

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 903473 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **903473**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D277/04  
C07D417/06  
C07D279/06**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.07.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.07.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.01.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

11.07.1989 HU 3474/89

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.,** Gyömroi ut 19-21 1103 Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • **Nádor, Károly,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 2 • **Scheiber, Pál,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 3 • **Szelecsényi, Erzsébet,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 4 • **Molnár, Béla,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 5 • **Szporny, László,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 6 • **Kiss, Bela,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 7 • **Kárpáti, Egon,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 8 • **Pálosi, Eva,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 9 • **Groo, Dora,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 10 • **Laszlovsky, István,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 11 • **Szombathelyi, Zsolt,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 12 • **Sarkadi, Adam,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 13 • **Gere, Aniko,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 14 • **Mihály, Bodo,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 15 • **Csomor, Katalin,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 16 • **Laszy, Judit,** Hungary, UNKARI, (HU)
- 17 • **Szentirmay, Zsolt,** Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Seppo Laine Oy,** PL 339, 00181 Helsinki

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

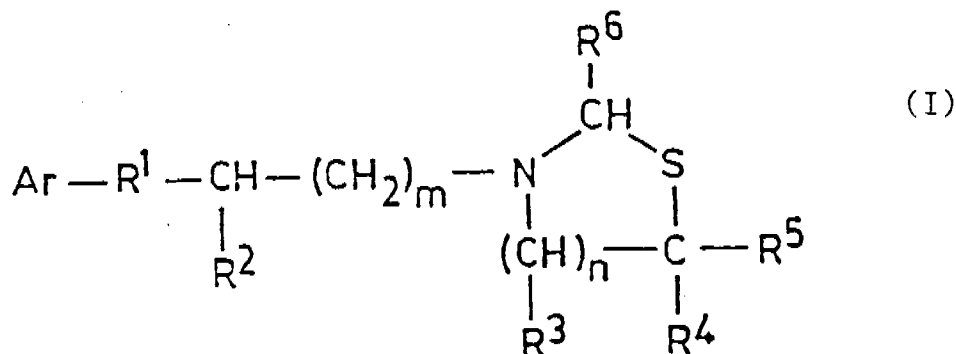
**Menetelmä uusien, tyypeä ja rikkiä sisältävien heterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av nya kväve- och svavelhaltiga heterocykliska föreningar**

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten tiatsolidinyyli- ja vastaavasti tetrahydrotiatsolidinyylialkyyliketoni-johdannaisien valmistamiseksi

*tiatsolidinyyli-*

Keksintö liittyy uusiin, tyypeä ja rikkiä sisältäviin kaavan (I)



mukaisiin yhdisteisiin ja niiden happoadditiosuoloihin, jossa kaavassa

- Ar merkitsee valinnaisesti mono- tai polysubstituoitua aryyli- tai heteroaryyliryhmää,
  - R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyli- tai 1-okso-2-alken-alfa,omega-yleeni-ryhmää, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia,
  - R<sup>2</sup> merkitsee vetyä, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-, fenyyl- tai fenyyl(C<sub>1-4</sub>-alkyyli)ryhmää,
  - R<sup>3</sup> merkitsee vetyä tai (C<sub>1-6</sub>-alkoksi)karbonyyliryhmää,
  - R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> merkisevät toisistaan riippumatta vetyä tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmää,
  - R<sup>6</sup> merkitsee vetyä, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmää tai halofenyyliryhmää,
  - m on 0 tai 1 ja
  - n on 1 tai 2,
- edellyttäen, että R<sup>2</sup> merkitsee vetyä, kun m on 0.

Etenkin keksintö koskee menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Selityksessä kuvataan myös sanottuja yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Keksinnön mukaiset kaavan (I) yhdisteet ovat biologisesti aktiivisia. Niillä on merkittävä serebraalinen antihypoksinen vaikutus.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä "aryyli"-substituentti merkitsee fenyyli-ryhmää, joka on valinnaisesti annelloitu toisella aromaattisella renkaalla, etenkin fenyyli-, naftyyli- tai fenantryyli-, erityisesti fenyyli-ryhmää.

"Heteroaryyli"-ryhmä merkitsee 5-jäsenistä heterosyklistä ryhmää, joka sisältää heteroatomina rikin tai hapen ja jonka eräs edullinen esimerkki on tienyyli-ryhmä.

Aryyli- ja heteroaryyli-ryhmät voivat olla mono- tai polysubstituoituja halogeeni-, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-, C<sub>1-6</sub>-alkoksi-, nitro-, fenyyli(C<sub>1-4</sub>-alkoksi)-, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-sulfinyyli-, halofenyyli-, fenyyli- tai piperidino-ryhmällä.

Alkyyliosat joko yksinään tai muiden ryhmien osana käsittävät suoria tai haarautuneita tyydyttyneitä ryhmiä, joita voivat olla hiiliatomien määrän mukaan esim. metyyli-, etyyli-, n- tai isopropyli-, n-, sek- tai tert-butyyli- samoin kuin n- tai isopentyli- ja n- tai isoheksyyli-ryhmät.

Tähteen R<sup>1</sup> merkitys 1-okso-2-alken-alfa,omega-yleeni-ryhmä, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia, tarkoittaa etenkin etyleenikarbonyyli-ryhmää.

"Halogeeni" merkitsee substituenttina fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Tähteen R<sup>2</sup> merkityksessä fenyyli(C<sub>1-4</sub>-alkyyli) merkitsee edullisesti bentsyyli-ryhmää.

Riippuen symbolin m arvosta kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan pitää  $\alpha$ - tai  $\beta$ -aminoketoneina, joiden typpi-atomit on samanaikaisesti heterosyklisen renkaan jäsen, joka sisältää myös rikki-atomia.

$\beta$ -aminoketonit (toisella nimellä Mannich-ketonit) ovat hyvin tunnettuja. Niiden kemiallisia ominaisuuksia on esitetty mm. julkaisuissa F. F. Blicke: Organic Reactions, Vol. 1, s. 303

- 341, J. Wiley, New York, Lontoo (1942), B. Reichert: Die Mannich-Reaktion, Springer Verlag, Berliini, Göttingen-Heidelberg (1959) samoin kuin H. Hellmann ja G. Optiz:  $\alpha$ -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1960).

Tähän asti tällä alalla esitetyt yhdisteiden tyypit ovat hyvin erilaisia ja erityisesti esitettyjen aineiden määrä on hyvin suuri. Terapeuttisesti merkittävämpiä  $\beta$ -ketoneja ovat esim. propipokaiinihydrokloridi [3-(1-piperidinyyli)-1-(4-propoksifenyyli)-1-propanoni], paikallinen anesteettinen aine, joka on esitetty DD-patenttijulkaisuissa 9330 ja 9565, tolperisonihydrokloridi [2-metyyli-1-(4-metyylifenyyli)-3-(1-piperidinyyli)-1-propanoni], vasodilataattori ja keskeisesti vaikuttava lihasrelaksantti, joka on esitetty HU-patenttijulkaisussa 144.997, oksifedriinihydrokloridi [(R(R\*,S\*)-3-(2-hydroksi-1-metyyli)-2-fenyylietyyli)-amino-1-(3-metoksifenyyli)-1-propanoni], joka on esitetty DE-patenttijulkaisussa 1.439.574 samoin kuin  $\alpha$ -reseptorin salpaava 6-[3-(3-fenyylipyrrolidinyyli)propionyli]-bentsodioksaani, joka on esitetty DE-hakemusjulkaisussa 2.252.344.

M. Celadnik, K. Palat, A. Sehere ja C. Vrba [Arch. Pharm. 291, 3 (1958)] ovat esittäneet kaksi  $\beta$ -aminoketonia, jotka on substituoitu tiomorfolinyyli-ryhmällä. Paikallinen anesteettinen vaikutus on mainittu.

$\delta$ -aminoketoneista, jotka ovat rakenteellisesti läheisiä kaavan (I) mukaisille yhdisteille, on mainittava haloperidoli [4-[4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-1-piperidinyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-1-butanoni], joka on neuroleptinen lääkeaine ja jonka useat rakenteelliset analogit ovat tunnettuja. Pitenodiili [2-[4-(3-tenoyylipropyli)-1-piperatsinyyli]etylidimetyylikarbamaatti], joka on antihypertensiivinen aine, kuuluu myös tähän yhdisteluokkaan. Metadoni (6-dimetyyliamino-4,4-difenyyli-3-heptanoni), analgeettisesti vaikuttava  $\gamma$ -aminoketoni, on esitetty DE-patenttijulkaisuissa 865.314 ja 870.700.

Jos  $n$  on 1, kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat tiatsolidiini johdannaisia. Tunnetaan ainoastaan hyvin harvoja farmakologisesti aktiivisia tiatsolidiini johdannaisia. Esimerkkinä voidaan mainita nitrodaani [3-metyyli-5-(4-nitrofenyyliatso)-2-tiokso-4-tiatsolidinoni], antihelminttinen lääkeaine.

Jos  $n$  on 2, kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat tetrahydro-1,3-tiatsiini johdannaisia. Rakenteellisesti samanlaisista yhdisteistä ksylatsiini, joka sisältää 5,6-dihydro-4H-1,3-tiatsiini-rungon, eivät kuulu aminoketonien ryhmään. Ksylatsiini on kirurginen analgeettinen aine, jota käytetään eläinlääketieteessä.

Sitä vastoin on todettu, että kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, joissa symboleilla  $Ar$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$  ja  $m$  on kaavalle (I) määritellyt merkitykset, on merkittävä serebraalinen antihypoksinen aktiivisuus.

Antihypoksista aktiivisuutta tutkittiin tajuissaan olevissa hiirissä normobaarisessa hypoksiassa. Viisi koiraspuolista hiirtä sijoitettiin kukin 3 l:n lasisylinteriin, jonka läpi kuplitettiin kaasumaista seosta, joka sisälsi 96 % typpeä ja 4 % happea. Aikaväli, joka kuuluu eläinten sijoittamisesta lasisylinteriin niiden hengitysliikkeen päättymiseen asti, rekisteröitiin hengissäpysymisaikana. Eläimiä, jotka pysyivät hengissä kaksi kertaa niin kauan kuin kontrolliryhmän eläimet, pidettiin suojattuina.

Kymmenelle eläimelle annettiin kullekin intraperitoneaalisesti (i.p.) 50 mg/kg jokaista ainetta 30 minuuttia ennen niiden sijoittamista lasisylintereihin. Keskimääräinen hengissäpysymisaika, hengissäpysymisajan pitenemisen prosenttimäärä verrattuna kontrolliryhmään ja suojattujen eläinten prosenttimäärä on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

Aine esimerkistä n:o	Hengissäpysymisaika min.	%	Suoja %
Kontrolli	6,32	100	0
1	9,35	148	30
8	8,27	131	20
34	12,76	202	70
17	11,00	174	60
18	10,58	167	50
19	7,90	125	20
22	9,27	147	30
49	9,72	154	30
Kontrolli	5,78	100	0
12	10,28	178	40
35a	10,75	186	60
20	7,85	136	20
30	8,40	145	40
37	12,22	211	60
38	9,95	172	30
39	10,43	180	40
41	8,91	154	20
Kontrolli	3,05	100	0
27	5,32	174	20
70	5,78	189	60

Taulukon I arvoista nähdään, että kaikilla eri esimerkkien mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on antihypoksinen aktiivisuus, joka ilmenee hengissäpysymisajan pitenemisenä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antihypoksinen vaikutus osoitettiin myös käyttämällä asfyktisen anoksian ja hypobaarisen hypoksian menetelmiä. Nämä tutkimukset suoritettiin antamalla yhdisteitä oraalisesti, mikä myös osoitti oraalisen tehokkuuden, joka mahdollistaa keksinnön mukaisten aktiivisten yhdisteiden käytön tablettimuodossa.

Käytettyjä menetelmiä selitetään seuraavassa.

Asfyktinen anoksiatesti [C. Caillard et al.: Life Sci. 16, 1607 (1975)]

Hiiret, jotka olivat paastonneet 16 tunnin ajan, käsiteltiin oraalisesti esillä olevilla yhdisteillä ja tunnin kuluttua ne laitettiin hyvin suljettuihin 100 ml:n lasipulloihin. Aikaväli, joka kului pullon sulkemisesta hengitysliikkeen päättymiseen, rekisteröitiin hengissäpysymisaikana. Eläimiä, jotka pysyivät hengissä 30 % kauemmin kuin kontrolliryhmän keskimääräinen hengissäpysymisaika, pidettiin suojattuina.

Hypobaarinen hypoksiatesti [J. Baumel et al.: Proc. Soc. Exptl. Biol. NY. 132, 629 (1969)]

16 tuntia paastonneet hiiret käsiteltiin oraalisesti esillä olevilla yhdisteillä ja sijoitettiin eksikkaattoriin tunnin kuluttua käsittelystä. Eksikkaattorin paine laskettiin 170 Hgmm:iin 20 sekunnissa ja hengissäpysymisaika rekisteröitiin tästä ajasta hengitysliikkeen päättymiseen asti. Eläimiä, jotka pysyivät hengissä kaksi kertaa niin kauan kuin kontrolliryhmän keskimääräinen hengissäpysymisaika, pidettiin suojattuina.

Kummassakin menetelmässä laskettiin ED<sub>50</sub>-arvot, s.o. annos, joka suojelee puolet käsitellyistä eläimistä hypoksialta,

käyttämällä probit-analyysiä.

Antihypoksisen vaikutuksen tutkimusten tulokset oraalisen käsittelyn jälkeen on esitetty taulukossa II.

### Taulukko II

Aine esimerkistä n:o	Oraalinen ED50 mg/kg	
	Asfyktinen anoksia	Hypobaarinen hypoksia
35a	18,3	58,7
17	55,0	60,0

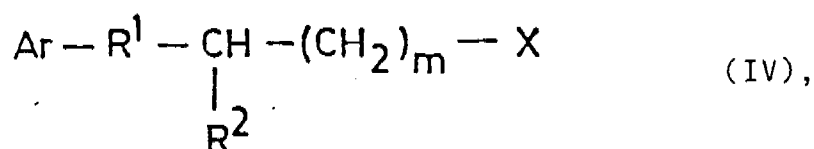
Taulukon II arvot osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on myös oraalinen tehokkuus. Etenkin edulliselta näyttää 4-fluorifenyyli-substituutio.

Yhdisteiden antihypoksista vaikutusta voidaan käyttää edullisesti terapeuttisesti erilaista alkuperää olevissa hypoksissa aivovaurioissa, kuten seniilissä dementiassa, Alzheimerin taudissa, ateroskleroosia seuraavassa hypoksiassa, moniinfarktidententiassa ja havaintotoiminnan häiriöissä. Terapeuttinen annos on 0,1 - 40 mg/kg.

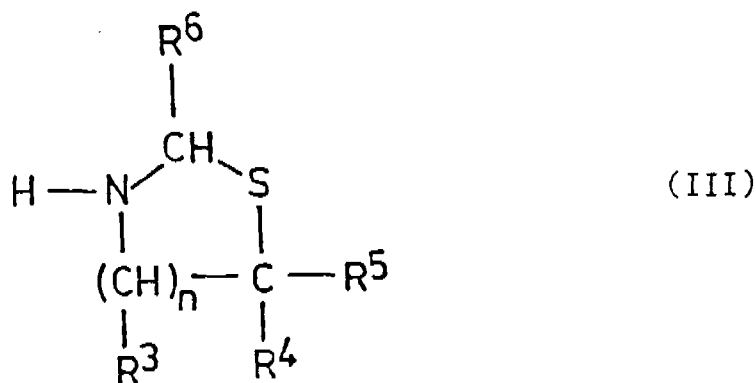
Keksinnön esimerkin 35a mukaisen aktiivisen yhdisteen toksisuus määritettiin hiirissä. Aktiivisen yhdisteen LD<sub>50</sub>-arvoksi saatiin 646 mg/kg oraalisesti ja 108 mg/kg intravenoosisesti.

Keksinnön mukaisesti saadaan aikaan menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa menetelmässä

a) saatetaan kaavan (IV)

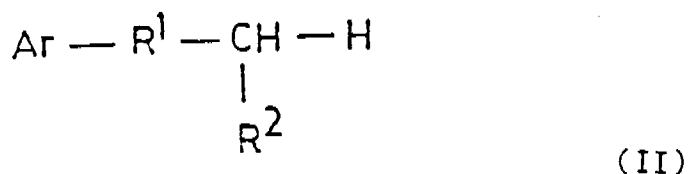


mukainen ketoni, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyli- tai tienyyli-ryhmää, jotka molemmat mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,  $R^1$  on karbonyyli-ryhmä ja  $R^2$  on vety, X merkitsee halogeenia ja m samaa kuin yllä, reagoimaan kaavan (III)



mukaisen heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka sisältää rikin ja typen ja jossa n on 1 ja  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  merkitsevät samaa kuin yllä, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste sen happoadditiosuolaksi, tai

b) saatetaan kaavan (II)



mukainen ketoni, jossa kaavassa Ar merkitsee fenyyliä tai tienyyliä, jotka molemmat mahdollisesti on substituoitu nitro-, bentsyylioksi-, alemmalla alkyylitio- alemmalla alkyylisulfinyyli-, piperidino- fenyyli, alemmalla alkyyli- ja/tai alemmalla alkoksiryhmällä ja  $R^1$  ja  $R^2$  merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan kaavan (III) mukaisen, rikin ja typen sisältävän heterosyklisen yhdisteen suolan, jossa symboleilla  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja n on yllä määritelty merkitys, ja formaldehydin tai formaldehydilähteen kanssa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa symboleilla Ar,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja n on yllä määritellyt merkitykset ja m on 1.

Keksinnön menetelmän a) erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti kaavan (III) mukaisen heterosyklisen yhdisteen emäsmuoto saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen halogeenijohdannaisen kanssa polaarisisessa liuottimessa, kuten asetonissa, etanolissa tai asetonitriilissä happoa sitovan aineen läsnäollessa, joka pystyy sitomaan reaktiossa muodostuneen HX-hapon. Happoa sitovina aineina voidaan käyttää alempia tertiärisiä amiineja, etenkin trietyyliamiinia tai 1-metyyli-pyridiiniä, tai happojen suoloja, jotka ovat heikompia kuin HX, sopivasti orgaanisten happojen suoloja, etenkin natriumasetaattia. Käytettäessä kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa  $m$  on 0, reaktioseos jäädytetään edullisesti.

Vapaan emäksensä muodossa saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa haluttaessa niiden suoloiksi.

Suolojen muodostamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävät mineraalihatot, kuten kloorivety-, bromivety-, rikkihappo, ovat sopivimpia sekä kaavan (I) että (III) mukaisille yhdisteille. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden yhteydessä suolan muodostukseen voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä orgaanisia happoja, etenkin metaanisulfonihappoa, fumaarihappoa ja vastaavia pääasiassa yhdisteen vesiliukoisuuden parantamiseksi.

Raakatuote voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä.

Keksinnön menetelmän b) erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti kaavan (II) mukainen aromaattinen ketoni alistetaan kondensaatioreaktioon paraformaldehydin ja kaavan (III) mukaisen heterosyklisen yhdisteen suolan kanssa kuumentaan polaarisisessa liuottimessa. Tässä reaktiossa liuottimina voidaan käyttää edullisesti etanolia tai 2-propanolia. On edullista käyttää paraformaldehydiä ylimääränä, tavallisesti 2,5 moolin määränä (laskettuna ketonin suhteen) ja lisätä se kahtena annoksena reaktioseokseen. Paraformaldehydin depolymerointia voidaan katalysoida hapolla, sopivasti hapolla, jota käytetään kaavan (III) mukaisen heterosyklisen yhdisteen

suolan muodostukseen.

Paraformaldehydin sijasta voidaan käyttää myös formaldehydiä, sopivasti vesiliuoksen muodossa. Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan veteen sekoittuvan orgaanisen liuottimen, etenkin etanolin tai metanolin läsnäollessa reaktioväliaineen homogeenisuuden varmistamiseksi. Paraformaldehydin sijasta voidaan käyttää myös yhdisteitä, jotka muunnetaan reaktiossa formaldehydiksi ja joksikin toiseksi yhdisteeksi ja jotka eivät vaikuta kohdereaktioon. Tämän vaatimuksen täyttävät formaldehydiasetaalit, jotka on muodostettu alempien alifaattisten alkoholien kanssa, etenkin dimetoksi- tai dietoksime-taani. On sopivaa saattaa myös asetaalit reaktioon kahtena annoksena.

Reaktion etenemistä voidaan seurata käyttämällä ohutkerroskromatografiaa (TLC), joka mahdollistaa myös reaktion optimaalisen ajan määrittämisen. Useimmissa tapauksissa kaavan (I) mukainen yhdiste saostuu jäädyttämällä reaktion päätyttyä. Muutoin on sopivaa edistää kiteytymistä lisäämällä liuotinta (esim. asetonia), joka sekoittuu reaktiossa käytetyn liuottimen kanssa. Jos kaavan (I) mukainen kohdetuote on vaikeasti kiteytettävissä, emäs vapautetaan sen suolasta lisäämällä alkalimetallikarbonaattia, esim. kaliumkarbonaattia vesipitoisessa väliaineessa, sitten emäs uutetaan apolaariseseen liuottimeen ja tavanomaisen eristystoimenpiteen jälkeen se muunnetaan halutuksi suolaksi.

Kaavan (I) mukaisen raa'an aineen uudelleenkiteyttäminen suoritetaan tavanomaisella tavalla. Tähän tarkoitukseen on edullista käyttää metanolia yksinään tai metanolin ja etanolin seosta, koska kaavan (I) mukainen raakatuote voidaan puhdistaa tällä tavalla kaavan (III) mukaisen heterosyklisen yhdisteen mukana olevasta suolasta. Tietenkin voidaan käyttää myös muita polaarisia liuottimia, kuten asetonia tai asetonitriiliä. Lopputuotteen homogeenisuutta voidaan valvoa käyttämällä samoin ohutkerroskromatografiaa.

Yleisten kaavojen (II) ja (III) mukaiset lähtöaineet ovat yleisesti tunnettuja ja ne voidaan valmistaa tavallisesti tämän tyyppisten yhdisteiden synteesissä käytettyjen menetelmien avulla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa farmaseuttisiksi koostumuksiksi tunnetulla tavalla. Farmaseuttiset valmisteet voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti ja/tai parenteraalisesti. Oraalista käyttöä varten koostumus voidaan valmistaa esim. tabletiksi, rakeeksi tai kapseliksi. Oraalisten koostumusten valmistamiseksi kantoaineina voidaan käyttää esim. laktoosia tai tärkkelystä. Sopivia side- tai granulointiaineita ovat gelatiini, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, metyyliiselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni tai tärkkelyskumi. Hajotusaineiksi voidaan lisätä pääasiassa perunatärkkelystä tai mikrokiteistä selluloosaa, vaikkakin myös ultra-amylopektiini tai formaldehydi-kaseiini ovat myös käyttökelpoisia. Sopivia tartuntaa estäviä ja liukuaineita ovat talkki, kolloidinen piihappo, steariini, kalsium- tai magnesiumstearaatti ja vastaavat. Keksinnön nestemäiset oraaliset koostumukset voidaan valmistaa esim. suspension, siirapin tai eliksiirin muodossa, joka voi sisältää vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja samoin kuin väri- ja makuaineita.

Tabletit voidaan valmistaa esim. puristamalla märkägranuloinnin jälkeen. Aktiivisen aineosan seos kantoaineiden ja mahdollisesti hajotuslisäaineen osan kanssa granuloidaan sideaineiden vesi-, alkoholi- tai vesi-alkoholi-liuoksella sopivassa laitteessa, sitten granulaatti kuivatetaan. Sen jälkeen, kun muut hajotus-, liuku- ja tartuntaa estävät lisäaineet on sekoitettu kuivatettuun granulaattiin, seos puristetaan tableteiksi. Haluttaessa tabletit voidaan varustaa uralla käytön helpottamiseksi. Tabletit voidaan valmistaa myös suoraan seoksesta, joka sisältää aktiivista aineosaa ja sopivia lisäaineita. Tabletit voidaan muuntaa valinnaisesti rakeiksi käyttämällä tavallisesti käytettyjä farmaseuttisia lisäaineita, esim. suoja-, maku- tai väriaineita, kuten sokeria, selluloosajohdannaisia (metyyli- tai etyyli-

loosaa, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja vastaavia), polyvinyylipyrrolidonia, kalsiumfosfaattia, kalsiumkarbonaattia, elintarvikeväriaineita, värjäyslakkoja, aromointiaineita, rautaoksidipigmenttejä ja vastaavia. Kapseloidut koostumukset valmistetaan täyttämällä aktiivisen aineosan ja lisäaineiden seos kapseleihin.

Rektaalista käyttöä varten keksinnön mukainen koostumus muodostetaan suppositorioksi, joka sisältää kantoainemassaa, niin kutsuttua "adeps pro suppositorio" aktiivisen aineosan lisäksi. Kantoaineina voidaan käyttää kasvirasvoja, kuten kovetettuja kasviöljyjä, tai C<sub>12-18</sub>-rasvahappojen triglyseridejä (edullisesti kantoaineita, joiden tavaramerkki on Witepsol). Aktiivinen aineosa voidaan jakaa yhdenmukaisesti sulatettuun kantoainemassaan ja sitten valmistetaan suppositoriot valamalla.

Parenteraalista käyttöä varten keksinnön mukainen koostumus muodostetaan injektoitavaksi liuokseksi. Näiden injektoitavien liuosten valmistamiseksi aktiiviset aineosat liuotetaan tislattuun veteen ja/tai erilaisiin orgaanisiin liuottimiin, esim. glykolieettereihin, haluttaessa liukoiseksi tekevien aineiden, kuten polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatin tai -mono-oleaatin tai vast. -monostearaatin (Tween 20, Tween 60, Tween 80) läsnäollessa. Injektoitava liuos voi sisältää edelleen erilaisia lisäaineita (apuaineita), esim. säilöntäaineita, kuten etyleenidiamiinitetra-asettaattia, samoin kuin pH-arvoa muuntavia ja puskurointiaineita tai haluttaessa paikallisia anesteettisia aineita, kuten lidokaiinia. Keksinnön mukaista koostumusta sisältävä injektoitava liuos suodatetaan ennen sen täyttämistä ampulleihin ja täyttämisen jälkeen se steriloidaan.

Käytettäessä keksinnön mukaista farmaseuttista koostumusta potilasta hoidetaan annoksella, joka tarvitaan halutun vaikutuksen varmistamiseksi. Tämä annos riippuu useista tekijöistä, kuten sairauden vakavuudesta, potilaan painosta ja antotavasta. Lääkäriin on määritettävä kussakin tapauksessa käy-

tettava annos.

Keksintö koskee myös menetelmää erilaista alkuperää olevien hypoksisten aivovaurioiden, kuten seniilin dementian, Alzheimerin taudin, ateroskleroosia seuraavan hypoksian, moniinfarktidentian, ja havaintotoiminnan häiriöiden hoitamiseksi. Tässä menetelmässä annetaan potilaalle terapeuttisesti vaikuttava määrä kaavan (I) mukaista aktiivista aineosaa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa.

Keksintöä selitetään yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla. Saannot koskevat yhdisteitä, jotka on puhdistettu, kunnes saavutetaan vakio sulamispiste.

#### Esimerkki 1

1-fenyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Suspensiota, jossa on 24,0 g (0,2 moolia) asetofenonia, 25,12 g (0,2 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia ja 9,0 g (0,3 moolia) paraformaldehydiä 60 ml:ssa etanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen. Tunnin kuluttua reaktio-seokseen lisätään lisää 6,0 g (0,2 moolia) paraformaldehydiä. 3-tuntisen reaktion jälkeen seos jäähdytetään, sakka suodataan pois ja pestään asetonilla, jolloin saadaan 39,5 g kiteistä tuotetta, joka kiteytetään sitten uudelleen 1400 ml:sta metanolia, jolloin saadaan 30,7 g (59,6 %) otsikkoyhdisteen yhdenmukaista hydrokloridia, sp. 170 - 171 °C. Tuotteen hydrobromidi sulaa 169 °C:ssa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyliryhmää, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> merkitsevät vetyä ja m samoin kuin n merkitsevät lukua 1, valmistetaan esimerkissä 1 selitetyllä tavalla ja ne on esitetty seuraavassa taulukossa III.

(Taulukossa uudelleenkiteytysliuottimet on esitetty suluissa sulamispistearvojen jälkeen.)

## Taulukko III

Esim. n:o	Ar	R <sup>2</sup>	Suola	Sp. °C	Saanto %
2	4-metyylifenyyli	H	HBr	166 (EtOH-MeOH)	48,5
2a	4-metyylifenyyli	H	HCl	156-157 (EtOH)	
3	3-metyylifenyyli	H	HBr	139 (EtOH)	39,2
3a	3-metyylifenyyli	H	HCl	138-139 (EtOH-MeOH)	
4	2,4-dimetyylifenyyli	H	HBr	171 (asetonit- riili)	50,5
4a	2,4-dimetyylifenyyli	H	HCl	165-166 (MeOH)	
5	4-fenyylifenyli	H	HBr	189 (etaanidioli- EtOH)	91,3
5a	4-fenyylifenyli	H	HCl	173 (etaanidioli- EtOH)	
6	2-metoksifenyyli	H	HCl	139-140 (MeOH- eetteri)	33,4
7	3-metoksifenyyli	H	HCl	148-150 (MeOH)	69
8	4-metoksifenyyli	H	HBr	162 (EtOH- asetoni)	69,1
9	3,5-dimetoksifenyyli	H	HCl	173 (MeOH)	59,4
10	3,4-dimetoksifenyyli	H	HCl	171-172 (MeOH)	78,8
11	2,4-dimetoksifenyyli	H	HBr	152-153 (MeOH- asetoni)	21,3
12	2-metyyli-4-metoksi- fenyyli	H	HCl	153 (EtOH)	48,6
13	3-metyyli-4-metoksi- fenyyli	H	HCl	150-151 (EtOH)	56
14	3,4,5-trimetoksi- fenyyli	H	HCl	162-163 (EtOH)	76,2
15	4-(4-fluorifenyyli)- fenyyli	H	HCl	173 (haj., MeOH)	69,1
16	2-fluorifenyyli	H	HBr	165-167 (EtOH- asetoni)	62,5
17	4-kloorifenyyli	H	HBr	189 (MeOH-EtOH)	57,6
18	4-bromifenyyli	H	HBr	189-189,5 (EtOH- asetoni)	56,9
19	3,4-dikloorifenyyli	H	HCl	155-158 (MeOH)	11

20	3-nitrofenyyli	H	HCl	148-149 (MeOH)	28
21	3-kloori-4-fluori- fenyyli	H	HCl	137-139 (2-pro- panoli)	38,2
22	fenyyli	-CH <sub>3</sub>	HBr	136 (2-propanoli)	64,9
23	4-metyylifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HBr	145 (2-butanoni- asetonitriili)	36,4
24	2,4-dimetyylifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HBr	151 (2-propanoli)	54,2
25	4-metoksifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	138-139 (aseto- nitriili)	83,7
26	4-bentsyylioksife- nyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	143-145 (MeOH- asetonitriili)	66,4
27	4-fluorifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	146-147 (EtOH- eetteri)	32,2
28	4-kloorifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HBr	168 (asetonit- riili)	36,1
29	3,4-dikloorifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	146-148 (2-pro- panoli)	12,4
30	4-bromifenyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	158-160 (MeOH)	67
31	4-metyylisulfinyyli- fenyyli	H	HCl	165,5-166 (MeOH)	32,5
32	4-kloorifenyyli	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	HCl	150-151 (EtOH)	81,2
33	4-(4-fluorifenyyli)- fenyyli	-CH <sub>3</sub>	HCl	164,5 (MeOH)	50,8

Taulukossa käytetyt lyhenteet: MeOH merkitsee metanolia, EtOH merkitsee etanolia

#### Esimerkki 34

1-(4-metyylitiofenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)-propan-1-onin valmistus

Seosta, joka sisältää 16,62 g (0,1 moolia) 4-metyylitioasetofenonia, 12,56 g (0,1 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 4,5 g (0,15 moolia) paraformaldehydiä, 35 ml etanolia ja 3 tippaa väkevää kloorivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttään ja sekoittaen. Tunnin kuluttua reaktioseokseen lisätään lisää 3,0 g (0,1 moolia) paraformaldehydiä. Saostuneet kiteet, jotka painavat 20,3 g, kiteytetään uudelleen metanolistä ja emäs vapautetaan lisäämällä väkevää kaliumkarbo-

naattiliuosta edelleenpuhdistusta varten. Saatu lähes väritön öljyinen tuote muunnetaan jälleen hydrokloridiksi lisäämällä eetteristä kloorivetyliuosta. Saatu hydrokloridi kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 12,73 g (41,9 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, sp. 153 - 154,5°C.

#### Esimerkki 35

1-(4-fluorifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)-propan-1-onin valmistus

a) Seosta, jossa on 25,51 g (0,15 moolia) tiatsolidiinihydrobromidia, 20,7 g (0,15 moolia) 4-fluoriasetofenonia, 6,75 g (0,225 moolia) paraformaldehydiä, 40 ml etanolia ja 3 tippaa 48%:ista bromivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen. Tunnin kuluttua lisätään lisää 4,50 g (0,15 moolia) paraformaldehydiä annoksittain reaktioseokseen, jota kuumennetaan sitten palautusjäähdyttämällä vielä 2 tunnin ajan. Tällöin alkaa paksu saostuminen. Seos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan pois, jolloin saadaan 39,2 g kiteistä tuotetta, joka sitten kiteytetään kahdesti uudelleen metanolista, jolloin saadaan 28,6 g (59,5 %) otsikkoyhdisteen kiteistä, kromatografisesti homogeenista hydrobromidia, sp. 173,5 - 174°C.

b) Otsikkoyhdisteen hydrokloridi sulaa 146,5 - 147,5°C:ssa etanolista suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen.

#### Esimerkki 36

1-(4-piperidinofenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Seosta, joka sisältää 20,4 g (0,085 moolia) 4-piperidinoasetofenonihydrokloridia, 10,04 g (0,08 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 3,60 g (0,12 moolia) paraformaldehydiä, 50 ml 2-propanolia ja 2 tippaa väkevää kloorivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen. Tunnin kuluttua lisätään lisää annoksittain 2,40 g (0,08 moolia) paraformaldehydiä ja reaktioseosta kuumennetaan vielä 4 tunnin ajan. Seos säilytetään yön ajan jääkaapissa ja sitten sakka suoda-

tetaan pois, jolloin saadaan 20,7 g lähes valkoista kiteistä tuotetta, joka kiteytetään sitten uudelleen 3 kertaa metanolista, jolloin saadaan 8,60 g (26,2 %) otsikkoyhdisteen dihydrokloridia, sp. 156 - 158°C.

#### Esimerkki 37

1-(2-tienyyli)3-(3-tiatsolidinyyli)-propan-1-onin valmistus

Seosta, jossa on 7,0 g (0,055 moolia) 2-asetyyliitiofeenia, 6,91 g (0,055 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 2,50 g (0,083 moolia) paraformaldehydiä, 25 ml etanolia ja 2 tippaa väkevää kloorivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen. 3-tuntisen reaktion jälkeen lisätään lisää annoksittain 1,63 g (0,054 moolia) paraformaldehydiä ja reaktioseosta kuumennetaan vielä 4 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisätään 50 ml asetonia, sakka (11,28 g) suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 8,0 g (55,1 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, sp. 176°C.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyliryhmää, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> merkitsevät vetyä ja n samoin kuin m merkitsevät lukua 1, valmistetaan esimerkissä 37 selitetyllä tavalla ja ne on esitetty seuraavassa taulukossa IV.

#### Taulukko IV

Esim. n:o	Ar	R <sup>2</sup>	Suola	Sp. °C	Saanto %
38	5-etyyli-2-tienyyli	H	HCl	151-152 (EtOH)	41
39	5-kloori-2-tienyyli	H	HCl	149-150 (MeOH)	36,5
40	5-bromi-2-tienyyli	H	HCl	162-163 (MeOH- di-isopropyli- eetteri)	12,3
41	2-tienyyli	CH <sub>3</sub>	HCl	144-146 (EtOH)	6,4

Esimerkki 42

1-(3-metoksifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Seosta, jossa on 15,02 g (0,1 moolia) 3-metoksiasetofenonia, 12,56 g tiatsolidiinihydrokloridia, 19,02 g (0,25 moolia) dimetoksimetaania, 40 ml etanolia ja 10 tippaa väkevää kloorivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttään sekoittaen 6 tunnin ajan, sitten lisätään lisää annoksittain 19,02 g (0,25 moolia) dimetoksimetaania ja reaktioseosta kuumennetaan vielä 6 tunnin ajan. Jäähdytettäessä kiteytyy paksu sakka. Huoneen lämpötilassa saostunut tuote suodatetaan, jolloin saadaan 14,7 g ainetta, joka kiteytetään sitten uudelleen metanolista, jolloin saadaan 11,7 g (40,6 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, joka on täysin identtinen esimerkissä 7 esitetyn yhdisteen kanssa.

Esimerkki 43

1-fenyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi valmistetaan asetofenonista ja tiatsolidiinihydrokloridista edellä olevan esimerkin mukaisesti 28,4 %:n saannolla, sp. 169 - 170°C metanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen. Tämä suola on identtinen esimerkeissä 1 ja 61 esitetyn yhdisteen kanssa.

Esimerkki 44

1-(4-fluorifenyyli)-3-(tetrahydro-1,3-tiatsin-3-yyli)propan-1-onin valmistus

Seosta, jossa on 8,28 g (0,06 moolia) 4-fluoriasetofenonia, 11,05 g (0,06 moolia) tetrahydro-1,3-tiatsiini-hydrobromidia, 2,70 g (0,09 moolia) paraformaldehydiä, 25 ml etanolia ja 0,1 ml 48%:ista bromivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttään sekoittaen. Tunnin kuluttua lisätään lisää annoksittain 1,8 g (0,06 moolia) paraformaldehydiä ja reaktioseosta kuumennetaan vielä 2 tunnin ajan ja sitten lisätään 80 ml asetonia. Seos jäähdytetään -5°C:seen, jolloin saadaan 12,73 g tuotetta, joka kiteytetään uudelleen metanolista,

jolloin saadaan 9,02 g (45,0 %) otsikkoyhdisteen kimaltelevaa kiteistä hydrobromidia, sp. 210 - 203°C.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyliryhmää, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> merkitsevät vetyä ja m on 1 ja n on 2, valmistetaan esimerkissä 44 esitetyllä tavalla ja ne on esitetty seuraavassa taulukossa V.

Taulukko V

Esim. n:o	Ar	R <sup>2</sup>	Suola	Sp. °C	Saanto %
45	fenyylili	H	HBr	181 (MeOH-EtOH)	54,7
46	3-metyylifenyylili	H	HBr	168 (MeOH-EtOH)	32,7
47	4-metyylifenyylili	H	HBr	194 (MeOH-EtOH)	40,0
48	2,4-dimetyylifenyylili	H	HBr	167-168 (MeOH- 2-propanoli)	29,5
49	4-fenyylifenyylili	H	HBr	186-188 (MeOH- EtOH)	59,5
50	3-metoksifenyylili	H	HBr	164-165 (EtOH)	44,5
51	4-metoksifenyylili	H	HBr	201 (MeOH-dime- tyyliformamidi)	65,5
52	3,4-dimetoksifenyylili	H	HBr	195 (MeOH)	44,5
53	3,4,5-trimetoksi- fenyylili	H	HBr	210-212 (MeOH)	58,6
54	4-fluorifenyylili	-CH <sub>3</sub>	HCl <sup>a</sup>	166 (2-butanoni- asetonitriili)	38,8
55	4-kloorifenyylili	H	HBr	205-207 (MeOH)	58,4
56	4-bromifenyylili	H	HBr	210 (MeOH)	56,5
57	5-kloori-2-tienyylili	H	HBr	197-201 (MeOH)	47,5

<sup>a</sup> Tämän yhdisteen valmistuksessa vaikeasti kiteytyvä hydrobromidi käsitellään kaliumkarbonaatilla, vapautunut aminoketoniemäs uutetaan dikloorimetaaniin ja muunnetaan hydroklooridiksi tavanomaisella tavalla.

Esimerkki 58

1-(4-bromifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)-propan-1-onin valmistus

12,56 g (0,1 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 19,9 g (0,1 moolia) 4-bromiasetofenonia, 12 ml 36%:ista formaldehydiliuosta (0,144 moolia), 30 ml etanolia ja 5 tippaa väkevää kloorivetyhappoa sekoitetaan ja kuumennetaan sitten. Lyhyen palautusjäähdytysjakson jälkeen muodostuu homogeeninen liuos. 7-tuntisen keittämisen jälkeen liuos haihdutetaan, öljyinen jäännös kaadetaan 1000 ml:aan asetonia sekoittaen ja saostunut lähtöaine suodatetaan pois. Suodoksen haihduttamisen jälkeen jäännös kiteytetään uudelleen etanolista tai metanolista, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 170°C.

Esimerkki 59

2-(3-tiatsolidinyyli)asetofenonin valmistus

Liuoksen, joka sisältää 5,67 g (0,0637 moolia) tiatsolidiinia, 9,84 g (0,0637 moolia) ω-klooriasetofenonia ja 6,50 g (0,0643 moolia) trietyyliamiinia 30 ml:ssa asetonia, annetaan seistä 25°C:ssa 12 tunin ajan. Tällöin muodostuu paksu kiteinen sakka, joka suodatetaan pois, pestään 3 kertaa kulloinkin 50 ml:lla kuumaa asetonia ja yhdistetty asetoniliuos jäähdytetään, jolloin saadaan 5,30 g kiteistä sakkaa, joka on otsikkoyhdisteen emäsmuoto. Emäliuos haihdutetaan ja jäännös käsitellään eetterillä, minkä jälkeen saadaan 3,00 g:n lisämäärä, joka on identtinen ensiksi mainitun tuotteen kanssa ohutkerroskromatografian mukaisesti. Molemmat tuotteet yhdistetään ja muunnetaan hydrokloridiksi tavanomaisella tavalla. Saatu suola kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 4,35 g (28,0 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, sp. 168 - 171°C.

Esimerkki 60

## 2-(3-tiatsolidinyyli)-4'-fluoriasetofenonin valmistus

Noudatetaan esimerkissä 59 esitettyä menetelmää sillä erotuksella, että lähtöaineena käytetään  $\omega$ -kloori-4-fluoriasetofenonia, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hydrokloridi 85 %:n saannolla laskettuna raan tuotteen suhteen, sp. 162 - 163°C etanolista suoritetun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 61

## 1-fenyyl-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Liuosta, jossa on 8,43 g (0,05 moolia)  $\beta$ -klooripropiofenonia, 4,10 g (0,05 moolia) vedetöntä natriumasetaattia ja 4,01 g (0,045 moolia) tiatsolidiinia 30 ml:ssa etanolia, sekoitetaan 25°C:ssa 8 tunnin ajan. Sakka suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan liuoksesta, minkä jälkeen öljyinen keltävä jäännös (9,3 g) muunnetaan hydrokloridiksi asetonin ja eetterin seoksessa tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan 9,9 g tuotetta. Kiteytetään uudelleen metanolista, minkä jälkeen näin saatu otsikkotuotteen hydrokloridi sulaa 170 - 171°C:ssa. Se on identtinen esimerkeissä 1 ja 43 esitetyn hydrokloridin kanssa.

Esimerkki 62

## 3-(5,5-dimetyyli-4-etokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)-1-fenyylipropan-1-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 138°C (etanolista suoritetun uudelleenkiteytyksen jälkeen), saadaan 34,6 %:n saannolla käyttämällä lähtöaineina (R,S)-5,5-dimetyyli-4-etokskarboxyyli-tiatsolidiinia ja  $\beta$ -klooripropiofenonia ja noudattamalla esimerkissä 61 esitettyä menetelmää.

Esimerkki 63

1-(4-kloorifenyyli)-3-(5,5-dimetyyli-4-etoksykarbonyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi, sp. 137°C (etanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen), saadaan 83,6 %:n saannolla käyttämällä lähtöaineina (R,S)-5,5-dimetyyli-4-etoksykarbonyyli-tiatsolidiinia ja 4,β-diklooripropiofenonia ja noudattamalla esimerkissä 61 esitettyä menetelmää.

Esimerkki 64

1,2-difenyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Seosta, jossa on 9,81 g (0,05 moolia) deoksibentsoiinia, 5,02 g (0,04 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 2,00 g (0,067 moolia) paraformaldehydiä ja 0,1 ml 37%:ista kloorivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttäen sekoittaen. Tunnin kuluttua homogeeniseen reaktioseokseen lisätään lisää annoksittain 1,00 g (0,033 moolia) paraformaldehydiä. Annetaan reagoida edelleen 4 tunnin ajan, minkä jälkeen seokseen lisätään 60 ml asetonia ja sitten se jäähdytetään jääkaapissa. Saostunut lähtöaine (1,58 g) suodatetaan liuksesta. Emäliuoksen haihduttamisen jälkeen öljyinen jäännös muuttuu kiinteäksi. Tämä tuote käsitellään asetonilla, minkä jälkeen suodatetaan, jolloin saadaan 5,9 g kiteistä ainetta, joka kiteytetään sitten uudelleen asetonitriilistä ja sitten 2-propanolin ja etanolin 5:1-seoksesta (tilav./tilav.), jolloin saadaan 2,15 g (16,1 %) otsikkoyhdisteen homogeenista hydrokloridia, sp. 144 - 146°C.

Yllä olevasta puhtaasta hydrokloridista vapautetaan emäs lisäämällä natriumvetykarbonaattia ja muunnetaan metaanisulfo-naattisuolaksi, sp. 145 - 146°C 2-propanolin ja di-isopropylietterin 1:1-seoksesta (tilav./tilav.) suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 65

1-(4-kloorifenyyli)-3-(4-etokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

10,66 g (0,025 moolia) 4,β-diklooripropiofenonia lisätään pieninä annoksina 20 - 25°C:ssa sekoittaen suspensioon, jossa on 8,06 g (0,05 moolia) 4-etokskarboxyyli-tiatsolidiinia ja 4,31 g (0,0525 moolia) vedetöntä natriumasetaattia 30 ml:ssa abs. etanolia. Sekoitetaan 5 tunnin ajan ja sitten natriumkloridisakka suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Paksu kellertävä öljyinen jäännös liuotetaan 90 ml:aan asetonin ja eetterin 2:1-seosta (tilav./tilav.) ja ravistellaan vedettömän kaliumkarbonaatin kanssa. Suodattamisen jälkeen liuos tehdään happamaksi eetterisellä kloorivety-liuoksella ja öljyinen jäännös kiteytetään lisäämällä asetonia. Saatu tuote kiteytetään uudelleen asetonista ja selkeytetään, jolloin saadaan 6,40 g (35,1 %) otsikkotuotteen hydrokloridia, sp. 95 - 96°C.

Esimerkki 66

3-(4-etokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)-1-fenyyli-propan-1-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi valmistetaan esimerkissä 65 esitetyllä tavalla 32,7 %:n saannolla, sp. 88,5°C asetonin ja eetterin seoksesta suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 67

1-(4-fluorifenyyli)-3-(4-etokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrokloridi saadaan 39,1 %:n saannolla, sp. 104 - 105°C asetonista suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 68

3-(4-etokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)-1-(2-tienyyli)propan-1-onin valmistus

8,99 g (0,0515 moolia) 2-(3-klooripropionyyli)tiofeenia lisätään tipoittein suspensioon, jossa on 7,90 g (0,049 moolia) 4-etokskarboxyylitiatsolidiinia ja 4,22 g (0,0515 moolia) vedetöntä natriumasetaattia 25 ml:ssa etanolia. Sekoitetaan 9 tunnin ajan ja sitten hienoina valkoisina kiteinä saostunut natriumkloridi suodatetaan pois ja suodoksen haihduttamisen jälkeen kellertävään öljyiseen jäännökseen lisätään eetteristä kloorivetyliuosta, jolloin saadaan 7,65 g (46,5 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, sp. 97 - 100°C aetonista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 69

1-(4-kloorifenyyli)-3-(5,5-dimetyyli-4-metokskarboxyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

10,34 g (0,0509 moolia) 4,β-diklooripropiofenonia lisätään pieninä annoksina huoneen lämpötilassa 30 minuutin kuluessa sekoittaen suspensioon, jossa on 8,50 g (0,0485 moolia) 5,5-dimetyyli-4-metokskarboxyylitiatsolidiinia ja 4,18 g (0,0509 moolia) vedetöntä natriumasetaattia 30 ml:ssa abs. etanolia. Sekoitetaan 8 tunnin ajan ja sitten natriumkloridi suodatetaan pois ja suodoksen haihduttamisen jälkeen keltainen öljyinen jäännös muunnetaan hydrokloridiksi lisäämällä eetteristä kloorivetyliuosta. Tämä suola kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan saannoksi 64,9 %, sp. 140°C.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> merkitsee karboxyliryhmää, R<sup>2</sup> ja R<sup>6</sup> merkitsevät vetyä, R<sup>3</sup> merkitsee metokskarboxyliryhmää, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> merkitsevät metyyliiryhmiä, m ja n merkitsevät lukua 1, valmistetaan esimerkissä 69 esitetyllä tavalla ja ne on esitetty seuraavassa taulukossa VI.

Taulukko VI

Esim. n:o	Ar	Suola	Sp. °C	Saanto %
70	4-fluorifenyyli	HCl	134-136 (EtOH)	22,8
71	4-bromifenyyli	HCl	148 (EtOH)	62,1
72	2-tienyyli	HCl	138 (EtOH-eet- teri)	36,1

Esimerkki 73

1-fenyyli-5-(tetrahydro-1,3-tiatsin-3-yyli)pent-1-en-3-onin valmistus

Seosta, jossa on 5,45 g (0,037 moolia) 4-fenyyli-3-buten-2-onia, 6,81 g (0,037 moolia) tetrahydro-1,3-tiatsiini-hydrobromidia, 1,50 g (0,05 moolia) paraformaldehydiä, 20 ml etanolia ja 0,1 ml 48%:ista bromivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä sekoittaen. Tunnin kuluttua lisätään lisää 1,27 g (0,042 moolia) paraformaldehydiä ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä edelleen 2 tunnin ajan. Lisätään 15 ml asetonia, sitten kiteisen tuotteen sisältävä reaktioseos jäähdytetään ja suodatetaan, jolloin saadaan 8,1 g otsikkoyhdisteen kiteistä hydrobromidia, joka kiteytetään sitten uudelleen 2 kertaa metanolista, jolloin saadaan 3,95 g puhdasta hydrobromidia. Uudelleenkiteytyksen jälkeen saatu sakka sisältää solvaattimetanolia, joka voidaan poistaa 78°C:ssa alennetussa paineessa.

Saanto on 31,2 % laskettuna uudelleenkiteytetylle puhtaalle tuotteelle, sp. 179°C.

Esimerkki 74

1-(4-kloorifenyyli)-5-(tetrahydro-1,3-tiatsin-3-yyli)pent-1-en-3-onin valmistus

Otsikkoyhdisteen hydrobromidi saadaan esimerkissä 73 esitetyllä tavalla 45,1 %:n saannolla, sp. 181 - 182°C metanolista suoritettuna uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 75

2-bentsyyli-1-fenyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

Seosta, jossa on 10,51 g (0,05 moolia) 1,3-difenyylipropan-1-onia, 6,28 g (0,05 moolia) tiatsolidiinihydrokloridia, 3,75 g (0,125 mooli) paraformaldehydiä ja 25 ml 37%:ista kloorivetyhappoa, sekoitetaan kuumentaen palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseoksesta saostuu 2,50 g valkoista tuotetta, joka on muuttumatonta tiatsolidiinihydrokloridia. Suodoksen haihduttamisen jälkeen vaaleankeltainen jäännös (16,52 g) pestään perusteellisesti 3 kertaa kulloinkin 20 ml:lla eetteriä. Siten saadaan 7,80 g valkoista jauhemaista ainetta, joka suspendoidaan veteen ja liukenematon osa kiteytetään 2 kertaa uudelleen 2-propanolista, jolloin saadaan 3,50 g (20,1 %) otsikkoyhdisteen hydrokloridia, sp. 134°C.

Esimerkki 76

1-(4-fluorifenyyli)-3-(2-metyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-onin valmistus

3,73 g (0,02 moolia)  $\beta$ -kloori-4-fluoripropiofenonia lisätään pieninä annoksina huoneen lämpötilassa 30 minuutin kuluessa sekoittaen suspensioon, joka sisältää 2,06 g (0,02 moolia) 2-metyyli-tiatsolidiinia ja 1,64 g (0,02 moolia) vedetöntä natriumasettaattia 20 ml:ssa etanolia. Sekoittamista jatketaan 3 tunnin ajan, sitten reaktioseos haihdutetaan, öljyiseen keltaiseen jäännökseen lisätään kyllästettyä natriumvetykarbonaatti-liuosta ja sitten se uutetaan kahdesti kulloinkin 30 ml:lla eetteriä. Uutteen kuivattamisen ja haihduttamisen jälkeen öljyinen keltainen jäännös liuotetaan asetoniin ja tehdään happamaksi 48%:isella bromivetyhapolla. Näin saadaan 4,26 g valkoista kiteistä tuotetta ja se kiteytetään uudelleen kaksi kertaa etanolista, jolloin saadaan 2,00 g (29,9 %) otsikkoyhdisteen hydrobromidia, sp. 151 - 152°C.

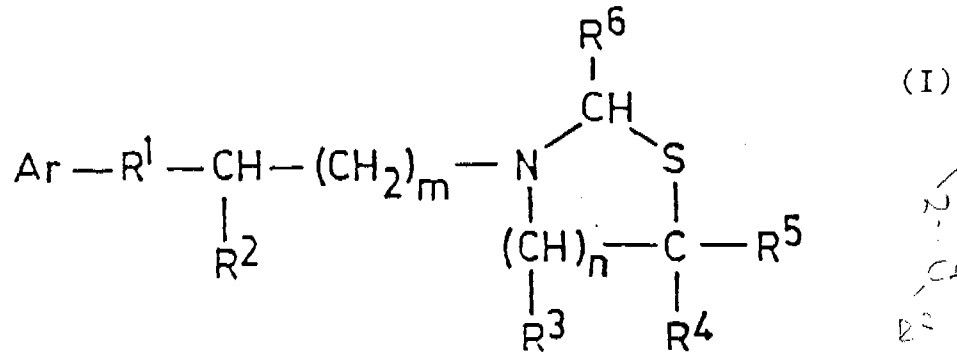
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyliryhmää, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> merkitsevät vetyä ja n samoin kuin m merkitsevät lukua 1, valmistetaan esimerkissä 76 selitetyllä tavalla ja ne on esitetty seuraavassa taulukossa VII.

Taulukko VII

Esim. n:o	Ar	R <sup>6</sup>	Suola	Sp. °C	Saanto %
77	4-kloorifenyyli	metyyli	HBr	154 (EtOH)	56,6
78	4-fluorifenyyli	etyyli	HBr	160 (EtOH)	38,4
79	4-kloorifenyyli	etyyli	HBr	152 (EtOH)	62,4
80	4-fluorifenyyli	4-fluori- fenyyli	HCl	139,5 (EtOH)	11,4

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten tyyppä ja rikkiä sisältävien kaavan (I)



mukaisten tiatsolidinyyli- ja vastaavasti tetrahydrotiatsolidinyylialkyyliketoni-johdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

Ar merkitsee valinnaisesti mono- tai polysubstituoitua aryyli- tai heteroaryyliryhmää,

R<sup>1</sup> merkitsee karbonyyli- tai 1-okso-2-alken-alfa,omega-yleeni-ryhmää, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia,

R<sup>2</sup> merkitsee vetyä, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-, fenyyl- tai fenyyl(C<sub>1-4</sub>-alkyyli)ryhmää,

R<sup>3</sup> merkitsee vetyä tai (C<sub>1-6</sub>-alkoksi)karbonyyliryhmää,

R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> merkisevät toisistaan riippumatta vetyä tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmää,

R<sup>6</sup> merkitsee vetyä, C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmää tai halofenyyliryhmää,

m on 0 tai 1 ja

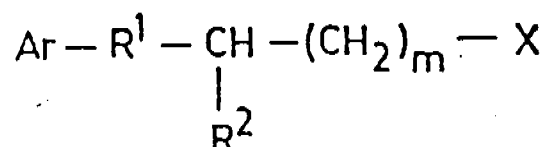
n on 1 tai 2,

edellyttäen, että R<sup>2</sup> merkitsee vetyä, kun m on 0,

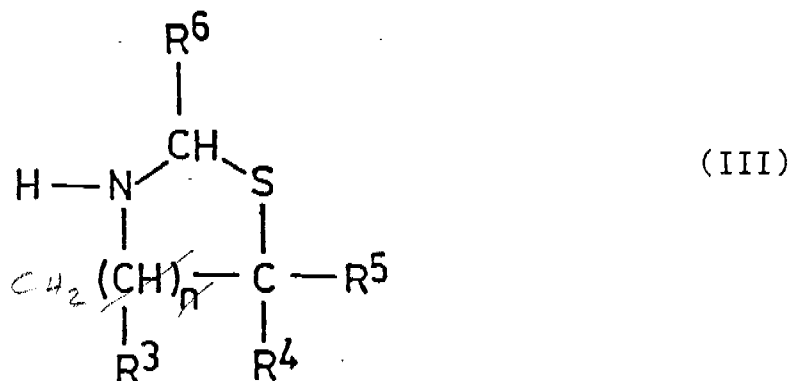
t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan kaavan (IV)

(IV)



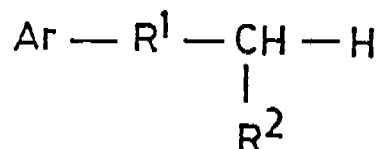
mukainen ketoni, jossa Ar edustaa fenyyl- tai tienyyli-ryhmää, jotka molemmat mahdollisesti on substituoitu halogeeneilla, R<sup>1</sup> edustaa karbonyyliryhmää, R<sup>2</sup> edustaa vetyä ja m merkitsee samaa kuin yllä ja X edustaa halogeenia, reagoimaan kaavan (III)



mukaisen heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka sisältää riikin ja typen ja jossa symboleilla R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> on yllä määritellyt merkitykset ja n on 1, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste sen happoadditiosuolaksi, tai

b) saatetaan kaavan (II)

(II)



mukainen ketoni, jossa Ar edustaa fenyyl- tai tienyyli-ryhmää, jotka molemmat ovat mahdollisesti substituoituja nitro-, bentsyylioksi-, alemmalla alkyylitio-, alemmalla alkyylisulfinyyli-, piperidino-, fenyyl-, alemmalla alkyyl- tai

*Arvonmääräyskäyttöä  
käytetään kaavassa.*

alemmalla alkoksiryhmällä ja  $R^1$  ja  $R^2$  merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan kaavan (III) mukaisen, rikin ja typhen sisältävän heterosyklisen yhdisteen suolan kanssa, jossa symboleilla  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $n$  on yllä määritelty merkitys ja  $m$  on 0 tai 1.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat, jossa kaavassa

Ar merkitsee fenyyli- tai tienyyli-ryhmää, joka on valinnaisesti mono- tai polysubstituoitu halogeeni-,  $C_{1-6}$ -alkyyli-,  $C_{1-6}$ -alkoksi-, nitro-, fenyyli ( $C_{1-4}$ -alkoksi)-,  $C_{1-6}$ -alkyyli-<sup>1,2</sup>litio-,  $C_{1-6}$ -alkyyli-<sup>1,2</sup>sulfinyyli-, halofenyyli-, fenyyli- tai piperidino-ryhmällä,

$R^1$  merkitsee karbonyyli- tai etyleenikarbonyyli-ryhmää,

$R^2$  merkitsee vetyä,  $C_{1-4}$ -alkyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmää,

$R^3$  merkitsee vetyä tai ( $C_{1-4}$ -<sup>1,2</sup>alkoksi)karbonyyli-ryhmää,

$R^4$  ja  $R^5$  merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $C_{1-4}$ -alkyyli-ryhmää,

$R^6$  merkitsee vetyä,  $C_{1-4}$ -alkyyli-ryhmää tai fenyyli-ryhmää, joka on substituoitu halogeenilla,

$m$  on 0 tai 1 ja

$n$  on 1 tai 2,

edellyttäen, että  $R^2$  merkitsee vetyä, kun  $m$  on 0.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan

- 1-(4-metyyli-<sup>1,2</sup>litiofenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(4-kloorifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(4-fluorifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(2-tienyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(4-fluorifenyyli)-3-(5,5-dimetyyli-4-metoksikarbonyyli-3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(4-bromifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(2-metyyli-4-metoksifenyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,

- 1-(4-bromifenyyli)-2-metyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-

- 1-oni,
- 1-(5-kloori-2-tienyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,
- 1-fenyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,
- 1-fenyyli-2-metyyli-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni,
- 1-(4-metyylifenyyli)-3-(tetrahydro-1,3-tiatsin-3-yyli)propan-1-oni tai
- 1-(5-etyyli-2-tienyyli)-3-(3-tiatsolidinyyli)propan-1-oni tai näiden yhdisteiden happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 kohdan a) tai b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan polaarissa liuottimessa, etenkin  $C_{1-6}$ -alkanolissa tai ketonissa.

5. Patenttivaatimuksen 1 kohdan a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happoa sitovana aineena käytetään alempaa tertiaarista amiinia, etenkin trimetyyliamiinia tai natriumasettaattia.

6. Patenttivaatimuksen 1 kohdan b) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että formaldehydilähteenä käytetään paraformaldehydiä tai dimetoksimetaania.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

---

---

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

P FI - 89769 (07K 5/06)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

P US - 4652649 (07D 405/12)

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

EP

H WO - 89/00159 (COTD 277/06)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts 62(1965)52626

1/a - 95 Las

Allekirjoitus