



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255873

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/18
A 61 K 31/425

(22) Přihlášeno 25 04 85
(21) PV 3927-86.V
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 04 84
(1581/84) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

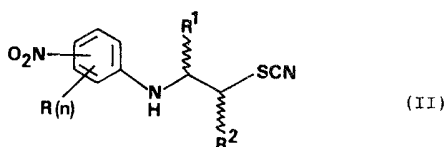
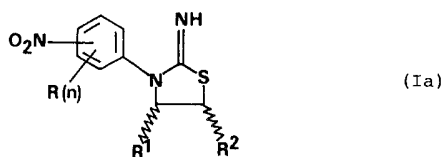
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

LEMPERT KÁROLY dr., HORNYÁK GYULA dr., BARTHA FERENC, DOLESCHALL GÁBOR dr.,
FETTER JÓZSEF dr., NYITRAI JÓZSEF dr., SIMIG GYULA dr., BUDAPEŠT,
ZAUER KÁROLY dr., SZENTENDRE, HUSZTHY PÉTER dr., FELLER ANTAL,
PETŐCZ LUJZA, SZIRT ENIKŐ, GRASSER KATALIN dr., BERENYI EDIT dr.,
ORR ZSUZSANNA, BUDAPEŠT, PJEČKA ETELKA dr., ALBERTIRSA (MLR)
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu

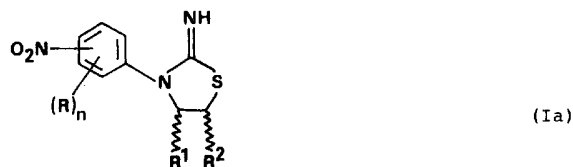
Sloučeniny obecného vzorce Ia, kde znamená R^1 a R^2 nezávisle na sobě vodík nebo C_{1-4} alkyl, R halogen, C_{1-4} alkyl, halogenmetyl, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} alkoxy-, karboxyskupinu nebo C_{1-4} alkoxy-karbonyl a n 0,1 nebo 2, se vyrábějí cyklizací isothiokyanátu obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , R a n mají shora uvedený význam, v přítomnosti kyseliny, s výhodou chlorovodíku. Produkt se popřípadě převádí na farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, které mají antidepresivní, antiparkinsonické, antiepileptické a spasmolytické působení.



Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu, které mají farmaceutickou účinnost.

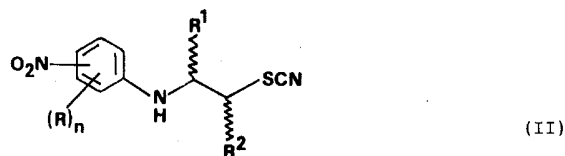
V maďarském patentovém spise číslo 164 034 jsou popsány 2-imino-1-(o-nitrofenyl)-imidazolidiny. Maďarský patentový spis číslo 164 035 se týká způsobu přípravy derivátů 2-imino-1-(o-aminofenyl)imidazolidinu. 2-Imino-3-(nesubstituovaný fenyl)thiazolidin a jeho ochranné působení proti světlu popsali T. Huno a kol. /Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 14 (11), str. 1 201 až 1 209 (1966)/.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu obecného vzorce Ia



kde znamená

R^1 a R^2 nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenmetylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aminoskupinu a n 0,1 nebo 2, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se isothiokyanát obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R a n mají shora uvedený význam, cyklizuje v přítomnosti kyseliny a získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převádí na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce Ia jsou deriváty, ve kterých je nitroskupina v poloze 2 se zřetелеm na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro.

V obecném vzorci Ia znamenají s výhodou R^1 a R^2 vždy atom vodíku, n nulu nebo číslo 1 a R atom chloru, trifluormetylovou skupinu, methoxyskupinu nebo aminoskupinu.

Farmaceuticky vhodnými adičními solemi derivátů obecného vzorce Ia s kyselinou mohou být adiční soli s anorganickou nebo organickou kyselinou, jako například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, nitrát, acetát, laktát, fumarát, maleát, tartrát, methansulfonát, ethan sulfonát atp.

Cyklizace isothiokyanátu obecného vzorce II se s výhodou provádí v protickém dipolárním rozpouštědle, jako je metanol nebo etanol, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě 60 až 100 °C, například při teplotě varu reakční směsi. Používanou kyselinou je s výhodou chlorovodíková kyselina nebo plynný chlorovodík. Může se však použít i jiných kyselin. Vzniklý produkt se může izolovat z reakční směsi o sobě známými způsoby, například ochlazením směsi, odpařením rozpouštědla nebo přidáním rozpouštědla, jako je například ether. S výhodou se produkt izoluje ve formě krystalické soli.

Získaná sloučenina obecného vzorce Ia se může nechávat reagovat s anorganickými nebo organickými kyselinami pro získání odpovídajících adičních solí s kyselinou. Podobně se z adičních solí s kyselinou mohou uvolňovat volné báze reakcí adičních solí s kyselinou se zásadami. Tyto reakce se mohou provádět o sobě známými způsoby. Například se sloučenina obecného vzorce Ia nechává reagovat ve vhodném inertním rozpouštědle se stechiometrickým množstvím nebo s mírným nadbytkem kyseliny za získání adiční soli sloučeniny obecného vzorce Ia s kyselinou.

Vynález se týká také způsobu výroby všech enantiomerů, diastereomerů a racemátů sloučenin obecného vzorce Ia.

Výchozí sloučeniny, používané při způsobu podle vynálezu, jsou známými sloučeninami nebo se mohou připravit o sobě známými způsoby.

Nové sloučeniny obecného vzorce Ia, připravené způsobem podle vynálezu, mají hodnotné antidepresivní, antiparkinsonické, antiepileptické a spasmolytické vlastnosti, spojené s mírným analgetickým působením. Účinnost sloučenin podle vynálezu se ověřuje následujícími testy.

1) Akutní toxicita u myší

Akutní toxicita se stanovuje za použití myší obojího pohlaví (plemeno CFLP, tělesná hmotnost 18 až 22 g). Pro odzkoušení každé dávky se použije 6 myší. Zkoušená sloučenina se podává orálně v objemu 20 ml/kg tělesné hmotnosti. Po podání se myši pozorují sedm dní. V průběhu této doby se myši živí standardní myší potravou, přičemž vody dostávají podle libosti. Hodnoty toxicity se stanoví Lichtfield-Wilcoxonovou metodou.

2) Antagonismus tetrabenazinové ptosy u myší

Antagonismus tetrabenzinové ptosy sloučenin obecného vzorce Ia se zkouší na skupinách po deseti myších. Myši se ošetřují orálně různými dávkami zkoušených sloučenin, přičemž se kontrolní skupině myší podává odpovídající nosič bez účinné látky obecného vzorce Ia. Za 30 minut po zavedení účinné látky nebo pouhého nosiče se podá intraperitoneálně 50 mg/kg tetrabenazinu, což je 3-isobutyl-9,10-dimetyl-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzo /a/chinolizin-2-on; a spočítají se myši s ptosou 30, 60, 90 a 120 minut po podání tetrabenazinu. Střední hodnota ptosy se pak vypočte pro každou skupinu a odchylka od střední hodnoty, zjištěné pro kontrolní skupinu (inhibice), se uvádí v procentech. Z hodnot se vypočtou ED₅₀.

3) Antagonismus reserpinové ptosy u myší

Každá skupina po 10 myších se ošetří podkožně 6 mg/kg reserpinu. Po 60 minutách se myším podá zkoušená sloučenina obecného vzorce Ia, přičemž se myši kontrolní skupiny ošetří pouhým nosičem bez účinné látky obecného vzorce Ia. Spočítají se myši s ptosou 60 a 120 minut po podání zkoušené sloučeniny. Vyhodnocení zkoušek se provádí stejně, jak je uvedeno u testu 2).

4) Toxicita yohimbinu u myší

Zkouška se provádí Quintonovou metodou. Každá skupina, sestávající z 10 myší, se ošetří zkoušenou sloučeninou a nosičem bez účinné látky. Po jedné hodině se podá zkoušené skupině subletální dávka yohimbinu v množství 20 ml/kg tělesné hmotnosti intraperitoneálně. Počet uhynulých myší se stanovuje 1 hodinu a 24 hodin po podání yohimbinu.

5) Inhibice křeče způsobené nikotinem

Zkouška se provádí na myších Stonovou metodou. Jednu hodinu po orálním ošetření se vstříkne intravenózně dávka 1,4 mg/kg nikotinu a jak u zkušební, tak i u kontrolní skupiny se zaznamená vzniklá křeč nebo úmrtí.

6) Inhibice křeče vyvolané pentaterezolem

Zkouška se provádí modifikovanou metodou podle Banzigera a Hana na myších. Každá skupina, sestávající ze šesti myší, se ošetří orálně zkoušenou sloučeninou obecného vzorce Ia a nosičem bez účinné látky obecného vzorce Ia. Jednu hodinu po ošetření se každému zvířeti podá intra-peritoneálně 125 mg/kg pentatetrazolu a zaznamenává se křeč extenzotu spodního očního víčka.

7) Maximální inhibice elektrošoku

Zkouška se provádí na myších o hmotnosti 20 až 25 g metodou podle Swinyarda. Korneálními elektrodami se aplikují elektrošoky o těchto parametrech: 50 Hz, 45 mA a 0,4 sekundy. Za kritérium antikonvulzního (protiškubavého) působení se považuje dokonalá inhibice tonického spazmu extenzoru dolního okraje víčka. Hodinu před elektrošokem se zvířata orálně ošetří zkoušenými sloučeninami obecného vzorce Ia a nosičem prostým sloučenin obecného vzorce Ia.

8) Antiperistaltické působení na myši

Antiperistaltické působení sloučenin obecného vzorce Ia se zkouší za použití myší o hmotnosti 20 až 25 g metodou podle Stickneye a spolupracovníků. Každá dávka zkoušené účinné látky obecného vzorce Ia se podává orálně 60 minut podáním 10% suspenze aktivního uhlí. Zároveň se podobným způsobem ošetří myši kontrolní skupina za použití fyziologického roztoku nebo jiného nosiče. Za 20 minut po podání suspenze aktivního uhlí se myši usmrtí a stanoví se celková délka tenkého střeva a délka tenkého střeva naplněného aktivním uhlím. V procentech se vypočte inhibice se zřetelem na kontrolní skupinu. Antiperistaltický účinek se považuje za pozitivní, jestliže podíl tenkého střeva naplněného suspenzí aktivního uhlí nepřekračuje 50 % celkové délky tenkého střeva. Z takto transformovaných hodnot se vypočtou hodnoty ED_{50} .

9) Analgetické působení na myši (zkouška svíjení)

Zkouška se provádí na myších modifikovanou metodou Newbouldovou. Myším se podá intre-peritoneálně 0,75 kyselina octová v množství 20 ml/kg a po dobu 5 minut se počítají charakteristické "reakce svíjení", přičemž se s počítáním začne od páté minuty od vyvolání reakce. Pozoruje se počet svíjení u ošetřených i u kontrolních zvířat. Inhibice se vyhodnotí v procentech se zřetelem na kontrolní skupinu.

Testy byly provedeny s těmito sloučeninami obecného vzorce Ia:

- 5 = 3-(4-chlor-2-nitrofenyl)-2-iminothiazolidinhydrochlorid
- 6 = 3-(2-nitro-4-trifluormetylfenyl)-2-iminothiazolidinhydrochlorid
- 9 = 3-(5-chlor-nitrofenyl)-2-iminothiazolidin
- 10 = 3-(2-nitrofenyl)-2-iminothiazolidin
- 11 = 3-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-iminothiazolidinhydrobromid
- 15 = 3-(4-amino-2-nitrofenyl)-2-iminothiazolidin

Výsledky testů jsou shrnuty v následujících tabulkách.

T a b u l k a I

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismus tetrabenazinové ptosy	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
11	650	40	16,3
amitriptylin	225	12	18,7

T a b u l k a II

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismus reserpinové ptosy	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
11	650	40	16,3
amitriptylin	225	65	3,5

T a b u l k a III

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice letality nikotinem	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
5	1 100	9	122,0
10	700	50	24,0
11	650	45	14,4
trihexylfenidyl	365	40	9,1

T a b u l k a IV

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice pentatetrazolového spasmu	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
5	1 100	66	16,60
11	650	34	19,11
trimethadion	2 050	490	4,30

T a b u l k a V

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice intestinální peristaltiky	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
6	800	8	100,00
9	700	18	38,90
10	700	140	5,00
11	650	105	6,20
15	1 200	130	12,00
papaverin	380	185	2,01

T a b u l k a VI

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Analgetický účinek (zkouška škrubnutí)	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
9	700	54	13,0
10	700	40	17,5
15	1 200	115	10,4
paracetamol	510	180	2,9

Farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce Ia nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou se mohou připravit o sobě známými způsoby pro přípravu farmaceutických prostředků.

Tyto farmaceutické prostředky jsou s výhodou ve formě orálně podávatelných prostředků, jako jsou tablety, kapsle, povlečené tablety, roztoky, suspenze a podobné formy, nebo parenterálně podávatelné prostředky, jako jsou sterilní roztoky nebo suspenze.

Orálně podávatelné farmaceutické prostředky obsahují běžné nosiče, jako jsou například želatina, sorbitol, látůza, cukr, škrob, fosforečnan vápenatý, polyvinylpyrrolidon, stearát hořečnatý, mastek, polyetylglykol, oxid křemičitý, natriumlaurylsulfát a podobné látky.

Prostředky pro parenterální podávání obsahují běžné nosiče pro takový typ prostředků, jako jsou například sorbitol, roztoky cukru, glycerin, propylenglykol, etanol a podobně.

Denní dávka sloučeniny obecného vzorce Ia je obecně 0,1 až 1 000 mg/kg a s výhodou 1 až 100 mg/kg.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují následující příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezuje.

P ř í k l a d 1

Příprava 2-imino-3-(2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Plynný chlorovodík se zavádí do roztoku 0,4 g (0,018 mol) 2-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)-anilinu v 50 ml etanolu po dobu 30 minut za varu roztoku. Po ochlazení se oddělené krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a vysuší se.

Získá se 3,9 g (83 % teorie) 2-imino-3-(2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 286 °C (za rozkladu) (etanol-ether).

Analýza pro $C_9H_{10}ClN_3O_2S$ (molekulová hmotnost 259,8)

vypočteno: Cl 13,66 % N 16,17 % S 12,34 %

nalezeno: Cl 13,54 % N 16,23 % S 12,04 %

Báze se uvolní tímto způsobem:

Roztok 1,3 g (0,005 mol) shora připraveného hydrochloridu se zalkalizuje 40% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 9. Vyloučené krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a překrystalují se ze směsi etylacetátu a petroletheru.

Získá se 1,0 g (90 % teorie) 2-imino-3-(2'-nitrofenyl)thiazolidinu ve formě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 127 °C.

P ř í k l a d 2

Příprava 2-imino-3-(4'-metyl-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Po dobu jedné hodiny se vaří 2,0 g (0,008 4 mol) 4-metyl-2-nitro-thiokyanátoetyl)-anilinu v 50 ml etanolu, přičemž se do roztoku zavádí plynný chlorovodík. Na konci reakce se heterogenní reakční směs stane homogenní. Roztok se odpaří na polovinu svého objemu a krystaly, vyloučené ochlazením, se odfiltrují, promyjí se malým množstvím etanolu, pak se promyjí etherem a vysuší se.

Získá se 1,8 g (78 % teorie) 2-imino-3-(4'-metyl-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 287 až 289 °C.

Báze se uvolní tímto způsobem:

Důkladně se míchá 1 g shora připraveného hydrochloridu ve směsi 20 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného a 25 ml chloroformu. Fáze se rozdělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 10 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se.

Tímto způsobem se získá 0,78 g (90 % teorie) 2-imino-3-(4'-metyl-2'-nitrofenyl)thiazolidinu ve formě bleděžlutého krystalického prášku. Teplota tání je 132 až 134 °C (etherpetrolether).

Analýza pro $C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (molekulová hmotnost 237,3)
 vypočteno: C 50,62 % H 4,67 % N 17,71 % S 13,51 %
 nalezeno: C 50,52 % H 4,59 % N 17,89 % S 13,69 %

P ř í k l a d 3

Příprava 2-imino-3-(4'-methoxykarbonyl-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Do směsi 0,5 g (0,0018 mol) metyl-3-nitro-4-N-(2-thiokyanátoetyl)aminobenzoátu a 10 ml bezvodého metanolu se zavádí suchý plynný chlorovodík po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem.

Získaný roztok se odpaří přibližně na třetinu svého objemu a přidá se ether k navození krystalizace. Po ochlazení se krystaly odstraní odfiltrováním, promyjí se etherem a vysuší se.

Získá se tak 0,4 g (71 % teorie) 2-imino-3-(4'-methoxykarbonyl-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu. Teplota tání je 242 °C (za rozkladu) (metanol - ether).

Báze se uvolní tímto způsobem:

Důkladně se míchá 1 g shora připraveného hydrochloridu ve směsi 20 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a 30 ml dichlormetanu. Fáze se rozdělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 10 ml dichlormetanu. Organické roztoky se spojí, vysuší se a odpaří se.

Tímto způsobem se získá 0,8 g (80 % teorie) 2-imino-3-(4'-methoxy-2'-nitrofenyl)-thiazolidinu. Teplota tání je 156 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{11}N_3O_4S$ (molekulová hmotnost 281,3)
 vypočteno: C 46,97 % H 3,94 % N 14,34 % S 11,40 %
 nalezeno: C 47,02 % H 4,16 % N 14,07 % S 11,30 %

Chromatografie v tenké vrstvě (toluen - etylacetát 1:1) $R_f = 0,25$.

P ř í k l a d 4

Příprava 2-imino-3-(2'-nitro-4'-trifluormetylfenyl)thiazolidinhydrochloridu

Do roztoku 5 g (0,017 mol) 2-nitro-4-trifluormetyl-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu v 30 ml etanolu se zavádí po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem suchý plynný chlorovodík. Na konci reakce se vyloučí krystaly. Po ochlazení se krystalická hmota oddělí filtrací, promyje se etherem a vysuší se.

Získá se tak 4,5 g (81 % teorie) 2-imino-3-(2'-nitro-4'-trifluormetylfenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě bledě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 295 °C (za rozkladu) (etanol).

Analýza pro $C_{10}H_9ClF_3N_3O_2S$ (molekulová hmotnost 327,8)
 vypočteno: C 10,83 % N 12,82 % S 9,78 %
 nalezeno: C 10,98 % N 12,78 % S 9,57 %

P ř í k l a d 5

Příprava 2-imino-3-(4'-methoxy-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Do suspenze 2,5 g (0,01 molu) 4-methoxy-2-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu v 60 ml

bezvodého etanolu se zavádí po dobu jedné hodiny zpětným chladičem suchý plynný chlorovodík. Po ochlazení se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a vysuší se.

Získá se tak 2,1 g (73 % teorie) 2-imino-3-(4'-methoxy-2-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě žlutavě bílého krystalického prášku. Teplota tání je 288 až 290 °C (dimetylformamid - ether).

Analýza pro $C_{10}H_{12}ClN_3O_3S$ (molekulová hmotnost 289,8)

vypočteno: Cl 12,25 % N 14,50 % S 11,06 %

nalezeno: Cl 12,43 % N 14,23 % S 10,91 %

Odpovídající báze se uvolní 40% vodným roztokem hydroxidu sodného a má formu červeného krystalického prášku. Teplota tání je 108 °C (etylacetát - petrolether).

P ř í k l a d 6

Příprava 2-imino-3-(4'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Do suspenze 5,15 g (0,02 mol) 4-chlor-2-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu v 50 ml bezvodého etanolu se po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem zavádí suchý chlorovodík. V průběhu reakce se barva krystalické hmoty z oranžové změnila na bledě žlutou. Po ochlazení se krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a vysuší se.

Získá se tak 5,5 g (93 % teorie) 2-imino-3-(4'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu. Teplota tání je 295 až 296 °C (za rozkladu) (etanol).

Analýza pro $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$ (molekulová hmotnost 295,0)

vypočteno: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

nalezeno: Cl 24,08 % N 13,88 % S 10,61 %

P ř í k l a d 7

Příprava 2-imino-3-(5'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Do suspenze 11,5 (0,045 mol) 5-chlor-2-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu ve 100 ml bezvodého etanolu se zavádí po dobu 30 minut pod zpětným chladičem suchý plynný chlorovodík. Reakční směs se odpaří ve vakuu přibližně na polovinu svého objemu. Po ochlazení se krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a vysuší se.

Získá se tak 11 g (83 % teorie) 2-imino-3-(5'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě bledě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 279 až 281 °C (za rozkladu) (metanol - ether).

Analýza pro $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$ (molekulová hmotnost 295,0)

vypočteno: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

nalezeno: Cl 23,92 % N 14,43 % S 11,20 %

P ř í k l a d 8

Příprava 2-imino-5-metyl-3-(4'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Suspenduje se 12 g (0,044 mol) 4-chlor-2-nitro-N-(2-metyl-2-thiokyanátoetyl)anilinu ve 150 ml bezvodého etanolu a do suspenze se po dobu dvou hodin pod zpětným chladičem zavádí suchý plynný chlorovodík. Po 30 minutách se získá homogenní roztok, pak se vyvinou krystaly. Po ochlazení se krystaly odfiltrují, promyjí se etanolem, pak etherem a vysuší se.

Získá se tak 11,5 g (85 % teorie) 2-imino-5-metyl-3-(4'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě bledě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 281 až 283 °C (etanol).

Analýza pro $C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2S$ (molekulová hmotnost 308,3)
 vypočteno: C 38,96 % H 3,59 % S 10,40 %
 nalezeno: C 37,75 % H 3,30 % S 10,72 %

P ř í k l a d 9

Příprava 2-imino-3-(2'-chlor-6'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

a) Rozpustí se 19,5 g (0,09 mol) 2-(2-chlor-6-nitroanilin)etanolu v 60 ml pyridinu a do získaného roztoku se přidá po kapkách 9,7 ml (0,12 molu) methansulfonylchloridu.

V průběhu tohoto přidávání se teplota směsi udržuje chlazením ledem na 5 °C. Směs se míchá po dobu dvou hodin, pak se vlije do 300 ml ledové vody. Vytvořený červený olej se odstraní, vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 30 ml dichlormetanu, organické fáze se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu.

Získá se tak 21,0 g (93 % teorie) 2-chlor-N-(mesyloxyetyl)-6-nitroanilinu ve formě červeného oleje.

Analýza pro $C_9H_{11}ClN_2O_5S$
 vypočteno: N 9,51 % S 10,88 %
 nalezeno: N 9,28 % S 11,19 %

b) Směs, sestávající z 25 g (0,1 mol) 2-chlor-N-(mesyloxyetyl)-6-nitroanilinu, 16 g (0,16 molu) rhodanidu draselného a 300 ml etanolu, se míchá po dobu 12 hodin pod zpětným chladičem. Směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vlije do 500 ml vody. Po ochlazení se krystaly odfiltrují, promyjí se vodou a vysuší se.

Tímto způsobem se získá 20,5 g (79,5 % teorie) 2-chlor-6-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)-anilinu ve formě oranžově červeného krystalického prášku. Teplota tání je 92 až 94 °C (etanol).

Analýza pro $C_9H_8ClN_3O_2S$
 vypočteno: Cl 13,77 % N 16,30 % S 12,40 %
 nalezeno: Cl 13,88 % N 16,51 % S 12,87 %

c) Suspendují se 3 g (0,011 7 mol) 2-chlor-6-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu v 50 ml etanolu a získá suspenze se nasytí pod zpětným chladičem plynným chlorovodíkem. Rozpouštědlo se odpaří, krystalický zbytek se zgracuje etherem, zfiltruje se, promyje se etherem a vysuší se.

Získá se tak 2,9 g (84 % teorie) 2-imino-3-(2'-chlor-6'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě bledě žlutého krystalického prášku. Teplota tání je 279 až 280 °C (etanol - ether).

Analýza pro $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$
 vypočteno: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %
 nalezeno: Cl 23,57 % N 14,17 % S 10,98 %

P ř í k l a d 10

Příprava 2-imino-3-(2'-chlor-4'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu

Suspenduje se 6 g (0,023 4 mol) 2-chlor-4-nitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu ve

100 ml etanolu a získaná suspenze se po dobu jedné hodiny za varu sytí plynným chlorovodíkem. Po ochlazení se vytvořené krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a usuší se.

Získá se tak 5,6 g (82 % teorie) 2-imino-3-(2'-chlor-4'-nitrofenyl)thiazolidinhydrochloridu ve formě žlutých krystalů. Teplota tání je 194 až 196 °C (etanol).

Analýza pro $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$

vypočteno: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

nalezeno: Cl 24,27 % N 14,30 % S 11,02 %

P ř í k l a d 11

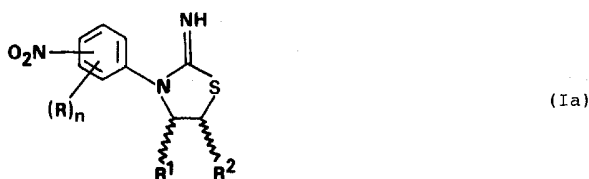
Příprava 2-imino-3-(2',4',6'-trinitrofenyl)thiazolidinu

Do 1,2 g (0,003 8 mol) 2,4,6-trinitro-N-(2-thiokyanátoetyl)anilinu ve 120 ml bezvodého etanolu se po dobu 5 hodin za současného zahřívání směsi pod zpětným chladičem zavádí suchý plynný chlorovodík. Rozpouštědlo se pak oddestiluje, zbytek se vaří po dobu 10 minut se 30 ml etylacetátu, načež se teplá směs zfiltruje. Nerozpustný podíl se vytřepe se 30 ml etylacetátu a s 20 ml 10% vodného roztoku uhličitany sodného. Fáze se rozdělí a vodný roztok se extrahuje dvakrát vždy 10 ml etylacetátu. Organické fáze se spojí, vysuší se bezvodým uhličitany hořečnatým a odpaří se.

Tímto způsobem se získá 0,084 g (7 % teorie) 2-imino-3(2',4',6'-trinitrofenyl)thiazolidinu. Teplota tání je 160 až 162 °C (etylacetát).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu obecného vzorce Ia

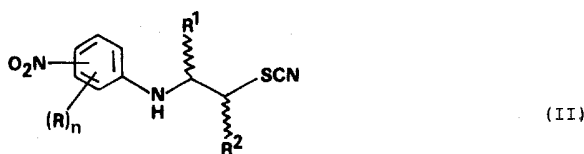


kde znamená

R^1 a R^2 nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R atom halogenu alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenmetylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aminoskupinu a

n 0,1 nebo 2 a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se isothiokyanát obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 , R a n mají shora uvedený význam, cyklizuje v přítomnosti kyseliny a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce Ia převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se isothiokyanát obecného vzorce II cyklizuje v přítomnosti chlorovodíku.