halogen;

aryltio eventuellt med halogen;

aroyl;

arensulfonyl eventuellt med halogen eller indonyl.

3. Förening enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att

Y avser samma som i patentkrav 1 och

R^1 är benzoyl med en eller två substituenten valda från lägrealkyl, lägre alkoxi, halogen eller trihalogenmetyl;

benzensulfonyl eventuellt med lägre alkoxi;

pyridylkarbonyl;

furoyl;

tenoyl;

di(lägre)alkylamino(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl;

fenylkarbamoyl(lägre)alkyl;

xylylkarbamoyl(lägre)alkyl;

fenyl(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl;

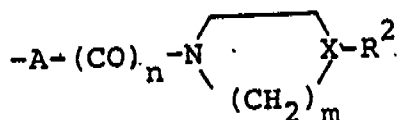
pyridylkarbamoyl(lägre)alkyl;

furyl(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl;

tiazolidinylkarbonyl(lägre)alkyl;

morfolinylkarbonyl(lägre)alkyl eller

en grupp med formeln



där A är lägre alkylen;

n är ett helt tal 0 eller 1;

m är ett helt tal 2 eller 3;

X är -N-, =N-O eller -CH- och

R^2 är hydroxi;

lägre alkyl eventuellt med hydroxi;

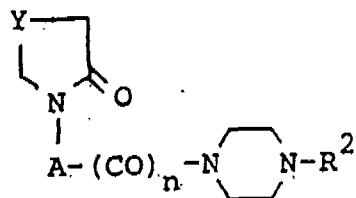
mono(eller di)fenyl(lägre)alkyl eventuellt med halogen;

fenyltio eventuellt med halogen;

benzoyl;

benzensulfonyl eventuellt med halogen eller indonyl.

4. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är en förening med formeln



där A, n, R² och Y avser envar samma som i patentkrav 1, eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

5. Förening enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att

A och Y avser vardera samma som i patentkrav 4,
n är 1 och
R² är ar(lägre)alkyl, eventuellt med halogen.

6. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1-(4-oxo-3-tiazolidinyl)acetyl-4-difenyl-metylpiperazin eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

7. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 4-oxo-3-(4-difenylmetylpiperazin-1-yl-karbonylmetyl)tiazolidin-1-oxid eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

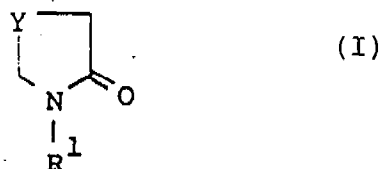
8. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att

Y avser samma som i patentkrav 1 och
R¹ är acyl.

9. Förening enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är

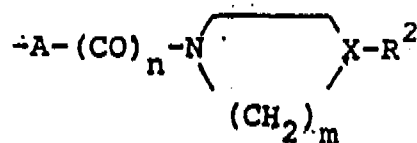
3-(4-metoxibenzoyl)-4-oxotiazolidin eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

10. Förfarande för framställning av en oxotiazolidinförening med formeln



där R^1 är acyl,

di(lägre)alkylamino(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl,
 arylkarbamoyl(lägre)alkyl,
 ar(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl,
 heterocyklisk karbamoyl(lägre)alkyl,
 heterocyklisk(lägre)alkylkarbamoyl(lägre)alkyl,
 tiazolidinylkarbonyl(lägre)alkyl eller
 en grupp med formeln



där A är lägre alkylen,

n är ett helt tal 0 eller 1,

m är ett helt tal 2 eller 3,

X är -N-, =N→O eller -CH- och

R^2 är hydroxi,

lägre alkyl eventuellt med hydroxi,

ar(lägre)alkyl eventuellt med halogen,

aryltio eventuellt med halogen,

acyl eller en

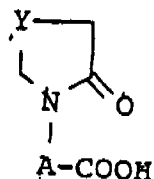
heterocyklisk grupp och

Y är -S-, =S→O eller =S O₂

eller dess salt,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) en förening med formeln

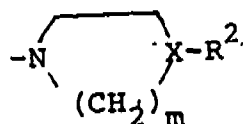


där A och Y avser envar samma som ovan, eller dess reaktiva derivat i karboxigruppen, eller dess salt

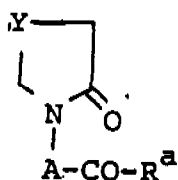
bringas att reagera med en förening med formeln



där R^a är di(lägre)alkylamino(lägre)alkylamino, arylamino, ar(lägre)alkylamino, heterocyklisk amino, heterocyklisk (lägre)alkylamino, tiazolidinyl, morfonyl eller en grupp med formeln

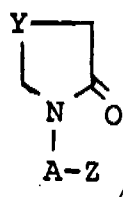


där R^2 , X och m avser envar samma som ovan, eller dess reaktiva derivat i aminogruppen, eller dess salt, för att erhålla en förening med formeln

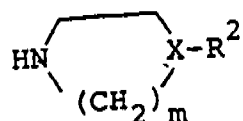


där A, Y och R^a avser envar samma som ovan, eller dess salt; eller

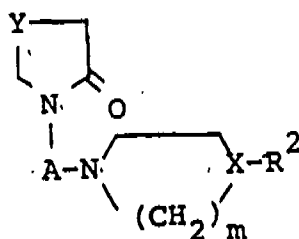
(b) en förening med formeln



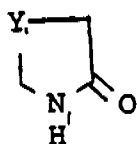
där A och Y avser envar samma som ovan och
Z är en syrarest,
bringas att reagera med en förening med formeln



där R^2 , X och m avser envar samma som ovan,
eller med dess salt,
för att erhålla en förening med formeln

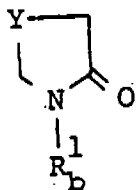


där R^2 , X, Y, m och A avser envar samma som ovan,
eller dess salt; eller
(c) en förening med formeln



där Y avser samma som ovan,
eller dess salt,

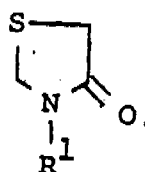
bringas att reagera med ett acyleringsmedel för att erhålla en förening med formeln



där Y avser samma som ovan och

R_b^1 är acyl; eller

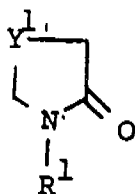
(d) oxideras en förening med formeln



där R^1 avser samma som ovan,

eller dess salt,

för att erhålla en förening med formeln



där R^1 avser samma som ovan och

Y^1 är $=S \rightarrow O$ eller $=S O_2$,

eller dess salt.

11. Farmaceutisk blandning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller som effektiv beståndsdel en eller flera oxotiazolidinföreningar enligt patentkrav 1 eller deras farmaceutiskt godtagbara salter och farmaceutiskt godtagbara bärare.

12. Förening enligt patentkrav 1 eller dess farmaceutiskt godtagbara salt för användning som identifieringsaktivator.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

840260 COTD 207/27
840261 - - -

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 54916 COTD 207/26
P 66600 COTD 227/087

CH

DE

DK

FR

GB 4 2098215 COTD 277/04

NO

SE

US P 3309377 US-16. 260-301

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts 87(1977)849794

20.8.91

A. Tishchenko

Allekirjoitus