

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770109 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770109

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.01.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.01.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.07.1977**

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

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

17.01.1976 DE 2601598

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lang, Hans-Jochen, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Muschaweck, Roman, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

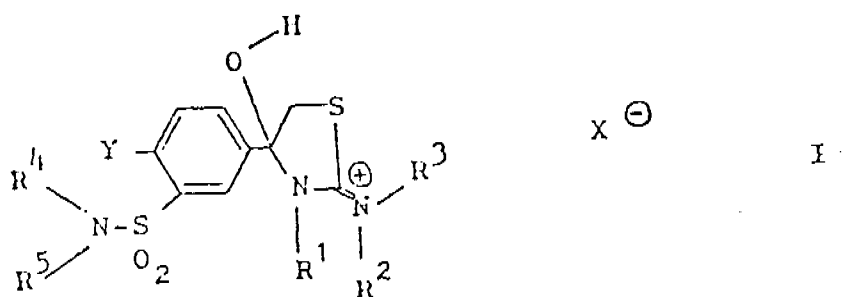
Tiatsolidiinijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Tiazolidinderivat och förfarande för framställning av dem

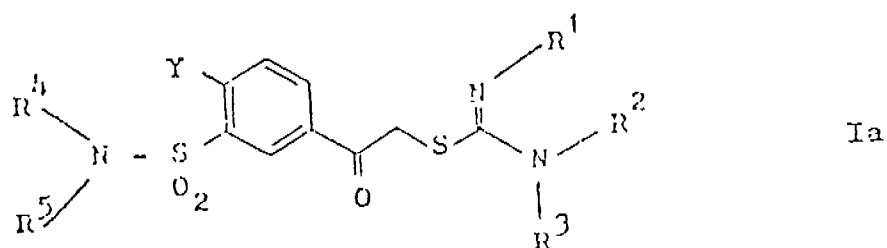
Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Tiatsolidiini johdannaisia ja menetelmiä niiden valmistamiseksi -
Tiazolidinderivat och förfarande för framställning av dem

Tämän keksinnön kohteina ovat tiatsolidiini johdannaiset, joiden
yleiskaava I on:



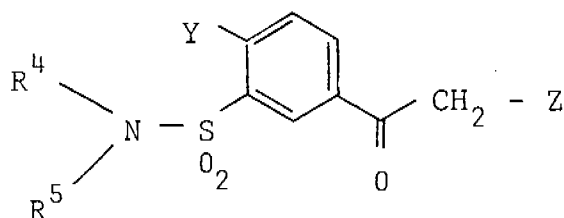
tai niiden tertiääriset emäkset, joiden kaava Ia on:



jossa R^1 merkitsee alkyyli- tai alkenyyliähteitä, joissa on 1-4 C-atomia tai sykloalkyyliähteitä, joissa on 3-6 C-atomia, R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät alkyyliähteitä, joissa on 1-6 C-atomia, sykloalkyyliähteitä, joissa on 3-6 C-atomia, alkenyyliähteitä, joissa on 3-4 C-atomia, fenyylialkyyliähteitä, joiden alkyyliosassa on 1-3 A-atomia, fenyylitähteitä ja jossa R^1 ja R^2 voivat myös yhdessä vastata alkyleeniketjua, jossa on 2 tai 3 C-atomia ja/tai R^2 yhdessä R^3 :n kanssa voivat vastata mahdollisesti sivuketjuista alkyleeniketjua, jossa on 4-7 C-atomia, jossa metyleeniryhmä voi olla korvattu O-atomilla tai NCH_3 -ryhmällä, jossa Y merkitsee vetyä, bromia tai klooria, R^4 vetyä tai alkyylitähdettä, jossa on 1-4 C-atomia, R^5 vetyä, alkyylitähdettä, jossa on 1-4 C-atomia, sykloalkyyliä, jossa on 5-7 C-atomia, bentsyyliähdettä, jonka aromaattisessa renkaassa on mahdollisesti substituenttina kloori tai metyyli, tai fenyylietiyyliä, jolloin R^4 ja R^5 voivat yhdessä merkitä myös mahdollisesti sivuketjuista alkyleeniketjua, jossa on 4-7 C-atomia, ja X merkitsee farmakologisesti hyväksyttävän hapon anionia.

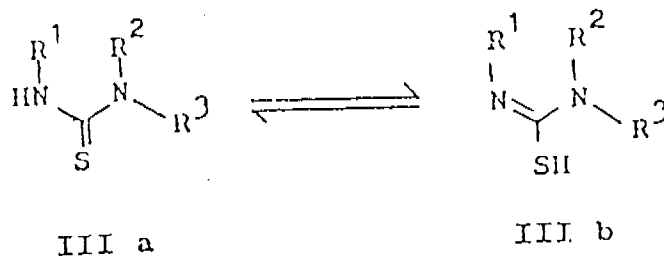
Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä yleiskaavan I mukais-
ten yhdisteiden valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että

a) yhdisteiden, joiden yleiskaava II on

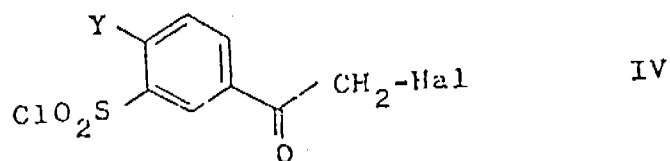


II

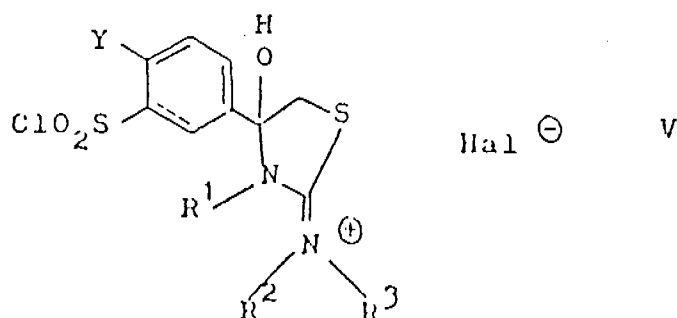
jossa R⁴:llä, R⁵:llä ja Y:llä on mainittu merkitys, ja Z vastaa epä-
 orgaanisen tai orgaanisen hapon aktivoidun esterin tähdettä, annetaan
 reagoida tiiovirtsa-aineiden kanssa, jotka ovat yleiskaavaan III mukai-
 sia ja jotka voivat esiintyä molempia kaavoja IIIa ja IIIb vastaavissa
 muodoissa:



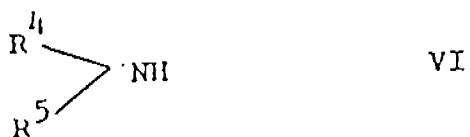
joissa R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on ilmoitettu merkitys, tai
 b) yhdisteiden, joiden yleiskaava IV on:



jossa Y:llä on ilmoitettu merkitys ja Hal vastaa klooria tai bromia, annetaan reagoida kaavan III mukaisten tiiovirtsa-aineiden kanssa ja saatujen tiatsolidiini johdannaisten, joiden yleiskaava V on:

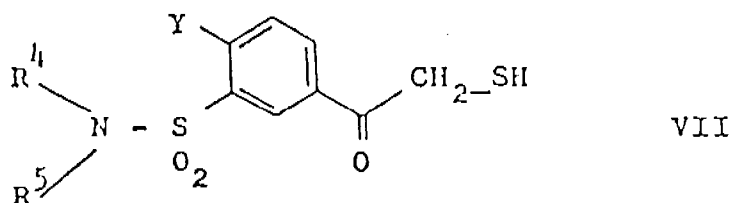


jossa R_1 :llä, R_2 :lla ja R_3 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida ammoniakin, primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, jonka yleiskaava VI on:

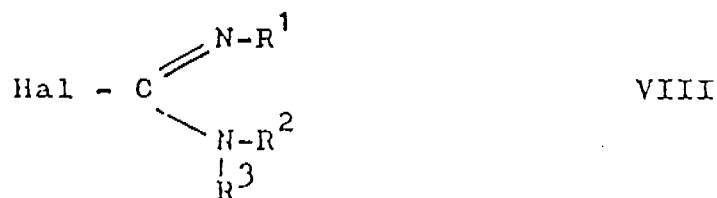


jossa R^4 :llä ja R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, tai

c) yhdisteiden, joiden yleiskaava VII on:

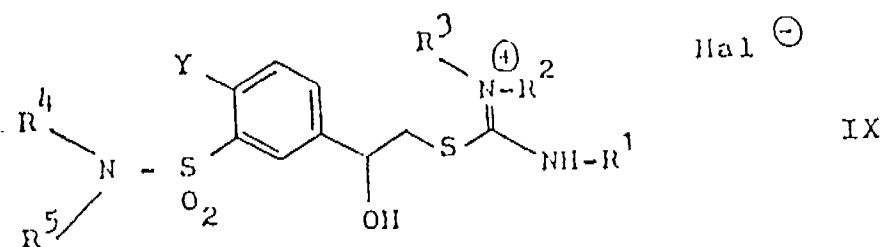


annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden kaava VIII on:



joissa R^1 :llä - R^5 :llä ja Y:llä on ilmoitettu merkitys ja Hal vastaa klooria tai bromia,

d) yhdisteitä, joiden yleiskaava IX on:

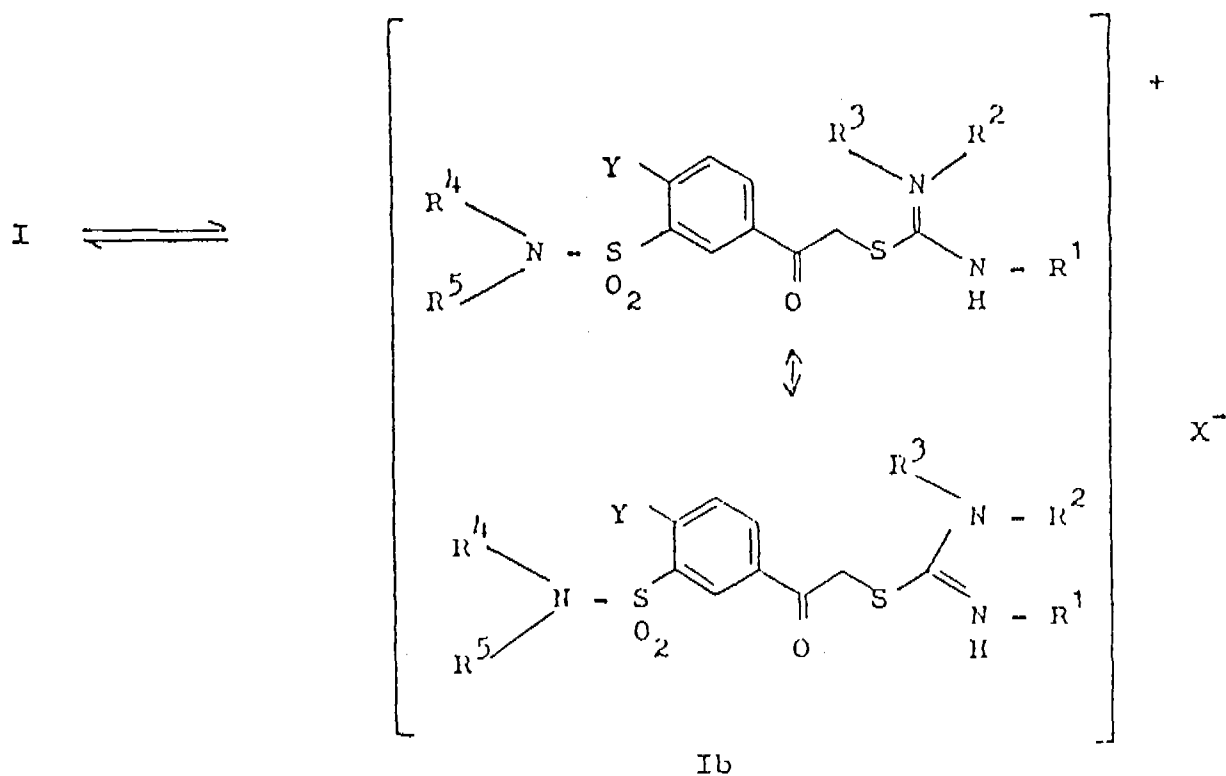


jossa R^1 :llä - R^5 :llä ja Y:llä on ilmoitettu merkitys, ja Hal vastaa klooria tai bromia, käsitellään hapettavan aineen kanssa ja haluttaessa tavoilla a) - d) saadut yleiskaavan I mukaiset suolat (X = hapon

Epäorgaanisina happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi: halo-
geenivetyhapot kuten suolahappo ja bromivetyhappo, samoin kuin rikki-
happo, fosforihappo ja amidosulfonihappo.

Orgaanisina happoina mainittakoon esimerkiksi: muurahaishappo, etikkahappo, bentsoehappo, meripihkahappo, fumaarihappo, maleiinihappo, maitohappo, viinihappo, sitruunahappo, salisyylihappo, oksietaanisulfonihappo, etyleenidiamiinitetraetikkahappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo ym..

Kvaternääriset yhdisteet I voivat esiintyä myös tautomeeri-
muodossaan Ib:



Keksinnön mukaiset kaavaa I vastaavat yhdisteet voivat lisäksi esiintyä mahdollisina geometrisina isomeeri-rakenteinaan.

Substituenttien $R^1 - R^5$ alkyyli- tai alkenyyliähteet voivat olla sekä suora- että sivuketjuisia.

Yhdisteistä I tai Ib saatavat ja niistä saadut vastaavat tertiäriset emäksiset yhdisteet esiintyvät yksinomaan ei-syklisessä muodossa Ia.

Keksinnön mukaisista kvaternäärisistä yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä esitetään seuraavassa vain syklinen muoto kulloinkin kysymykseen tulevan aineen yhtenä mahdollisista isomeeri- tai tautomeerimuodoista.

Kohdassa a) kuvattu menettelytapa suoritetaan edullisesti siten, että yhdisteiden II annetaan reagoida tiovirtsa-aineiden III kanssa moolisuhteessa $k:1 - 1:1,5$. Suuremmin mooliylimäärin tiovirtsaainetta käyttäen ei yleensä saavuteta mitään mainittavia etuja. Reaktio suoritetaan edullisesti neutraalissa liuottimessa, kuten esimerkiksi polaarisisissa orgaanisissa liuottimissa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, nitrometaanissa, dietyleeniglykolidimetyylietterissä ja näiden kaltaisissa liuottimissa. Erityisen edullisiksi reaktioväliaineiksi osoittautuivat kuitenkin etikkahappo-pienalkyyliesterit, kuten etikkahappometyyliesteri ja etikkahappoetyyliesteri, pienimolekyyliset alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia, erityisesti metanoli, etanoli, isopropanoli, samoin kuin pienimolekyyliset dialkyyliketonit, kuten esim. asetoni, metyylietyyliketoni. Käyttökelpoisia voivat olla myös mainittujen liuottimien seokset, kuten myös seokset, joissa on mainittuja liuottimia yksinään pienten määrien kanssa vähemmän sopivia liuottimia, kuten esimerkiksi seokset metanoli/bentseeni, etanoli/tolueneeni, metanoli/dietyylietteri, etanoli/tetrakloorimetaani, asetoni/kloroformi, jolloin tarkoituksenmukaisuussyistä polaarisempaa liuotinta on oltava läsnä ylimäärin. Keskenään reagoivat aineet voivat olla tällöin suspendoituina tai liuenneina kulloinkin kysymyksessä olevaan liuottimeen. Periaatteessa reaktio-osapuolet voidaan antaa reagoida keskenään myös liuotinta käyttämättä, etenkin silloin kun käytetään mahdollisimman alhaisen sulamispisteen omaavaa kyseeseen tulevaa tiovirtsaainetta, jolloin kuitenkin eksotermisen reaktion seurauksena voi esiintyä satunnaisesti sivureaktioita.

Reaktio tapahtuu kohtuullisen eksotermisenä ja voidaan suorittaa lämpötilavälillä 0° - 100° , lähinnä välillä 10° - 70° . Erityisen edullinen lämpötila-alue on välillä 20° - 55°C .

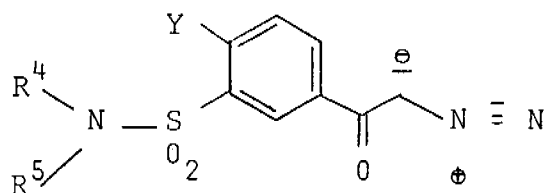
Reaktion kesto aika riippuu suuressa määrin reaktiolämpötilasta ja on välillä 2 minuuttia korkeammalla lämpötiloissa - 60 tuntia alhaisemmissa lämpötiloissa. Edullisimmassa lämpötila-alueessa reaktion kesto aika on yleensä välillä 5 minuuttia - 40 tuntia.

Yhdisteet I eroittuvat usein reaktion kuluessa vaikealiukoisina yhdisteinä, jolloin saantoa voidaan mahdollisesti kohottaa lisäämällä myöhemmin reaktion lopussa sopivaa saostusainetta. Saostusaineina käytetään esimerkiksi hiilivetyjä, kuten bentseeniä, tolueenia, sykloheksaania, petrolieetteriä, ligroiinia, tetrakloorimetaania, erityisesti sopivia ovat etikkahappo-pienalkyyliesterit, joiden alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, kuten etikkahappoetyyliesteri ja etikkahappo-n-butyyliesteri, dialkyylietterit, joissa on 4-8 hiiliatomia, kuten esim. dietyylietteri, di-isopropyylieetteri ja di-n-butyylieetteri. Jos reaktion suorittamisen jälkeen saadaan liuosta. Kaavan I mukaiset suolat saostetaan tarkoituksenmukaisimmin mahdollisen edeltävän reaktioliuoksen konsentroinnin jälkeen jollakin mainitulla saostavalla aineella tai edullisimmin liuos suodatetaan epähomogeenisten epäpuhtauksien poistamiseksi johonkin mainittuun saostusaineeseen, jota sekoitetaan. Koska yhdisteiden II reaktio tiiovirtsa-aineiden III kanssa tapahtuu optimaalisesti suoritettuna käytännöllisesti katsoen kvantitatiivisesti, saadut haluttujen yhdisteiden raakatuotteet ovat useimmiten jo analyyttisesti puhtaita.

Suurimmasta osasta käytettäviä tiiovirtsa-aineita on esitetty selostuksia kirjallisuudessa. Niitä valmistetaan esim. antamalla amiinien reagoida isotiosyanaattien tai tiofosgeenin kanssa (vrt. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Bd. 9, s, 884, 4. Aufl., 1955).

Kaavan II mukaisissa yhdisteissä aktivoitunut esterin tähteenä tulevat kysymykseen esimerkiksi Cl, Br, J, $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-O-}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-O-}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-O-}$. Niitä voidaan saada usein menetelmin.

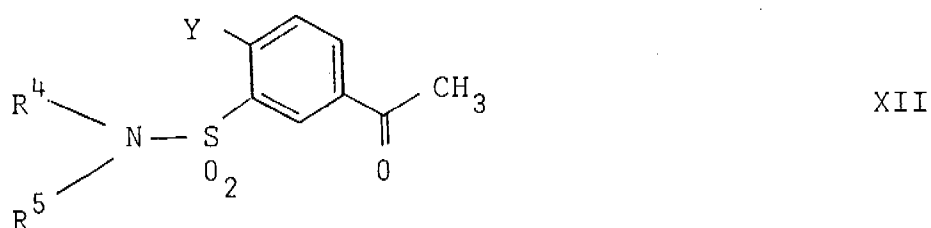
Siten yleiskaavan XI mukaiset diatsoketonit:



XI

voidaan muuttaa hapoilla käsitellen kaavan II mukaisiksi ketoneiksi. Tämä menetelmä samoin kuin joukko yhdisteitä II ja XI tunnetaan kirjallisuuden perusteella sveitsiläinen patentti no. 389 591 ja belg. patentti No. 610 633), muita kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa ja antaa reagoida vastaavalla tavalla.

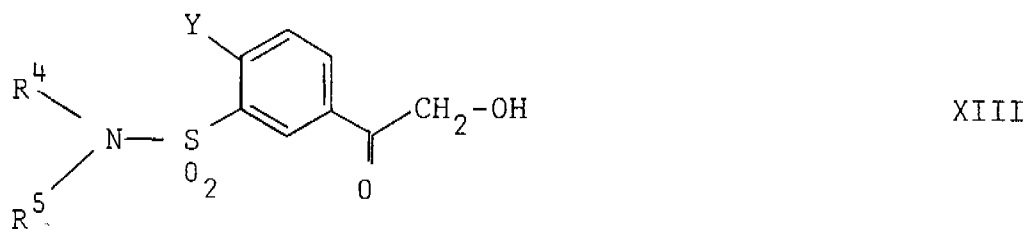
Koska diatsoalkaanit ovat erittäin myrkyllisiä, räjähtäviä ja vaikeasti käsiteltäviä, kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 :llä R^5 :llä ja Y:llä on ilmoitettu merkitys ja Z vastaa klooria tai bromia, valmistetaan edullisemmin siten, että yleiskaavan XII mukaisten yhdisteiden



annetaan reagoida kirjallisuuden perusteella tunnetuissa olosuhteissa sopivan halogenointiaineen, kuten esim. alkuaineina olevien kloorin tai bromin, sulfuryylikloridin, monokloorivirtsä-aineen, kupari-II-bromidin, bromidioksaanin, N-bromisukkiini-imidin kanssa.

Mukavasti saatavat yhdisteet XII ovat, siinä tapauksessa, että Y vastaa klooria, ja $R^4 = R^5$ vastaa vetyä, tunnettuja kirjallisuuden perusteella (Arzneimittel-Forsch. 13, 269 (1963); muita keksinnön mukaisessa menetelmässä tarvittavia kaavan XII mukaisia yhdisteitä valmistetaan analogisella tavalla.

Lopuksi kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan saada vielä siten, että sveitsiläisen patenttiselostuksen 389 591 perusteella tunnettujen yleiskaavan XIII mukaisten α -hydroksiketonien



tai vastaavasti substituoitujen yhdisteiden, joita voidaan valmistaa

analogisella tavalla, annetaan reagoida kirjallisuuden perusteella tunnetuissa olosuhteissa orgaanisten ja epäorgaanisten happojen aktivoitujen johdannaisten kuten metaanisulfonihappokloridin, etaanisulfonihappokloridin, bentseenisulfonihappokloridin, p-tolueenisulfonihappokloridin, tionyylibromidin, fosforitrikloridin, fosforitribromidin, fosforioksikloridin kanssa.

Tarvittavat hydroksiketonit, joissa $R^4 = H$, R^5 vastaa vetyä tai pientä alkyylia, Y vetyä ja halogeenia, ovat tunnettuja kirjallisuuden perusteella (sveitsiläinen patentti Nr. 389 591).

Yleiskaavan IV mukaisten sulfokloridien annetaan reagoida kohdassa a) esitetyn menettelytavan mukaisesti tiovirtsa-aineiden III kanssa menetelmätavan a) yhteydessä selostetussa reaktioväliaineessa, jolloin alkoholeja ei kuitenkaan sisällytetä ensisijaisten liuottimien joukkoon. Myöskin reaktio-osapuolten moolisuhteet, reaktiolämpötila-alue ja reaktion kesto aika vastaavat menetelmätavan a) suoritustapoja.

Saadut kaavan V mukaiset tioatsolidiinit eroittuvat useimmiten reaktion kuluessa vaikealiukoisina erilleen ja yhdisteiden V saantoja voidaan myös parantaa lisäämällä, mahdollisen edeltävän konsentroinnin jälkeen, sopivaa saostusainetta.

Saostusaineiksi soveltuvat tähän tarkoitukseen menetelmätavan a) yhteydessä käytettäväksi mainitut liuottimet. Jos reaktion päätyttyä saadaan liuosta, kaavan V mukaiset yhdisteet saostetaan tarkoituksenmukaisimmin, mahdollisen edeltävän reaktioseoksen konsentroinnin jälkeen, jollakin mainituista saostusaineista tai edullisimmin suodattetaan sekoittaen kulloinkin käytettävään saostusaineeseen. Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat useimmiten hyvin puhtaita. Mahdollisesti tarvittavaa puhdistusta varten ne voidaan myös kiteyttää uudelleen neutraalista, mahdollisimman vedettömistä ja alkolittomista liuottimista, kuten esimerkiksi asetonista, metyylietyyliketonista, asetonitriilistä, nitrometaanista. Erityisen edullista on kuitenkin uusintasaostus, jotta voitaisiin välttää yhdisteiden V voimakas terminen kuormittaminen. Tätä varten kulloinkin kysymykseen tuleva kaavan V mukainen raakatuote liuotetaan puhtaaseen ja neutraaliin liuottimeen, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidiin, dimetyyliasetamidiin, asetoniin, asetonitriiliin, nitrometaaniin $0-30^{\circ}\text{C}$:ssa, liuosta käsitellään mahdollisesti aktiivihiiilen kanssa ja saostattamisen jälkeen yhdisteet saostetaan jollakin mainituista saostusaineista.

Reaktion kulun yksiselitteisyys halogeeniketonien IV reagoides-

sa tiovirtsa-aineiden III kanssa tiatsolidiineiksi V yllättää siksi, että ensiksikin tiovirtsa-aineet III reagoivat spesifisesti yhdisteen IV bromiketonitähteen kanssa siten, että kloorisulfonyyliryhmä säilyy koskemattomana, ja toiseksi siksi, että yhdisteiden IV ja V sulfoklooridiryhmä ei reagoi yhdisteiden V hydroksiryhmän kanssa vaikka läsnä on heikkoina emäksinä reagoivia tiovirtsa-aineita III.

Näin saatujen yleiskaavan V mukaisten sulfonihappokloridien annetaan nyt reagoida ammoniakkin tai kaavan VI mukaisen amiinin kanssa kaavan Ia mukaisiksi yhdisteiksi. Tällöin voidaan käyttää sekä ammoniakkin ja kaavan VI mukaisen amiinin vesiliuoksia että myös nestemäistä ammoniakkia tai puhtaita amiineja ylimäärin, jolloin ylimääräinen ammoniakki tai amiini toimii samanaikaisesti liuottimena. Reaktio voidaan suorittaa myös orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dietyleeniglykoli-dimetyylieetterissä, jolloin erityisen sopivia ovat pienimolekyylliset alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia, kuten esim. metanoli, etanoli tai isopropanoli. Sulfokloridien V reaktioon vastaaviksi sulfoniamideiksi tarvitaan teoreettisesti mooli ammoniakkia tai amiinia VI kun läsnä on kaksi moolia apuemästä. Moolia kohden sulfokloridia V käytetään vähintään 3 moolia ammoniakkia tai amiinia VI, lähinnä kuitenkin suurempi ylimäärä, noin 3-7 moolia ammoniakkia tai amiinia VI yhtä moolia kohden sulfokloridia tai vieläkin enemmän. Työn suorittamiseen voidaan käyttää myös yksi tai kaksi moolia ammoniakkia tai amiinia VI, jos työ suoritetaan apuemäksen läsnäollessa, jolloin apuemästä käytetään noin 1 - 6 mooliekvivalenttia. Apuemäksiksi soveltuvat epäorgaaniset ja orgaaniset hydroksidit, karbonaatit ja vetykarbonaatit, samoin kuin heikkojen epäorgaanisten ja orgaanisten happojen suolaliuokset, jolloin kaikissa tapauksissa erityisen edullisia ovat tertiääriset amiinit, kuten esimerkiksi trietyyliamiini, tri-n-butyyliamiini, metyyli-disykloheksyyliamiini, etyyli-disykloheksyyliamiini.

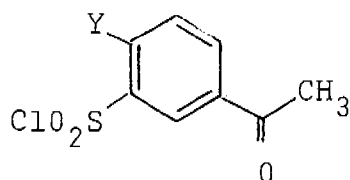
Tertiäärinenkin amiini voi, ylimäärin käytettynä, soveltua, muuta liuotinta lisäämättä reaktioväliaineeksi. Reaktio tapahtuu eksotermisesti, minkä vuoksi työ suoritetaan edullisesti lämpötilojen ollessa välillä -35° - $+40^{\circ}\text{C}$, lähinnä välillä $+10^{\circ}$ - $+25^{\circ}\text{C}$. Reaktioajan on oltava vähintään 30 minuutin pituinen ja reaktioseoksen jatkokäsittely on suoritettava viimeistään viiden tunnin kuluttua. Jatkokäsittelyä varten, mahdollisen amiinin poistislauksen jälkeen, laimen-

netaan vedellä, jolloin kaavan Ia yhdisteet saostuvat vaikealiukoisina erilleen. Jos R^4 tai R^5 merkitsevät vetyatomia, pH olisi säädettävä mahdollisuuden mukaan välille 7,5-8,5. Yhdisteet eroittuvat välittömästi vedellä suoritettun saostuksen jälkeen usein sitkeinä öljyinä, jotka kiteytyvät nopeasti tai vähemmän nopeasti. Kiteytymistä voidaan jouduttaa käsittelemällä useaan kertaan sopivalla liuottimella, kuten esimerkiksi vedellä, eetterillä, di-iso-propyylietterillä, tetra-kloorimetaanilla, petrolieetterillä, etikkahappo-n-butyyliesterillä.

Vedellä suoritettun saostuksen jälkeen saadut yhdisteet uutetaan lähinnä sopivalla liuottimella, lähinnä etikkahappo-pienalkyyliesterillä, kuten esimerkiksi etikkahappometyyliesterillä tai etikkahappo-etyyliesterillä. Kuivauksen jälkeen uute haihdutetaan kuiviin vakuumissa.

Emäksiset yhdisteet Ia voidaan sitten eristämistä ja puhdistusta enempää jatkamatta muuttaa protonihapolla käsittelemällä vastaviksi kvaternääriseksi kaavan I mukaisiksi happoadditiotuotteiksi.

Menetelmätavassa b) tarvittavia halogeeniketoneja IV saadaan kaavan XIV mukaisista ketoneista:



XIV

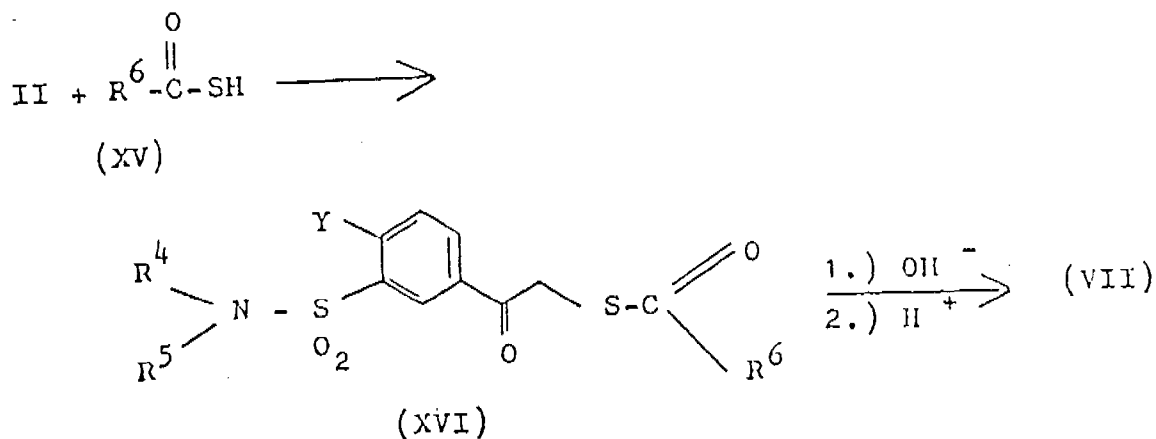
tunnetulla tavalla sopivan halogenointiaineen avulla, esim. menetelmätavassa a) selostettujen, yhdisteiden XII halogenoinnissa käytettyjen aineiden avulla.

Menetelmätavassa c) kaavan VII mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida liuottimessa tunnettujen kaavan VIII mukaisten yhdisteiden kanssa. Liuottimiksi soveltuvat erityisen hyvin pienimolekyyliset alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia samoin kuin etikkahapon pienimolekyyliset alkyyliesterit, joiden alkyylisosassa on 1-4 hiiliatomia, kuten esimerkiksi etikkahappometyyliesteri ja etikkahappoetyyliesteri.

Reaktiot suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0° - 60°C , lähinnä välillä 15° - 35°C , jolloin reaktioaika on 5-60 tuntia. Eriytyisen hyvin tähän reaktioon soveltuviksi osoittautuvat etenkin yhdisteet VII, joiden sulfamoyyliryhmässä sen ohella, että R^4 = vety, on

tilava orgaaninen tähde R^5 , kuten esimerkiksi sykloheptyyli tai tert.-butyyli tai sellaiset yhdisteet VII, joiden R^4 :ssä ja R^5 :ssä on kulloinkin substituentteina orgaaninen tähde.

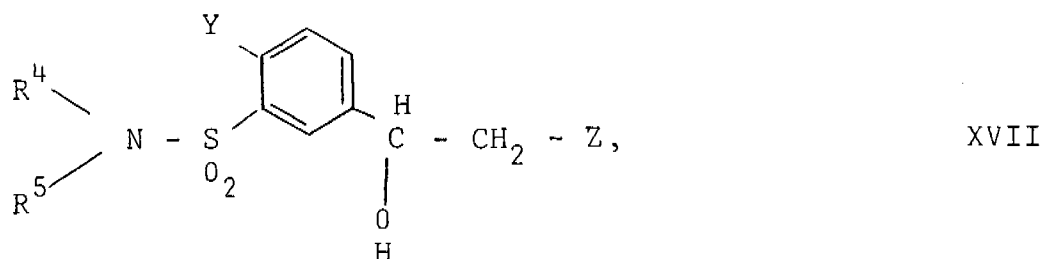
Menetelmätavassa c) käytettäviä kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan saada erilaisin tavoin. Esimerkiksi kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan XV mukaisten tiokarbonihappojen:



lähinnä tioetikkahapon ($R^6 = \text{CH}$) kanssa yhden emäs-ekvivalentin, esim. KOH:n läsnäollessa vesipitoisessa tai alkoholipitoisessa väliaineessa yleiskaavan XVI mukaisiksi tioestereiksi, jotka hydrolysoidaan lievästi alkalisisessa väliaineessa kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi. Toisena mahdollisuutena on yhdisteiden II reaktio alkalimetallivety-sulfidien kanssa neutraalissa liuottimessa, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumvetysulfidin kanssa dimetyyliformamidissa lämpötilojen ollessa välillä $0^\circ - 40^\circ\text{C}$. Yhdisteiden VII muodostumiseen johtavat menetelmät tunnetaan kirjallisuuden perusteella.

Menetelmätavassa d) yleiskaavan IX mukaiset yhdisteet muutetaan sopivan hapettimen, lähinnä aktiivisen mangaani-IV-oksidin avulla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tai vastaaviksi emäksiksi Ia. Liuottimena käytetään lähinnä halogenoituja hiilivetyjä, kuten esim. metyleenikloridia, kloroformia, tetrakloorietaania, jolloin reaktio suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä $0^\circ - 40^\circ\text{C}$, lähinnä välillä $20^\circ - 30^\circ\text{C}$, 10 - 60 tunnin aikana.

Kaavan IX mukaisia lähtöaineita saadaan muuttamalla kaavan II mukaisia halogeeniketoneja, joissa Z vastaa lähinnä klooria tai bromia, esim. artikkelin *Arzneimittel-Forsch.* 22 2095 (1972) mukaisesti sopivan pelkistysaineen, lähinnä natriumboorihydridin avulla metanolissa, lämpötilojen ollessa välillä $0^{\circ} - 25^{\circ}\text{C}$, kaavan XVII mukaisiksi yhdisteiksi:



Yhdisteet XVII reagoivat alkyylihalogenideina kaavan III mukaisten tiiovirtsa-aineiden kanssa kaavan IX mukaisiksi isotiouronium-suoloiksi.

Reaktio-olosuhteet vastaavat menetelmätavan a) mukaisia olosuhteita.

Kaavan Ia mukaisten yhdisteiden voidaan antaa reagoida sopivassa liuottimessa reversiibelisti kaavan H-X mukaisen hapon kanssa. Emäkset yhdisteet Ia voidaan tällöin lisätä lämpötilavälillä $0^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$ puhtaiden happojen joukkoon, mikäli nämä ovat nesteitä tai joiden sulamispiste ei ole oleellisesti korkeampi kuin 40°C . Työ on kuitenkin edullista suorittaa liuottimessa, kuten esimerkiksi vedessä tai orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dioksaanissa, tetrahydrofuraa-nissa, eetterissä, etikkahappo-pienalkyyliesterissä, jonka alkyyl-osassa on 1-4 hiiliatomia, asetonitriilissä, nitrometaanissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa jne., jolloin erityisen sopiviksi ovat osoittautuneet pienimolekyyliset alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia. Moolia kohden emäksisiä yhdisteitä Ia käytetään 1-1,5 moolia happoja H-X, joskin happoja voidaan käyttää suuremminkin määrin. Tarkoituksenmukaisuussyistä työ suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä $0^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$, lähinnä välillä $10^{\circ} - 25^{\circ}\text{C}$. Reaktio on kohtuullisen eksotermisen.

Kun suoritus tapahtuu vesiliuoksessa happojen H-X lisäyksen jälkeen happoadditioyhdisteet eroittuvat vain harvoissa tapauksissa suoraan erilleen. Ellei näin tapahdu, suolat eristetään haihduttamalla vesi varovaisesti pois, lähinnä jäähdytyskuivausta käyttäen. Orgaanisia liuottimia työn suorituksessa käytettäessä happoadditiosuolat I

eroittuvat usein hapon lisäyksen jälkeen vaikealiukoisina erilleen. Muissa tapauksissa yhdisteet I eristetään mahdollisesti edeltävän konsentroinnin jälkeen, saostusaineen avulla. Tähän tarkoitukseen soveltuvat samaan tarkoitukseen menetelmätavan a) yhteydessä esitetyt saostusaineet.

Yhdisteet I saostuvat puhtausasteeltaan hyvin korkealuokkaisina-kin hyvin usein sitkeinä öljyinä tai amorfisina lasimaisina tuotteina. Nämä voidaan saada usein, mahdollisesti lämmittämällä välille 40° - 80°C , orgaanisen liuottimen kanssa käsitellen kiteytymään. Tähän tarkoitukseen soveltuvat erityisesti etikkahappo-pienalkyyliesterit, joiden alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, kuten etikkahappometyyliesteri, etikkahappoetyyliesteri, etikkahappo-n-butyliesteri, samoin kuin pienimolekyyliset dialkyyliketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni, pienimolekyyliset dialkyylietterit, kuten dietylietterit, kuten dietylietteri, di-isopropylietteri tai di-n-butylietteri, samoin kuin asetonitriili, nitrometaani ja myös muutamissa tapauksissa pienimolekyyliset alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai n-butanoli.

Kvaternääriset yhdisteet I voidaan sopivassa liuottimessa deprotonoida emästen kanssa käsittelemällä yleiskaavan Ia mukaisiksi tertiääriseksi yhdisteiksi. Emäksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi rpäorgaanisten hydroksidien, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium- tai bariumhydroksidin, karbonaattien tai vetykarbonaattien, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natrium- tai kaliumvetykarbonaatin, ammoniakkin ja amiinien kuten trietyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin, piperidiinin, metyyli-disykloheksyyliamiinin liuokset.

Kun työ suoritetaan vesipitoisessa väliaineessa, emäksiset yhdisteet Ia eroittuvat vaikealiukoisina erilleen ja voidaan erottaa ja eristää suodattamalla tai uuttamalla orgaanisilla liuottimilla, lähinnä etikkahappoetyyliesterillä. Orgaanisiksi reaktioväliaineiksi soveltuvat erinomaisella tavalla pienimolekyyliset alkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia, lähinnä metanoli ja etanoli, joskin voidaan käyttää myös etikkaesteriä, dietylietteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, dietyleeniglykoli-dimetylietteriä tai dimetyyliformamidia.

Tärkeimpiä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituenttien merkitykset ovat:

R^1 metyyli, etyyli tai allyyli,

R^2 ja R^3 etyyli, 1-propyyli, 2-propyyli, 1-butyli, 2-butyli,

R^4 ja R^5 vety

X ja Y kloori tai bromi.

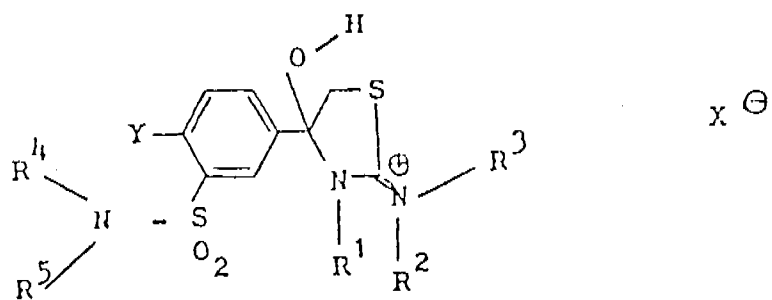
Ensisijaisina yhdisteinä tulevat edelleen kysymykseen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 :llä, X:llä ja Y:llä on edellä määritetty merkitys ja joissa

R^3 merkitsee bentsyyli- tai fenyylitetyylitähdettä, jos R^2 vastaa metyyliä tai etyyliä,

R^2 on sitoutunut R^3 :n kanssa mahdollisesti 1:n tai 2:n metyyli-ryhmän sisältävän sivuketjuisen pentametyleeniketjun välityksellä, jolloin keskimääräinen metyleeniryhmä voi olla korvattu-O-atomilla tai $N-CH_3$ -ryhmällä, R^5 merkitsee metyyliä, bentsyyliä ja fenyylitetyyliä ja

R^4 vastaa vetyä tai metyyliä.

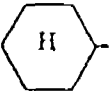
Keksinnön mukaisesti voidaan saada, paitsi suoritusesimerkeissä selostettuja 4-(3-sulfamoyyli-fenyyl)-1,3-tiatsolidin-4-oleja, esimerkiksi myös seuraavaan taulukkoon koottuja yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä:



T a u l u k k o I

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y	X
1	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	H	H	Br	Cl
2	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	H	$n-C_4H_9$	Cl	Cl
3	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	H	$H_5C_6-CH_2$	Cl	Br
4	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	H	$n-C_4H_9$	Cl	Br
5	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	$n-C_3H_7$	$n-C_3H_7$	Cl	Br
6	C_2H_5	CH_3	$n-C_3H_7$	H	H	Cl	Cl
7	CH_3	CH_3	$n-C_3H_7$	H	H	Cl	Cl
8	C_2H_5	C_2H_5	$n-C_3H_7$	H	H	Cl	Cl
9	C_2H_5	C_2H_5	$n-C_4H_9$	H	H	Cl	Cl
10	$-(CH_2)_2$	CH_3	H	H	H	Cl	Cl

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y	X
11	$-(CH_2)_2-$		C_2H_5	H	H	Cl	Cl
12	$-(CH_2)_2-$		CH_3	CH_3	CH_3	Cl	Br
13	$-(CH_2)_2-$		C_2H_5	H	H	Cl	Cl
14	C_2H_5	CH_3	sek- C_4H_9	H	H	Cl	Cl
15	CH_3	CH_3	$\begin{array}{c} CH_2=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
16	CH_3	CH_3	$\begin{array}{c} CH_2=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	CH_3	CH_3	Cl	Br
17	CH_3	C_2H_5	$\begin{array}{c} CH_2=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
18	C_2H_5	CH_3	$\begin{array}{c} CH_2=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
19	C_2H_5	C_2H_5	$\begin{array}{c} CH_2=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
20	CH_3	CH_3	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH=CH \\ \\ CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
21	CH_3	C_2H_5	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ CH_2-CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
22	C_2H_5	C_2H_5	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ CH_2-CH_2 \end{array}$	H	H	Cl	Cl

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y	X
23	CH_3	CH_3	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ CH-CH_3 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
24	CH_3	C_2H_5	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ CH-CH_3 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
25	C_2H_5	C_2H_5	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ OH-CH_3 \end{array}$	H	H	Cl	Cl
26	CH_3	C_2H_5		H	H	Cl	Cl
27	CH_3	CH_3		H	H	Cl	Cl
28	C_2H_5	C_2H_5		H	H	Cl	Cl
29	CH_3	C_2H_5		H	H	Cl	Cl
30	C_2H_5	$n-C_4H_9$		H	H	Cl	Cl
31	C_2H_5	$-(CH_2)_5-$		H	H	Cl	Cl
32	C_2H_5	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		H	H	Cl	Cl
33	C_2H_5	$-(CH_2)_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{N}}-(CH_2)_2$		H	H	Cl	Cl
34	C_2H_5	$\begin{array}{c} -CH-(CH_2)_3- \\ \\ CH_3 \end{array}$		H	H	Cl	Cl
35	CH_3	$\begin{array}{c} -CH-(CH_2)_3- \\ \\ CH_3 \end{array}$		H	H	Cl	Cl
36	$CH_2=CH-CH_2$	$-(CH_2)_5-$		H	H	Cl	Cl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	X
37	CH ₂ =CH-CH ₂	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		H	H	Cl	Cl
38	CH ₂ =CH-CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -		H	H	Cl	Cl
39	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
40	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Br
41	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Br
42	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	H	Br
43	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	H	Br
44	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		H	H	H	Br
45	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	Br
46	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Br
47	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Br
48	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	Br

Menetelmän mukaiset tuotteet ovat arvokkaita lääkeaineita ja niillä on erittäin hyvä virtsaeritystä edistävä ja salureettinen vaikutus. Uusien menetelmän mukaisten tuotteiden salidiureettinen vaikutus osoitettiin rotilla suoritetuissa kokeissa antamalla niille suun kautta 50 mg/kg:n suuruinen yksikköannos. Niiden salidiureettinen aktiivisuus on tällöin parempi kuin tunnettujen kaupan olevien tiatsidiryhmän preparaattien, kuten esimerkiksi hydroklooritiatsidin, ja klooritalidonin.

Tämän lisäksi uudet menetelmän mukaiset tuotteet ovat erinomaisia siksi, että niiden vaikutus on pitkäaikainen.

Tämän vuoksi uudet menetelmän mukaiset tuotteet soveltuvat erityisesti ihmisten liikajännitystilojen hoitamiseen, jolloin niitä, kuten nykyisin yleisesti on tavallista, yhdistellään tarvittaessa liikapaineisuutta ehkäisevän lääkkeen kanssa.

Uusia yhdisteitä sisältävinä terapeuttisina valmisteina tulevat kysymykseen ennen kaikkea tabletit, drageet, kapselit, peräpuikot samoin kuin ampullit parenteraalista antoa varten (i.v., s.c. ja i.m.). Terapeuttinen yksikköannos on 5 - 500 mg, lähinnä 10 - 100 mg tabletteja kohden.

Nämä valmisteet voivat sisältää erityisesti kohonnutta verenpainetta hoidettaessa tavanomaisten täyte- ja kantaja-aineiden ohella lisäksi verenpainetautiä lievittävää ainetta kuten esimerkiksi reserpiiniä, hydraalatsiinia, guanetidiinia, α -metyyliidopaa tai klonidiniä.

Mielenkiintoisina ovat sen lisäksi terapeuttiset yhdistelmäpreparaatit kaliumia pidättävien yhdisteiden, kuten aldosteroniantagonistien, esim. spironolaktonin, tai pseudoaldosteroniantagonistien kuten triamteerien tai amiloridin kanssa. K^+ -substituutio tulee edelleen kysymykseen erilaisissa käyttömuodoissa, esim. drageissa, tableteissa, poreilutableteissa, nesteissä ym. valmisteissa.

Seuraavissa esimerkeissä esiintyvät suoritusesimerkkiihdisteiden sulamis- ja hajaantumispisteet ovat korjaamattomia. Jos yhdiste saadaan amorfisena tuotteena, niiden pehmenemis- ja hajaantumispisteet i.a. ovat huomattavasti alhaisemmat kuin vastaavien kiteisten muotojensa.

Esimerkki 1

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-l,3-tiatsolidin-4-oli-bromidi

3,13 g (0,01 moolia) 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofe-

nonia liuotetaan 40 ml:aan asetonia ja lisätään 1,32 g (0,01 moolia) 1-etyyli-3-dimetyyli-tiovirtsa-ainetta. Lämmitetään magneettisekoittajaa käyttäen 20 minuuttia 40°C:ssa, minkä jälkeen sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa ja kiteinen sakka suodatetaan erilleen.

Värittömiä kiteitä, sp. 215°C (haj.).

Esimerkki 2

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan samalla tavalla kuin esimerkissä 1 esitetystä ohjeesta 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trietyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 182°C (haj.).

Esimerkki 3

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineen kanssa. Liuotin dekantoidaan erilleen öljymäis-amorfisesta sakasta ja tuote kiteytetään käyttämällä di-isopropyylieetteriä.

Värittömiä kiteitä, sp. 187°C (haj.).

Esimerkki 4

4-(4-kloori-3-di-n-propyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2,N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-3-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-di-n-propyylisulfamoyyli-asetofenonista 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineen kanssa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan mangeettisekoittajalla sekoitettua di-isopropyylieetteriä ja kiteinen sakka suodatetaan erilleen.

Värittömiä kiteitä, sp. 174°C (haj.).

Esimerkki 5

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2,N,N-tetrametyleeniminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 3 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-tetrametyleenitiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 175°C (haj.).

Esimerkki 6

3-allyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-

kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-allyyli-3,3-dietyyli-tiovirtsa-aineesta. Saadun kirkkaan reaktioliuoksen annetaan sitten valua 100 ml:aan sekoitettua etikkahappoetyyliesteriä, jolloin haluttu tuote eroittuu. Värittömiä kiteitä, sp. 130°C (haj.).

Esimerkki 7

3-etyyli-4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 3'-bentsyyli-sulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-dimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Liuotin dekantoidaan erilleen öljymäis-amorfisesta sakasta, käsitellään 50 ml:n kanssa dietyylieetteriä ja saatu kiinteä aine suodatetaan erilleen.

Värittömiä kiteitä, sp. 139°C (haj.).

Esimerkki 8

3-allyyli-2-N-bentsyyli-metyyli-iminip-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 7 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-allyyli-3-bentsyyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Väritöntä, amorfista, kiinteätä ainetta, haj. alkaen 61°C:sta.

Esimerkki 9

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-sykloheksyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidi

3,41 g 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonia liuotetaan 50 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja lisätään 2,14 g 1-sykloheksyyli-3,3-dietyyli-tiovirtsa-ainetta. Sekoitetaan noin 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja kiteet suodatetaan erilleen, sp. 150°C (haj.).

Esimerkki 10

3-etyyli-4-[4-kloori-3-N,N-tetrametyleenisulfamoyyli-fenyyli]-2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-N,N-tetrametyleenisulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trietyylitiovirtsa-aineesta, reaktioseos suodatetaan dietyylieetteriin, annetaan olla paikoillaan yön ajan ja kiinteä aine suodatetaan erilleen. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 140°C:sta alkaen.

Esimerkki 11

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-
iminio-3-isopropyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti antamalla 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonin reagoida 1,1-dietyyli-3-isopropyli-tiovirtsa-aineen kanssa ja lisäämällä sen jälkeen 200 ml di-isopropylietteriä. Liuotin poistetaan dekantoimalla öljymäisestä sakasta ja amorfinen jäännös kiteytetään käyttämällä dietylietteriä. Värittömiä kiteitä, sp. 156°C (haj.).

Esimerkki 12

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-
3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 11 esitetyn ohjeen mukaisesti antamalla 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonin reagoida 1,1-dietyyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineen kanssa asetonissa ja saostamalla di-isopropylietterillä. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä ja lyofilisoidaan. Väritöntä, amorfista kiinteätä ainetta, hajooa 155°C:sta alkaen.

Esimerkki 13

3-etyyli-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-di-
etyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 12 mainitun reaktion mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trietyyli-tiovirtsa-aineesta.

Väritöntä, amorfista, hygroskooppista kiinteätä ainetta, haajaantuu 115°C:sta alkaen.

Esimerkki 14

3-etyyli-4-(4-kloori-3-(2-fenyylietyyli-sulfamoyyli)-fenyyli)-
2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-(β -fenyylietyyli-sulfamoyyli)-asetofenonista ja 1,3,3-trietyyli-tiovirtsa-aineesta asetonissa. Kun seokseen on lisätty 100 ml eetteriä, saadaan öljymäis-amorfista sakkaa, joka kiteytetään käyttämällä vähän asetonia.

Värittömiä kiteitä, sp. 147°C (haj.).

Esimerkki 15

2-N-etyyli-N-butyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-1-n-butyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineesta ja saostamalla sen jälkeen lisäämällä 20 ml dietyylieetteriä sekoitettuun reaktioseokseen.

Värittömiä kiteitä, sp. 174°C (haj.).

Esimerkki 16

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dibentsyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 11 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-allyyli-3,3-dibentsyyli-tiovirtsa-aineesta.

Väritöntä, amorfista, kiinteätä ainetta, hajoten 75°C:sta alkaen

Esimerkki 17

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N-(2-metoksifenyyli)-N-metyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-(2-metoksifenyyli)-1,3-dimetyylitiovirtsa-aineesta.

Väritöntä, amorfista, kiinteätä ainetta, haj, 96°C:sta alkaen.

Esimerkki 18

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 154-156°C (haj.).

Esimerkki 19

3-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-hydroksi-8-metyyli-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-8-onium-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiinitiolista.

Värittömiä kiteitä, sp. 158°C (haj.).

Esimerkki 20

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-di-isopropyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 1,1-di-isopropyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista.

Värittömiä kiteitä, sp. 166°C (haj.).

Esimerkki 21

3-n-butyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dimetyyli-1-n-butyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 177°C (haj.).

Esimerkki 22

2-N,N-di-n-butyli-iminip-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-di-n-butyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 196°C (haj.).

Esimerkki 23

3-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-hydroksi-8-metyyli-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidin-8-onium-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 2-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiinitiolista.

Värittömiä kiteitä, sp. 159°C (haj.).

Esimerkki 24

3-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-hydroksi-8-metyyli-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsolo/3,2-a/pyrimidin-8-onium-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidiini-tiolista.

Värittömiä kiteitä, sp. 188°C (haj.).

Esimerkki 25

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-/N-metyyli-(1-metyyli-2-hydroksi-2-fenyylietyyli)-iminio/-1,3-tiatsolidin-4-oli bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti antamalla

2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonin reagoida 1,3-dimetyyli-3-(2-hydroksi-2-fenyyli-1-metyyli-etyyli)-tiovirtsa-aineena kanssa.

Väritöntä amorfista, kiinteätä ainetta, hajaantuen 87°C:sta alkaen.

Esimerkki 26

4-(4-kloori-3-sek.-butyyli-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminip-1,3-tiadiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-3'-sek.-butyyli-4'-kloori-asetofenonista ja 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Sp. 151°C (haj.).

Esimerkki 27

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-tetrametyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1-etyyli-3-tetrametyleeni-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Sp. 186°C (haj.).

Esimerkki 28

3-allyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-tetrametyleeni-iminip-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1-allyyli-3-tetrametyleeni-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Sp. 154°C (haj.).

Esimerkki 29

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N-sykloheksyyli-N-metyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3-dimetyyli-3-sykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Sp. 196°C (haj.).

Esimerkki 30

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dibentsyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 3,3-dibentsyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Sp. 222°C (haj.).

Esimerkki 31

2-N-butyyli-N-piperonyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 1-metyyli-3-n-

butyyli-3-piperonyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Sp. 139°C (haj.).

Esimerkki 32

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-diallyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1-etyyli-3,3-diallyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Sp. 154°C (haj.).

Esimerkki 33

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-oksapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 6 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(3-oksapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Väritömiä kiteitä, sp. 186°C (haj.).

Esimerkki 34

4-(4-kloori-3-(2-klooribentsyyilisulfamoyyli)fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-metyyliatsapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiadiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 10 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-(2-klooribentsyyilisulfamoyyli)-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(3-metyyliatsapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 85°C:sta alkaen.

Esimerkki 35

4-(3-n-butyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-2-N,N-dimetyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiadiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 4 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-3'-n-butyylisulfamoyyli-4'-kloori-asetofenonista ja 1,3,3-trimetyylitiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 104°C:sta alkaen.

Esimerkki 36

4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-di-n-propyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 4 mukaisesti 1-metyyli-3,3-di-n-propyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 85°C:sta alkaen.

Esimerkki 37

4-(4-kloori-3-heksahydrobentsyyilisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 4 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-heksahydrobentsyyilisulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyylitiovirtsa-aineesta.

Väritttömiä kiteitä, sp. 161°C.

Esimerkki 38

4-(3-etyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 4 esitetyn ohjeen mukaisesti 3'-etyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyylitiovirtsa-aineesta.

Väritttömiä kiteitä, sp. 131°C.

Esimerkki 39

4-(4-kloori-3-(4-metyyllibentsyyilisulfamoyyli)-fenyyli)-2-N,N-dietyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 4 mukaisesti 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-(4-metyyli-bentsyyilisulfamoyyli)-asetofenonista. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 82°C:sta alkaen.

Esimerkki 40

4-(3-bentsyyilisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-oksapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan lämmittämällä hitaasti seos, jossa on 4,03 g (0,01 moolia) 3'-bentsyyilisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonia ja 1,76 g (0,011 moolia) 3,3-(3-oksapentametyyleeni)-1-metyyli-tiovirtsa-ainetta, 45°C:een, sekoittamalla tässä lämpötilassa 10 minuuttia ja 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin dekantoidaan erilleen sitkeästä öljymäisestä sakasta ja jäännös kiteytetään kaksifaasiseoksessa, jossa on vettä ja eetteriä.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 120°C:sta alkaen.

Esimerkki 41

2-N-bentsyyli-N-isopropyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 6 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-bentsyyli-3-isopropyli-1-metyylitiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 93°C:sta alkaen.

Esimerkki 42

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-dimetyyli-3-oksapentametyyleeni-iminio)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 6 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-(2,4-dimetyyli-3-oksapentametyyleeni-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Väritömiä kiteitä, sp. 196°C (haj.).

Esimerkki 43

3-etyyli-2-N,N-diallyyli-iminio-4-(4-kloori-3-di-n-propyyli-sulfamoyyli)fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 10 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-di-n-propyyli-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-diallyylitiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 80°C:sta alkaen.

Esimerkki 44

3-etyyli-2-N,N-diallyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 10 ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-diallyyli-tiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 96°C:sta alkaen.

Esimerkki 45

3-etyyli-2-N,N-diallyyli-iminio-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 4 mukaisesti 1-etyyli-3,3-diallyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 94°C:sta alkaen.

Esimerkki 46

3-etyyli-2-N,N-diallyyli-iminio-4-(4-bromi-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 4 mukaisesti 1-etyyli-3,3-diallyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 90°C:sta alkaen.

Esimerkki 47

2-N,N-diallyyli-iminio-3-n-butyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 4 mukaisesti 3,3-diallyyli-1-n-butyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 88°C:sta alkaen.

Esimerkki 48

3-etyyli-2-N-etyyli-N-sykloheksyyli-iminio-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 4 mukaisesta 1,3-dietyyli-3-sykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyli-asetofenonista. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 81°C :sta alkaen.

Esimerkki 49

3-etyyli-2-N,N-dibentsyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 4 mukaisesti 1-etyyli-3,3-dibentsyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 85°C :sta alkaen.

Esimerkki 50

2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-bentsyyli-1,3-dimetyyli-tiovirtsa-aineesta.

Sp. 196°C . (haj.).

Esimerkki 51

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N-metyyli-N-fenyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3-dimetyyli-3-fenyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenolista.

Väritttömiä kiteitä, sp. 219°C (haj.).

Esimerkki 52

4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-tetrametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1-metyyli-3,3-tetrametyyleeni-tiovirtsa-aineesta ja 3'-bentsyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenolista. Väritttömiä kiteitä, sp. 193°C (haj.).

Esimerkki 53

4-(4-kloori-3-sykloheksyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-ainesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sykloheksyylisulfamoyyli-asetofenonista.

Väritttömiä kiteitä, sp. 178°C (haj.).

Esimerkki 54

4-(4-kloori-3-(2-fenyylietyylisulfamoyyli)-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-(2-fenyylietyylisulfamoyyli)-asetofenonista. Värittömiä kiteitä, sp. 188°C (haj.).

Esimerkki 55

4-(4-kloori-3-N,N-pentametyleenisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-N,N-pentametyleenisulfamoyyli-asetofenonista. Värittömiä kiteitä, sp. 194°C (haj.).

Esimerkki 56

4-(3-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta ja 3'-N-bentsyyli-N-metyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonista. Värittömiä kiteitä, sp. 174°C (haj.).

Esimerkki 57

3-etyyli-4-(3-etyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-2-N,N-(3-oksapentametyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan ohjeen 1 mukaisesti 3'-etyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-klooriasetofenonista ja 1-etyyli-3,3-(3-oksapentametyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 189°C (haj.).

Esimerkki 58

4-(4-kloori-3-isobutyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-isobutyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 179°C (haj.).

Esimerkki 59

4-(4-kloori-3-isobutyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-di-n-propyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-isobutyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-di-n-propyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 162°C.

Esimerkki 60

2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-syklopentyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-syklopentyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 158°C (haj.).

Esimerkki 61

4-(4-kloori-3-syklopentyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-pentametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-syklopentyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-pentametyleenitiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 172°C.

Esimerkki 62

2-N,N-dietyyli-iminio-4-(3-bentsyylisulfamoyyli-4-kloori-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 3'-bentsyylisulfamoyyli-2-bromi-4'-kloori-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 144°C.

Esimerkki 63

4-[4-kloori-3-(4-metyyllibentsyylisulfamoyyli)-fenyyli]-3-metyyli-2-N,N-(3-oksapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-(4-metyyllibentsyylisulfamoyyli)-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(3-oksapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Kiteitä, sp. 169°C (haj.).

Esimerkki 64

2-N-etyyli-N-fenyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 3-etyyli-1-metyyli-3-fenyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Kiteitä, sp. 205°C.

Esimerkki 65

3-etyyli-2-N-butyli-N-fenyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitettyjen ohjeen mukaisesti 1-etyyli-3-n-butyli-3-fenyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista.

Amorfista kiinteätä ainetta, haj. 90°C:sta alkaen.

Esimerkki 66

3-etyyli-2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3-bentsyyli-3-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 150°C (haj.).

Esimerkki 67

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2N-(2-kloorifenyyli)-N-metyyli-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonista ja 3-(2-kloorifenyyli)-1,3-dimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Sp. 240°C (haj.).

Esimerkki 68

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-heksametyyleeni-iminio-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonista ja 3,3-heksametyyleeni-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 154°C (haj.).

Esimerkki 69

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(1-metyylipentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(1-metyylipentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 194°C (haj.).

Esimerkki 70

3-etyyli-2-N-etyyli-N-bentsyyli-iminio-4-(4-kloori-2-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3-dietyyli-3-bentsyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Värittömiä kiteitä, sp. 145°C (haj.).

Esimerkki 71

3-etyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-bromi-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trietylitiiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 170°C, (haj.).

Esimerkki 72

4-(4-bromi-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-oksapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(3-oksapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä, amorfisia, kiinteitä aineita. Haj. 107°C:sta alkaen.

Esimerkki 73

3-etyyli-4-(4-bromi-2-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-tetrametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-tetrametyyleeni-tiovirtsa-aineesta.

Esimerkki 74

3-(4-bromi-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-hydroksi-8-metyyli-2,3,6,7-tetrahydro-5H-tiatsoli[3,2-a]-pyrimidin-8-oniumbromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2,4'-dibromi-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridiinitiolista.

Värittömiä kiteitä, sp. 161°C (haj.).

Esimerkki 75

2-N,N-diallyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-sykloheksyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-diallyyli-1-sykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittöntä, amorfista, kiinteätä ainetta, haj. 90°C:sta alkaen.

Esimerkki 76

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 1,3-dimetyyli-3-(2-fenyylietyyli)-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Värittömiä kiteitä, sp. 181°C (haj.).

Esimerkki 77

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3-metyyli-3-(2-fenyylietyyli)-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 181°C (haj.).

Esimerkki 78

2-N-allyyli-N-sykloheksyyli-iminio-3-etyyli-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-allyyli-1-etyyli-3-sykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 155°C (haj.).

Esimerkki 79

3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-disykloheksyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-disykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 158°C (haj.).

Esimerkki 80

3-etyyli-4-(4-kloori-3-metyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-disykloheksyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-3-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-metyylisulfamoyyliasetofenonista ja 1-etyyli-3,3-disykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 160°C (haj.).

Esimerkki 81

3-etyyli-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-2-N,N-disykloheksyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenonista ja 1-etyyli-3,3-disykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 167°C (haj.).

Esimerkki 82

3-etyyli-2-N-etyyli-N-sykloheksyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä esitetyn ohjeen mukaisesti 1,3-dietyyli-3-sykloheksyyli-tiovirtsa-aineesta ja 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista. Sp. 124°C (haj.).

Esimerkki 83

2-N-etyyli-N-fenyyli-iminio-3-n-butyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-etyyli-1-n-butyli-3-fenyyli-tiovirtsa-aineesta.

Sp. 190°C (haj.).

Esimerkki 84

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(1,5-dimetyylipentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(1,5-dimetyyli-pentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 160-162°C (haj.).

Esimerkki 85

2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkin 6 mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 167°C (haj.).

Esimerkki 86

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-pentametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi

Seokseen, jossa on 2,67 g (0,01 moolia) 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyliasetofenonia 30 ml:ssa metanolia, lisätlän 1,60 g (0,01 moolia) 1-metyyli-3,3-pentametyyleeni-tiovirtsa-ainetta, sekoitetaan tunnin ajan 40°C:ssa ja 4 tuntia 20°C:ssa. Lisäämällä 30-50 ml di-isopropyylieetteriä saadaan amorfista, sitkeätä sakkaa, joka kiteytyy etikka-esteriä käytettäessä. Värittömiä kiteitä, sp. 185°C (haj.).

Esimerkki 87

2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 86 esitetyn ohjeen mukaiseksi 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-dietyyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 180°C (haj.).

Esimerkki 88

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-metyyli-3-atsapentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkin 86 mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(3-metyyli-3-atsapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Väritöntä, amorfista kiinteätä ainetta, sp. 85°C (haj.).

Esimerkki 89

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(3-oksa-pentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi

2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonin annetaan reagoida esimerkin 86 mukaisesti 1-metyyli-3-(3-oksapentametyyleeni)-tiovirtsa-aineen kanssa. Reaktioseos kaadetaan 40 ml:aan etikkaesteriä, sekoitetaan ja kiteet suodatetaan erilleen.

Sulamispiste 190°C (haj.).

Esimerkki 90

3-etyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trietyyli-tiovirtsa-aineesta. Kiteitä, joiden sp. on 171-173°C (haj.).

Esimerkki 91

2-N,N-di-n-butyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-di-n-butyli-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 181°C (haj.).

Esimerkki 92

2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3-bentsyyli-1,3-dimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 140-142°C (haj.).

Esimerkki 93

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(1,5-dimetyyli-pentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-(1,5-dimetyyli-pentametyyleeni)-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 178°C (haj.).

Esimerkki 94

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-(2,4-dimetyyli-3-oksapentametyyleeni-iminio)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-(2,4-dimetyyli-3-oksa-pentametyyleeni)-1-metyyli-tiovirtsa-aineesta.

Värittömiä kiteitä, sp. 150°C (haj.).

Esimerkki 95

3-etyyli-2-N,N-diallyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 3,3-diallyyli-1-etyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 151°C, haj. 167°C:sta alkaen.

Esimerkki 96

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-tetrametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2,4'-dikloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1-metyyli-3,3-tetrametyyleeni-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 203-205°C (haj.).

Esimerkki 97

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

Saadaan esimerkki 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyli-asetofenonista ja 1,3,3-trimetyyli-tiovirtsa-aineesta. Värittömiä kiteitä, sp. 183-185°C.

Esimerkki 98

4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-metyylisulfonaatti

a) 2 g (4'-kloori-3'-dimetyylisulfamoyyli-asetofenon-2-yyli)-metaanisulfonihappoesteriä annetaan reagoida esimerkissä 1 esitetyn ohjeen mukaisesti 0,85 gramman kanssa 1,3,3-trimetyylitiovirtsa-ainetta, suola saostetaan dietyylieetterillä ja amorfinen sitkeä öljy kiteytetään etikkaesteriä käyttämällä.

Väritöntä kiinteätä ainetta, hajoaa 124°C:sta alkaen.

b) 4,6 grammaan 4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-dimetyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia lisätään 50 ml vettä, päälle kaadetaan 100 ml:n etikkaesterikerros ja voimakkaasti sekoittaen lisätään 10 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Sekoitetaan noin 10 minuuttia uuttaen, orgaaninen faasi eroitetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Lisätään 1 g metyyllisulfonihappoa, sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja kiinteä aine suodatetaan erilleen.

Hajaantuu 118°C:sta alkaen, IR on identtinen kohdassa a) valmistetun yhdisteen IR:n kanssa.

Esimerkki 99

3-etyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi

4,74 g 3-etyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia lisätään 50 ml:aan H₂O:ta, seoksen päälle kaadetaan noin 100 ml:n etikkaesterikerros, minkä jälkeen lisätään 10 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja sekoitetaan voimakkaasti noin 10 minuuttia.

Orgaaninen faasi eroitetaan erilleen, kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen lisätään HCl:n eetteriliuosta kunnes reaktio on vahvasti hapan, ja saatua kidesuspensiota sekoitetaan sen jälkeen noin 30 minuuttia. Värittömiä kiteitä, sp. 170-172°C (haj.).

Esimerkki 100

2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 99 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidista.

Sp. 141-142°C (haj.).

Esimerkki 101

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-tetrametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkissä 99 esitetyn ohjeen mukaisesti 4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-tetrametyyleeni-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidista.

Sp. 201-204°C (haj.).

Esimerkki 102

2-N,N-di-n-butyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridia

Saadaan esimerkin 99 mukaisesti 2-N,N-di-n-butyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidista. Sp. 179-180°C (haj.).

Esimerkki 103

3-etyyli-2-N,N-dietyyli-iminio-4-(4-kloori-3-dimetyylisulfamoyylifenyyli)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi

Liuokseen, jossa on 1,6 g N,N', N'-trietyyli-klooriformamidiiä 20 ml:ssa isopropanolia, lisätään 2,9 g 4'-kloori-3'-dimetyyli-sulfamoyyliaasetofenoni-2-tiolia, sekoitetaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa ja edelleen 2 tuntia 35°C:ssa. Kun tähän on lisätty 30 ml dietyylieetteriä, sekoitetaan tunnin ajan, liuotin dekantoidaan pois

ja sitkeä jäännös kiteytetään käyttämällä etikkaesteriä.

Värittömiä kiteitä, sp. 131°C.

Esimerkki 104

4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-syklopropyyli-2-N,N-dime-
tyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidia

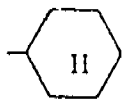
Saadaan esimerkissä 6 esitetyn ohjeen mukaisesti 2-bromi-4'-kloori-3'-sulfamoyyliasetofenonista ja 1-syklopropyyli-3,3-dimetyyli-tiovirtsa-aineesta.

Amorfista kiinteätä ainetta, hajoaa 97°C:sta alkaen.

Edellä olevissa esimerkeissä lähtöaineina käytettyjä uusia kaavan III mukaisia tiovirtsa-aineita valmistettiin kirjallisuudessa perusteella tunnetuin menetelmin [vrt. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Bd. 9, s. 884, 4. Auflage (1955)].

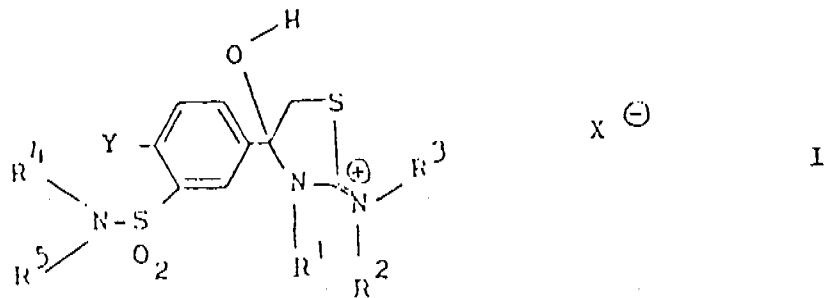
Eräiden kaavan III mukaisten yhdisteiden sulamispisteet on esitetty taulukossa II:

T a u l u k k o II:

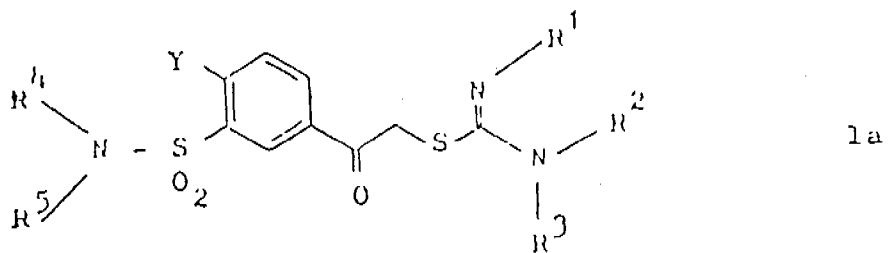
R^1	R^2	R^3	Sp.	Huomautus
CH_3	C_2H_5	$n-C_4H_9$	--	öljy
CH_3	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	$79^\circ C$	-
C_2H_5	— $(CH_2)_4$ —		$87^\circ C$	-
C_2H_5	$CH_2=CH-CH_2$	$CH_2=CH-CH_2$	—	öljy
C_2H_5	$CH_2=CH-CH_2$		—	öljy
C_2H_5	$n-C_4H_9$	C_6H_5	$49^\circ C$	—
CH_3	$CH_3-\underset{ }{CH}-(CH_2)_3-\underset{ }{CH}-CH_3$		$164^\circ C$	—
CH_3	$CH_3-\underset{ }{CH}-(CH_2)_4$ —		$69^\circ C$	
CH_3	$-\underset{ }{CH_2}-\underset{ }{CH}-O-\underset{ }{CH}-CH_2-$ $CH_3 \quad CH_3$		—	öljy
$CH_2=CH-CH_2$	— $(CH_2)_4$ —		$70^\circ C$	—
	C_2H_5	C_2H_5	—	öljy
CH_3	— $(CH_2)_6$ —		$96^\circ C$	—
CH_3	$CH(CH_3)_2$	$CH_2C_6H_5$	$80^\circ C$	—
— $(CH_2)_3$ —		CH_3	$82^\circ C$	—

Patenttivaatimukset:

1. Tiatsolidiini johdannaiset, joiden yleiskaava I on:



tai niiden tertiääriset emäkset, joiden kaava Ia on:



jossa R^1 merkitsee alkyyli- tai alkenyyli- tai alkyylitähdeitä, joissa on 1-4 C-atomia tai sykloalkyyli- tai alkyylitähdeitä, joissa on 3-6 C-atomia, R^2 ja R^3 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät alkyyli- tai alkyylitähdeitä, joissa on 1-6 C-atomia, sykloalkyyli- tai alkyylitähdeitä, joissa on 3-6 C-atomia, alkenyyli- tai alkyylitähdeitä, joissa on 3-4 C-atomia, fenyylialkyyli- tai alkyylitähdeitä, joiden alkyyliosassa on 1-3 C-atomia, fenyylitähdeitä ja jossa R^1 ja R^2 yhdessä voivat vastata alkyleeniketjua, jossa on 2 tai 3 C-atomia ja/tai R^2 yhdessä R^3 :n kanssa mahdollisesti sivuketjuista alkyleeniketjua, jossa on 4-7 C-atomia, jossa metyleeniryhmä voi olla korvattu O-atomilla tai NCH_3 -ryhmällä, jossa Y merkitsee vetyä, bromia tai klooria, R^4 vetyä tai alkyyli- tai alkyylitähdeitä, jossa on 1-4 C-atomia, R^5 vetyä, alkyyli- tai alkyylitähdeitä, jossa on 1-4 C-atomia, sykloalkyyliä, jossa on 5-7 C-atomia, bentsyyli- tai alkyylitähdeitä, jonka aromaattisessa renkaassa voi mahdollisesti olla substituentteina kloori tai metyyli, tai fenyli-

etyyliä, jolloin R^4 ja R^5 myös yhdessä voivat vastata mahdollisesti sivuketjuista alkyleeniketjua, jossa on 4-7 C-atomia ja X merkitsee farmakologisesti hyväksyttävän hapon anionia.

2. 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi.

3. 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-dietyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-bromidi.

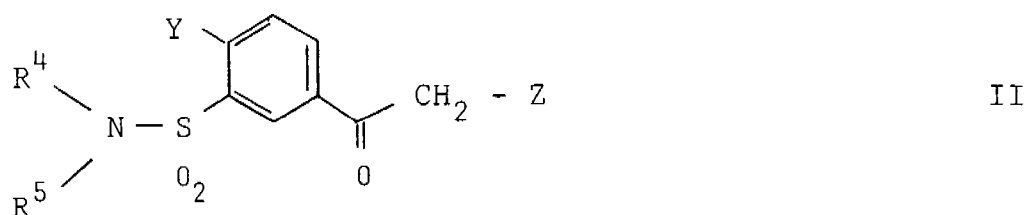
4. 3-etyyli-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-diallyyli-iminio-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi.

5. 2-N-bentsyyli-N-metyyli-iminio-4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi.

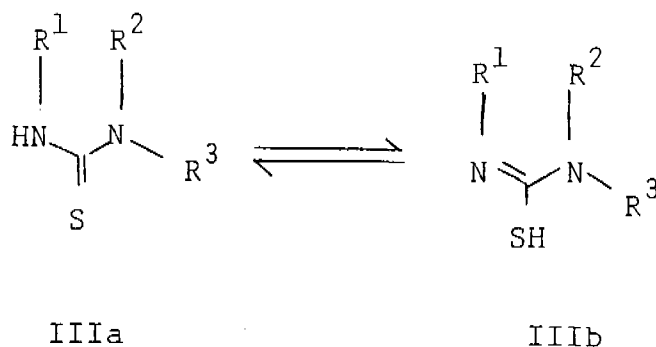
6. 4-(4-kloori-3-sulfamoyyli-fenyyli)-3-metyyli-2-N,N-(1,5-dimetyylipentametyyleeni-iminio)-1,3-tiatsolidin-4-oli-kloridi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistus, t u n n e t t u siitä, että

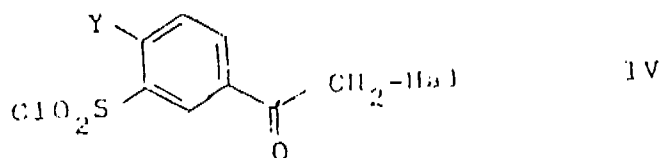
a) yhdisteiden, joiden yleiskaava II on:



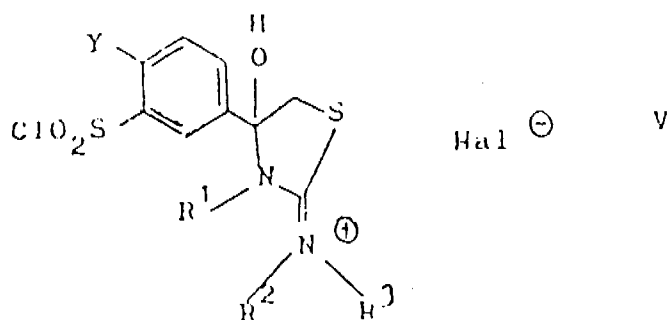
jossa R^4 :llä, R^5 :llä ja Y:llä on edellä mainittu merkitys, ja Z vastaa aktivoitua epäorgaanisen tai orgaanisen hapon esterin tähdettä, annetaan reagoida yleiskaavan III mukaisten tiiovirtsa-aineiden kanssa, jotka voivat esiintyä molempien kaavojen IIIa ja IIIb mukaisessa muodossa:



joissa R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä mainittu merkitys, tai
b) yhdisteiden, joiden yleiskaava IV on:



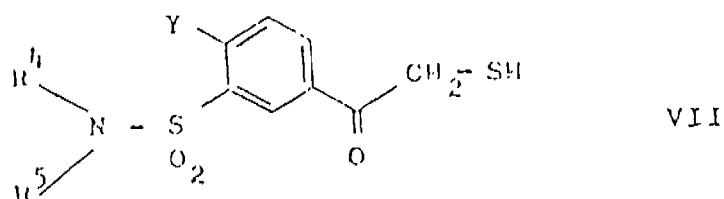
jossa Y:llä on edellä mainittu merkitys ja Hal vastaa klooria tai bromia, annetaan reagoida kaavan III mukaisten tiiovirtsa-aineiden kanssa ja saatujen tiatsolidiini johdannaisten, joiden yleiskaava V on:



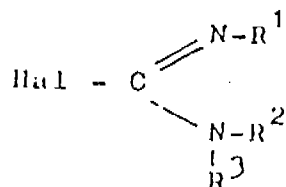
jossa R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida ammoniakin, primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, jonka yleiskaava VI on:



jossa R^4 :llä ja R^5 :llä on edellä mainittu merkitys, tai
c) yhdisteiden, joiden yleiskaava VII on:



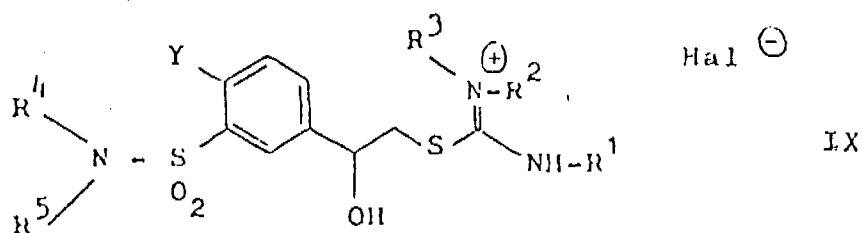
annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joiden kaava VIII on:



VIII

jossa R^1 :llä - R^5 :llä ja Y:llä on edellä mainittu merkitys ja Hal vastaa klooria tai bromia,

d) yhdisteitä, joiden yleiskaava IX on:



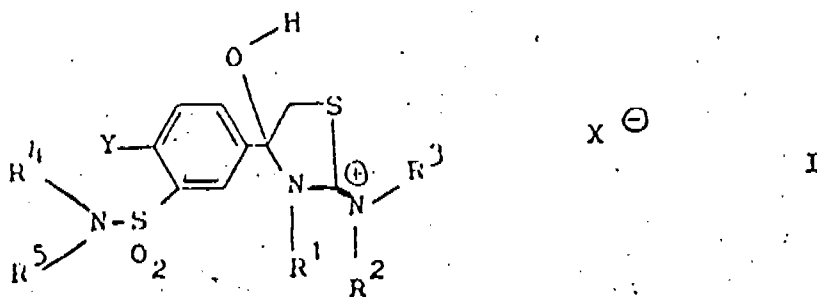
jossa R^1 :llä - R^5 :llä ja Y:llä on edellä mainittu merkitys, ja Hal vastaa klooria tai bromia, käsitellään hapettavan aineen kanssa ja haluttaessa tapojen a) - d) mukaisesti saadut yleiskaavan I mukaiset suolat (X = hapon anioni) muutetaan orgaanisten tai epäorgaanisten emästen avulla vastaaviksi emäksisiksi yhdisteikseen Ia tai saadut kaavan Ia mukaiset emäkset muutetaan happojen HX avulla kaavan I mukaisiksi suoloiksi.

8. Salidiureettista vaikutusta omaavat farmaseuttiset preparaatit, jotka ovat tai jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

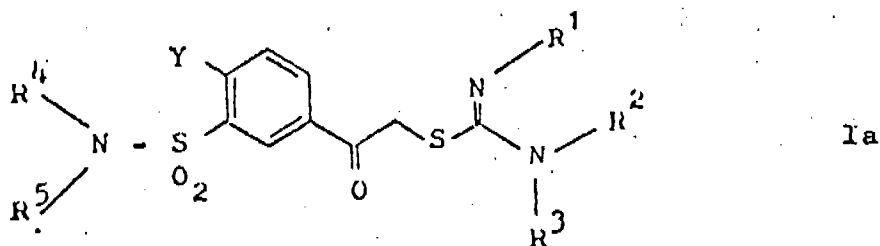
9. Salidiureettista vaikutusta omaavien farmaseuttisten preparaatien valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste saatetaan mahdollisesti farmaseuttisten kantajien ja/tai stabilisaattorien kera terapeuttiseen tarkoitukseen soveltuvaan käyttömuotoon.

PATENTKRAV

1. Tiazolidinderivat med den allmänna formeln I



och deras tertiära baser med formeln Ia



där R^1 betyder alkyl- eller alkenylgrupper med 1 - 4 C-atomer eller cykloalkylgrupper med 3 - 6 C-atomer, R^2 och R^3 är lika eller olika och betyder alkylgrupper med 1 - 6 C-atomer, cykloalkylgrupper med 3 - 6 C-atomer, alkenylgrupper med 3 - 4 C-atomer, fenylalkylgrupper med 1 - 6 C-atomer i alkyliden, en fenylgrupp och där R^1 och R^2 också tillsammans kan stå för en alkenylkedja med 2 eller 3 C-atomer och/eller R^2 tillsammans med R^3 för en eventuellt grenad alkylkedja med 4 - 7 C-atomer i vilken en metylengrupp kan vara ersatt av en O-atom eller en NCH_3 -grupp; där Y betyder väte eller en alkylgrupp med 1 - 4 C-atomer, R^4 väte, en alkylgrupp med 1 - 4 C-atomer, cykloalkyl med 5 - 7 C-atomer, en bensylgrupp, vars aromatiska kärna eventuellt är substituerad med klor eller metyl, eller fenyletyl, varvid R^4 och R^5 också tillsammans kan stå för en eventuellt grenad alkylkedja med 4 - 7 C-atomer, och X betyder anjonen av en farmakologiskt tolererbar syra.

2. 3-etyl-4-(4-klor-3-sulfamoyl-fenyl)-2-dietyliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid.

3. 3-etyl-4-(4-klor-3-sulfamoyl-fenyl)-2-dietyliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid.

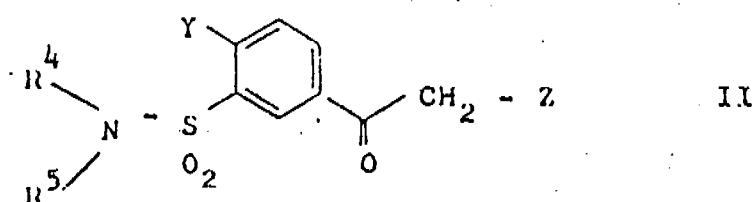
4. 3-etyl-4-(4-klor-3-sulfamoyl-fenyl)-2-diallyliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid.

5. 2-N-bensyl-N-metyliminio-4-(4-klor-3-sulfamoyl-fenyl)-3-metyl-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid.

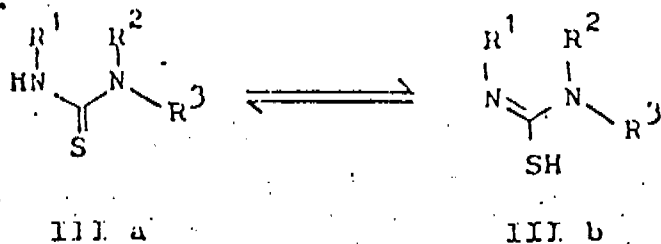
6. 4-(4-klor-3-sulfamoyl-fenyl)-3-metyl-2-N,N-(1,5-dimetylpentametylen-iminio)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid.

7. Förfarande för framställning av föreningar enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v,

a) att föreningar med den allmänna formeln II

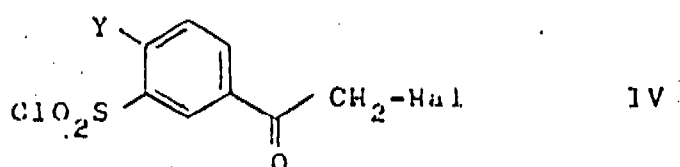


där R^4 , R^5 och Y har de angivna betydelserna och Z står för resten av en aktiverad ester av en oorganisk eller organisk syra, omsätts med tiokarbamider med den allmänna formeln III, som kan föreligga i de båda formerna IIIa och IIIb



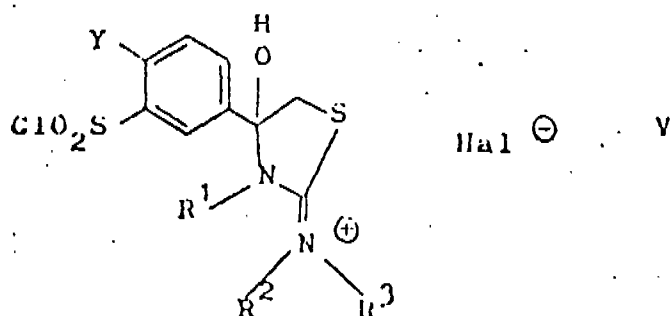
där R^1 , R^2 och R^3 har de angivna betydelserna, eller

b) att föreningar med den allmänna formeln IV



där Y har den angivna betydelsen och Hal står för Cl eller Br, omsätts

med tiokarbamider med formeln III och de erhållna tiazolidinderivatet med den allmänna formeln V

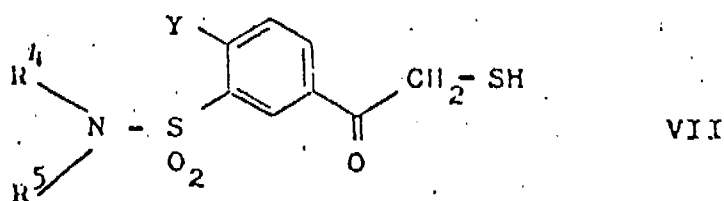


där R^1 , R^2 och R^3 har de ovannämnda betydelserna, omsätts med ammoniak, en primär eller sekundär amin med den allmänna formeln VI

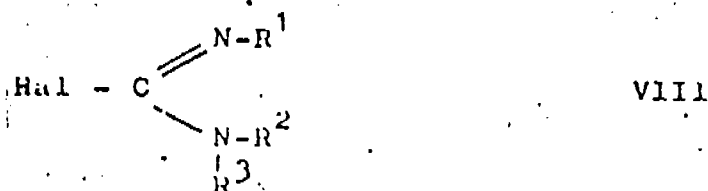


där R^4 och R^5 har de ovannämnda betydelserna, eller

c) att föreningar med den allmänna formeln VII

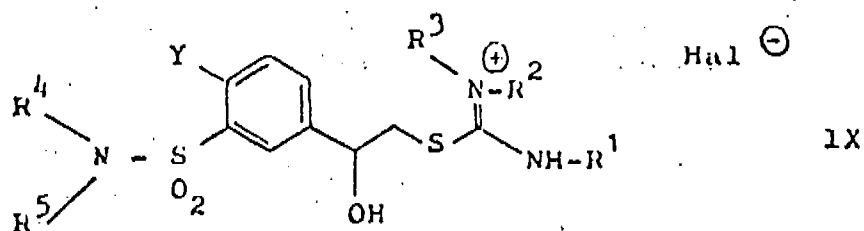


omsätts med föreningar med formeln VIII



varvid R^1 till R^5 och Y har de angivna betydelserna och Hal står för Cl eller Br,

d) att föreningar med den allmänna formeln IX



där R^1 till R^5 och Y har de angivna betydelserna och Hal står för Cl eller Br, behandlas med ett oxidationsmedel

och att de enligt a) till d) erhållna salterna med den allmänna formeln I (X = anjon av en syra) eventuellt med organiska eller oorganiska baser överförs till sina motsvarande basiska föreningar Ia eller att erhållna baser med formeln Ia med syror HX överförs till salter med formeln I.

8. Farmaceutiska preparat med salidiuretisk verkan, bestående av eller innehållande en förening enligt krav 1.

9. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat med salidiuretisk verkan, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att en förening enligt krav 1, eventuellt tillsammans med farmaceutiska bärare och/eller stabilisatorer, bringas i en för terapeutiska ändamål lämplig användningsform.