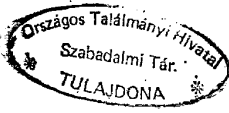


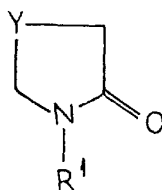
(19) HU MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG	SZABADALMI LEÍRÁS	(11) (13) 195200 B
 ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL	(22) A bejelentés napja: 86.05.13 (21) 1972/86 (33) GB: (32) 85.05.14. (31) 8512163 (41) (42) A közzététel napja: 1987.03.30. (45) Megjelent: 1989.10.27.	(51) Int.Cl. C 07 D 277/14 417/12 A 61 K 31/425 
(72) Feltalálók: IKUO Ueda, YOUSUKE Katsura, Toyonaka, JP		(71) Bejelentő: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(54) ELJÁRÁS OXO-TIAZOLIDIN-VEGYÜLETEK ÉS AZ EZEKET TALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új oxo-tiazolidin-vegyületek vagy sóik előállítására. Az általános képletben R^1 adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoil-csoport; rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-, furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport; di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil- (rövidszénláncú)-alkil-csoport; adott esetben két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; fenil-(rövidszénláncú)-alkil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; piridil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, furil-(rövidszénláncú alkil)- karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, tiazolidinil-karbo-

nil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport vagy (X) általános képletű csoport, ahol A rövidszénláncú alkilcsoport, n értéke 0 vagy 1, m értéke 2 vagy 3, X nitrogénatom, N-oxídcsoport vagy metin-csoport, és R^2 hidroxilcsoport; adott esetben egy hidroxil-csoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport; adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal szubsztituált fenil- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; halogén-feniltio-, halogén-benzol- szulfonil-, benzoil- vagy indolilcsoport és Y kénatom, szulfonil- vagy szulfonilcsoport. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek felismerését aktiváló hatásúak és a gyógyászatban szenilitás, memóriavesztés vagy gyenge memória, amnézia kezelésére alkalmazhatók.



(1)

A találmány tárgya eljárás új oxo-tiazolidin-vegyületek előállítására. Részletesebben a találmány tárgya eljárás új, gyógyszerészeten megismerést aktiváló szerként alkalmazható oxo-tiazolidin vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és a belőlük készült gyógyszerészeti készítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű oxo-tiazolidinek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben

R^1 adott esetben egy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoi-csoport; rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-, furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport; di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; adott esetben két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; fenil-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; piridil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, furil-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, tiazolidinil-karbonil-(rövidszénláncú)-alkil-, morfolinil-karbonil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport vagy (X) általános képletű csoport, ahol

A rövidszénláncú alkilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 2 vagy 3,

X jelentése nitrogénatom, N-oxidcsoport vagy metincsoport, és

R^2 hidroxilcsoport; adott esetben egy hidroxil-csoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport; adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal szubsztituált fenil- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; halogén-feniltio-, halogén-benzolszulfonil-, benzoi- vagy indolilcsoport és

Y jelentése kenatom, szulfonil- vagy szulfonil-csoport.

Az (I) általános képletű, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói savaddíciós sók lehetnek, mint például fumarátok, maleátok, acetátok, citrátok, hidrogén-iodiddal képzett sók, hidrokloridok, szulfátok, foszfátok, benzoátok és hasonló sók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerinti eljárással az alábbiak szerint állítjuk elő:

(a) az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol az általános képletben A és Y jelentése a fent megadott, és R^a jelentése di-(rövidszénláncú alkil)-amino-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; adott esetben két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil-amino-csoport; fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; piridil-amino-csoport; furil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; tiazolidinil-cso-

port; morfolinilcsoport vagy (XI) általános képletű csoport, ahol

R^2 , X és m jelentése a fent megadott, egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol A és Y a fenti, vagy ennek kárb-oxilcsoportján kialakított reaktív származékát egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^a a fenti, vagy aminocsoportján kialakított reaktív származékával vagy sójával reagáltatjuk; vagy

b) az (Ib) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^2 , X, Y, m és A a fent megadott, egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben A és Y jelentése a fent megadott, és Z jelentése savmaradék-csoport, valamely (V) általános képletű vegyülettel, ahol az általános képletben R^2 , X és m jelentése a fent megadott, vagy sójával reagáltatunk; vagy

c) az (Ic) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol Y jelentése a fenti, és

R^1 adott esetben egy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoi-csoport; rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-csoport; furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport;

egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol Y a fenti, vagy sóját egy R^1 fenti jelentésének megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk, és kívánt esetben az (Ie) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 a fenti, és

Y^1 jelentése szulfonil- vagy szulfonilcsoport, egy keletkezett (Id) általános képletű vegyületet, ahol R^1 a fenti,

vagy sóját oxidáljuk.

A (II) és (IV) általános képletű vegyületek új anyagok és például a későbbiekben ismertetett eljárással állíthatók elő.

A (VI) általános képletű vegyületek ismert anyagok, és a Yakugaku Uasshi 76,73(1955) közlemény eljárása szerint állíthatók elő.

A (II) és (VI) általános képletű vegyületek sói lehetnek szerves vagy szervetlen bázissal, mint például alkálifémhidriddel (például lítiumhidriddel), alkil-alkálifém-vegyülettel (például butil-lítiummal), alkálifém (például nátriummal, káliummal stb.), alkálifém-hidroxiddal (például nátriumhidroxiddal, káliumhidroxiddal stb.), trimetil-aminnal, N,N-diciklohexil-aminnal és hasonlókkal képzett sók.

Az (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (III) és (V) általános képletű vegyületek sói lehetnek szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sók, amelyeket az (I) általános képletű vegyülettel kapcsolatosan leírtunk.

A találmány szerinti eljárás leírásában alkalmazott elnevezések és rövidítések alatt az alábbiakat értjük:

A „rövidszénláncú“ elnevezés alatt 1-6 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk.

Alkalmas „rövidszénláncú alkilén-csoport“ lehet metilén-csoport, metil-metilén-csoport, etilén-csoport, trimetilén-csoport, propilén-csoport, etil-etilén-csoport, tetrametilén-csoport, pentametilén-csoport, hexametilén-csoport és hasonló csoportok.

A „halogénatom“ elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk.

Alkalmas „savmaradék-csoport“ lehet halogénatom (fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom), aril-szulfonil-csoport és hasonló csoportok.

A találmány szerinti eljárást az alábbiakban részletesen ismertetjük.

a) eljárás

Az (Ia) általános képletű vegyületet vagy sóját a találmány szerinti eljárással a (II) általános képletű vegyület, vagy karboxil-csoportjának reaktív származéka, vagy sója és a (III) általános képletű vegyület vagy aminocsoportjának reaktív származéka vagy sója reakciójával állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyület karboxil-csoportjának reaktív származéka lehet sav-halogenid (például savklorid, savbromid, stb.) savanhidrid, savazid, aktivált savamid, aktivált észter (például szukcinimid-észter stb.) és hasonlóak.

A (III) általános képletű vegyület aminocsoportjának reaktív származékai lehetnek a (III) általános képletű vegyület és valamely szilil-vegyület (például bisz(trimetil-szilil)-acetamid, trimetil-szilil-acetamid stb.) reakciójával létrehozott szililszármazékok és hasonló származékok.

Amennyiben a (II) általános képletű kiindulási anyagot szabad sav formában alkalmazzuk, a reakciót előnyösen szokásosan kondenzálószer (például diciklohexil-karbodimid stb.) jelenlétében végezzük.

A reakciót általában oldószer alkalmazása nélkül, vagy a reakciót ellentétes irányban nem befolyásoló oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, dimetilszulfoxidban, tetrahydrofuránban, diklór-metánban, kloroformban, toluolban, xilolban, piridinben, vagy ezek keverékében hajtjuk végre.

A reakció ugyancsak végrehajtható szerves vagy szervetlen bázis, mint például alkálifém (például nátrium), alkáliföldfém (például kalcium), alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidrid (például nátriumhidrid, kalciumhidrid stb.), alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid stb.), alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát (például nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát stb.), alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoxid (például nátrium-etoxid, lítium-metoxid, magnézium-metoxid stb.), trialkil-amin (például trietil-amin), piridin, biciklo-diaza-vegyület (például 1,5-diaza-biciklo(3,4,0)nonén-5, 1,5-

-ciaza-biciklo(5,4,0)undecén-5, stb.) és hasonló jelenlétében is.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és a reakció hűtés és melegítés mellett is végrehajtható.

b) eljárás

Az (Ib) általános képletű vegyületet vagy sóját a (IV) általános képletű vegyület és az (V) általános képletű vegyület vagy sója reakciójával állíthatjuk elő.

A reakciót általában oldószerben végezzük, amely nem befolyásolja ellentétes irányban, és amely lehet például N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahydrofurán, kloroform és hasonló oldószer.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és a reakciót hűtés vagy melegítés mellett is végezhetjük.

c) eljárás

Az (Ic) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyület vagy sója és egy acilezőszer reakciójával állíthatjuk elő.

A reakcióban alkalmazható acilezőszer lehet egy szerves sav (például R'_bOH , ahol R'_b jelentése acilcsoport) vagy ennek egy származéka.

A vegyület alkalmas reaktív származéka lehet egy szokásosan alkalmazott származék, például savhalogenid (például savklorid, savbromid stb.), savazid, savanhidrid, aktivált savamid, aktivált észter izocianát és hasonló származék.

Amennyiben acilezőszerként szabad savat alkalmazunk, az acilezési reakciót előnyösen szokásosan alkalmazott kondenzálószer jelenlétében végezzük.

A reakciót általában oldószerben hajtjuk végre, amely nem befolyásolja ellentétes irányban, és amely lehet például N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahydrofurán, diklór-metán, kloroform, piridin vagy ezek keveréke.

A reakció ugyancsak végrehajtható az a) eljárás esetében leírt szerves vagy szervetlen bázisok jelenlétében.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, melegítés vagy hűtés mellett is végrehajtható.

Utólagos lépés

Az (Ie) általános képletű vegyületet vagy sóját az (Id) általános képletű vegyület vagy sója oxidációjával állíthatjuk elő.

Az oxidációt általában egy heterociklusos gyűrűben található kénatom oxidálására szokásosan alkalmazott oxidálószerrel (például m-klór-perbenzoesavval, hidrogénperoxid, kálium-permanganáttal stb.) végezhetjük.

A reakciót általában oldószerben végezzük, amely nem befolyásolja ellentétes irányban és amely például lehet N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahydrofurán, diklór-metán, kloroform, piridin, vagy ezek keveréke.

A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és melegítés vagy hűtés mellett is végezhető.

1. előállítás

A (VIII) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyület vagy sója és a (VII) általános képletű vegyület reakciójával állíthatjuk elő.

A reakció körülményei lényegében megegyeznek a b) eljárás reakciókörülményeivel.

2. előállítás

A (II) általános képletű vegyületet vagy sóját a (VIII) általános képletű vegyületből a karboxi-védőcsoport eltávolításával állíthatjuk elő.

A védőcsoport eltávolítását a karboxi-védőcsoport eltávolítására szokásosan alkalmazott módszerekkel, például hidrolízissel és hasonlókkal végezhetjük.

A hidrolízist előnyösen szerves vagy szervetlen sav (például sósav, kénsav, ecetsav, trifluor-ecetsav stb.) vagy szerves vagy szervetlen bázis (például nátrium-hidroxid stb.) jelenlétében végezzük.

A reakciót általában oldószerben végezzük, amely nem befolyásolja ellentétes irányban, és amely lehet például víz, metanol, etanol, ecetsav, propanol és hasonlók. A reakciót hűtés vagy melegítés mellett is végezhetjük.

3. előállítás

A (IV) általános képletű vegyületet a (VI) általános képletű vegyület vagy sója és a (IX) általános képletű vegyület reakciójával állítjuk elő.

A reakció körülményei lényegében megegyeznek a b) eljárásban leírt reakciókörülményekkel.

A fenti eljárásokban és előállításokban kapott anyagok a reakcióelegyből a szokásos módszerekkel izolálhatók és tisztíthatók, valamint kívánt esetben a szokásosan alkalmazott módszerekkel alakíthatók sókká.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg előadható sóik gyógyászatban alkalmazható szerek. Részletesebben, megismerést aktiváló hatással rendelkeznek és alkalmasak szenilitásban, memóriavesztésben, memóriagyengülésben vagy amnéziában szenvedő betegek kezelésére. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak bizonyos olvasási képtelenségek kezelésére is.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek farmakológiai aktivitását az alábbi tesztvizsgálattal állapítjuk meg:

1. tesztvizsgálat

(Az (I) általános képletű vegyületek hatása az elektro-görccsokk által előidézett amnéziára)

Kísérleti állat:

6 hetes, 30–35 g súlyú hím ddY egereket alkalmaztunk 20-as csoportokban.

4

Berendezés:

Két azonos méretű (világos és sötét) V-alakú kamrából álló, nyaktilóajtóval ellátott „passzív áthaladást elkerülő” berendezést alkalmazunk. A kamra méretei: alsó átmérő 4 cm, felső átmérő 10 cm, magasság 10 cm, hosszúság 14 cm. A világos kamra teljes egészében világos műanyagból készült. Ezt a kamrát 10 cm-re a kamra fölé helyezett 60 W-os égővel megvilágítjuk. A sötét kamra feketére festett műanyagból készült. A kamrák alja 24 db rozsdamentes acélrudat tartalmaz, amelyek 5 mm távolságban vannak egymástól és 2 mm átmérőjűek. A lábakra kifejtett sokkoló feszültséget (AC) lehet pulzusként létrehozni egy sokkgenerátor segítségével, amely ezt az aljzatban levő szalagoknak továbbítja (Ohara-Ika Sangyo).

Eljárás:

Kiképzés céljából az állatot a világos kamrába helyezzük. Az állatot 30 másodpercig szelidítjük, majd a nyaktilóajtót kinyitjuk. Amikor az állat mind a négy lába a sötét kamra rácsozott alján van, a nyaktilóajtót lezárjuk és 3 másodpercig 60 V sokkot alkalmazunk a lábaira. Az ajtót újra kinyitjuk és a világos kamrába visszatért állatot kiemeljük. Közvetlenül a passzív elkerülési inger megszerzése után 0,3 mp-ig 22 mA elektro-görccsokkot adunk a fülön keresztül az állatnak, majd a vizsgált vegyület orálisan adagolt dózisával kezeljük. A vizsgált vegyületet 0,5%-os metil-cellulózoldatban szuszpendáljuk és a vizsgálat előtt 1 órával adagoljuk. Az állatot 24 órával később ugyanilyen eljárással megvizsgáljuk azzal a különbséggel, hogy nem alkalmazunk sokkot. Az állat lapangó készségét vizsgáljuk, hogy átlépjen a sötét kamrába.

Amennyiben az állat 300 mp után sem lép át a sötét kamrába, a próbát befejezzük.

Vizsgált vegyület:

Vegyület száma

1

2

Vizsgálati eredmények:

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok elektro-görccsokk indukálta amnéziára kifejtett hatását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A passzív elkerülési reflex kialakítása utáni elektro-görccsokk teljes amnéziát okoz. Másrészt a vizsgált vegyület adagolása megakadályozza az elektro-görccsokk indukálta memória-tönkremenetelt a passzív elkerülési válasz vonatkozásában egereknél, azaz a csökkent retenciós idő megfordul (nő) a vizsgált hatóanyag alkalmazásakor.

1. táblázat. A vizsgált hatóanyag hatása elektro-görccsokk által indukált amnéziára:

Kezelés	Retenciós idő
incs	295,8 ± 3,0**
ES	76,4 ± 22,6
ES + vizsgált l. vegyület	150,2 ± 5,4*

Kezelés
 dózis 10 mg/kg
 nincs
 ES
 ES + vizsgált 2.
 vegyület
 dózis 10 mg/kg
 A táblázatban átlagos $\pm$ s.e. érték található.
 ES : elektro-görccsök
 * : p 0,05, ** : p 0,01, jelentősen eltér az ES
 esettől.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikat említsük, az embert is beleértve, a szokásos gyógyszerészeti készítmények, mint például kapszula, mikrokapszula, tabletta, granulátum, por, pasztilla, szirup, aeroszol, anhalátum, oldat, injekció, szuszpenzió, emulzió, kúp, kenőcs és hasonló formában adagolhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészeti formált alak számos szeres vagy szervetlen hordozóanyagot tartalmazhat. Ezek a gyógyszerészeti gyakorlatban szokásosan alkalmazott anyagok, például hordozóanyagok (például szukroz, keményítő, mannit, szorbit, laktóz, glükóz, cellulóz, talkum, kalcium-foszfát, kalcium-karbonát stb.) kötőanyagok (például cellulóz, metil-cellulóz, hidroxil-propil-cellulóz, polipropil-pirrolidon, zselatin, gumiarábikum, polietilén-glikol, szukroz, keményítő stb.), dezintegrátorok (például keményítő, karboxi-metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-kalciumsó, hidroxil-propil-keményítő, nátrium-glikol-keményítő, nátrium-hidrogén-karbonát, kalcium-foszfát, kalcium-nitrát stb.), kenőanyagok (például magnézium-sztearát, talkum, nátrium-laurilszulfát, stb.), édesítőszer (például citromsav, mentol, glicin, narancsporok stb.), tartósító anyagok (például nátrium-benzoát, nátrium-biszulfát, metil-parabén, propil-parabén, stb.), stabilizálószer (például citromsav, nátrium-citrát, ecetsav stb.), szuszpendálószer (például metil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, alumínium-sztearát stb.), diszpergálószer, vizes hígítóanyagok (például víz), alapviaszok (például kakaóvaj, polietilén-glikol, fehér petróleum stb.) lehetnek.

A találmány szerinti eljárással előállított aktív hatóanyag dózisa különböző tényezők, mint például a beteg súlya és/vagy kora, és/vagy a betegség típusa, továbbá az adagolás módjának függvénye. Általában orális adagolás esetében a hatásos dózis körülbelül 2–1000 mg/nap intramuszkuláris vagy intravénás injekció formájú adagolás esetében körülbelül 1–250 mg/nap.

A fenti teljes napi mennyiséget megosztva is adagolhatjuk 6–12 órás időközökben. A találmány szerinti aktív hatóanyag előnyös egyszeri dózisa például körülbelül 1–300 mg/kapszula vagy tabletta, és körülbelül 1–250 mg/ampulla vagy fiola stb.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállításához

szükséges kiindulási anyagokat az alábbi előállítások szerint állíthatjuk elő.

1. előállítás

50 g 4-oxo-tiazolidin 900 ml tetrahydrofuranban készült oldatát 22,6 g (60%-os olajos diszperzió) nátriumhidrid 850 ml tetrahydrofuranban készült szuszpenziójához csepegtetjük szobahőmérsékleten, és az elegyet hagyjuk visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegedni.

A reakcióelegyet további 30 percig visszafolyatás mellett forraljuk, majd ugyanilyen körülmények között 60 ml etil-bróm-acetátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük.

Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon, kloroform-eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 78,5 g világosbarna porszerű etil-4-oxo-3-tiazolidinil-acetátot kapunk.

O.p.: 35–39°C.

IR (Nujol): 1700, 1633 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃, δ): 1,28 (3H,t,J=7,5Hz), 3,58 (2H,t,J=1,0Hz), 4,12 (2H,s), 4,22 (2H,q,J=7,5Hz), és 4,48 (2H,q,J=1,0Hz).

Az alábbi vegyületeket állítjuk elő az 1. előállítás eljárása szerint:

(1) Etil-3-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionát, színtelen olaj.

IR (Nujol): 1720, 1660 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃, δ): 1,28 (3H,t,J=7Hz), 2,62 (2H,t,J=7Hz), 3,57 (2H,t,J=1Hz), 3,67 (2H,t,J=7Hz), 4,18 (2H,q,J=7Hz), 4,48 (2H,t,J=1Hz).

(2) Etil-2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionát, színtelen olaj.

IR (film): 1725, 1670 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃, δ): 1,28 (3H,t,J=7,5Hz), 1,49 (3H,d,J=7,5Hz), 3,57 (2H,t,J=1,0Hz), 4,19 (2H,q,J=7,5Hz), 4,39 (1H,d,J=11,0Hz), 4,51 (1H,d,J=11,0Hz), 4,89 (1H,q,J=7,5Hz).

2. előállítás

2,60 g etil-2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionát 12,8 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid és 64 ml metanol elegyében készült oldatát 2 óráig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk és 19,2 ml 1 n sósavat adunk a maradékhoz. Az elegyet több percig keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml tetrahydrofuranal elegyítjük és a maradék oldhatatlan csapadékot leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és 2,25 g világossárga szilárd 2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionsavat kapunk.

IR (Nujol): 1715, 1610–1680 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃, δ): 1,52 (3H,d,J=7,5Hz), 3,65 (2H,s), 4,44 (1H,d,J=11,0Hz), 4,56 (1H,d,J=11,0Hz), 4,93 (1H,q,J=7,5Hz), 9,85 (1H,s).

3. előállítás

3,00 g 4-oxo-tiazolidin 40 ml tetrahydrofuranban készült oldatát szobahőmérsékleten, keverés közben 1,28 g (60% olajos diszper-

zió) nátriumhidrid 30 ml tetrahidrofuranban készült szuszpenziójához csepegtetjük. Az elegyet visszafolyatás mellett forraljuk és eközben 3,15 ml 3-bróm-1-klór-propánt csepegtetünk hozzá, majd a forralást további 9 óráig folytatjuk. A kapott csapadékot leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot bázikus alumínium-oxidon. etil-acetát, majd toluol-etil-acetát 10:1 eluens alkalmazva kromatografáljuk. 2,60 g színtelen olajos 3-(3-klór-propil)-4-oxo-tiazolidint kapunk.

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

NMR(CDCl_3 , δ): 2,07 (2H, guint., $J=7\text{Hz}$), 3,55 (2H,t, $J=7\text{Hz}$), 3,57 (2H,t, $J=7\text{Hz}$), 3,58 (2H,s), 4,43 (2H,t, $J=1\text{Hz}$).

A 2. előállítás eljárása szerint az alábbi anyagot állítjuk elő:

4-oxo-3-tiazolidinil-ecetsav

O.p.: 176–178°C (nem átkristályosított)
IR(Nujol): 1880, 1735(váll), 1705, 1690 cm^{-1} .

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

4. előállítás

1,60 g 4-oxo-3-tiazolidinil-ecetsav 20 ml diklór-metán és 5,0 ml tetrahidrofuran elegyében készült oldatához szobahőmérsékleten 2,00 ml tionil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 5 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk.

1,78 g barna félszilárd 4-oxo-3-tiazolidinil-ecetsav-kloridot kapunk.

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

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk:

1. példa

25,0 g etil-4-oxo-3-tiazolidinil-acetát és 67,0 g 1-(difenil-metil)-piperazin elegyét 15 óráig 135°C-ra melegítjük. A reakcióelegyet bázikus alumínium-oxidon, 20:1 toluol-etilacetát-eluens alkalmazásával kromatografáljuk és 46,4 g barna porszerű anyagot kapunk. A nyersterméket etanol-hexán-oldószerelegyből átkristályosítjuk, és gyengén barnás szilárd prizmás 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(difenil-metil)-piperazint (30,7 g) kapunk.

O.p.: 147–148°C

IR(Nujol): 1670(váll), 1660 cm^{-1} .

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2,10–2,38 (4H,m), 3,37–3,63 (6H,m), 4,13 (2H,s), 4,32 (1H,s), 4,37 (2H,s), 7,07–7,52 (10H,m).

2. példa

Az 1. példa eljárása szerint az alábbi anyagokat állítjuk elő:

(1) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-benzil-piperazin, enyhén barnás prizmák.

O.p.: 136–137°C (etil-acetát-hexán-oldószerelegyből átkristályosítva)

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

NMR(CDCl_3 , δ): 2,36–2,53 (4H,m), 3,40–3,70 (4H,m), 3,53 (2H,s), 3,58 (2H,t, $J=1\text{Hz}$), 4,18 (2H,s), 4,52 (2H,t, $J=1\text{Hz}$), 7,32 (5H,s).

(2) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-izopropil-piperazin, enyhén barnás prizmák.
O.p.: 126–128°C (etil-acetát-hexán-oldószerelegyből átkristályosítva)

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

NMR(CDCl_3 , δ): 1,04 (6H,d, $J=6,5\text{Hz}$), 2,50 (4H,t, $J=5,0\text{Hz}$), 2,59 (1H,m, $J=6,5\text{Hz}$), 3,52 (4H,t, $J=5,0\text{Hz}$), 3,57 (2H,t, $J=1,0\text{Hz}$), 4,18 (2H,s), 4,52 (2H,t, $J=1,0\text{Hz}$).

10 (3) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-metil-piperazin-monomaleát enyhén barnás kristályos anyag.

O.p.: 146–148°C (etanolból átkristályosítva)

IR(Nujol): 1660, 1650 cm^{-1} .

15 NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2,82 (3H,s), 3,05–3,32 (4H,m), 3,53 (2H,t, $J=1\text{Hz}$), 3,60–3,78 (4H,m), 4,28 (2H,s), 4,38 (2H,t, $J=1\text{Hz}$), 6,10 (2H,s), 12,00 (2H, széles, s).

(4) 1-[3-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionil]-4-(difenil-metil)-piperazin, enyhén sárgás-barna prizmák.

O.p.: 184–185°C (etanol-etil-acetát-oldószerelegyből átkristályosítva)

IR(Nujol): 1665, 1635 cm^{-1} .

25 NMR(CDCl_3 , δ): 2,28–2,45 (4H,m), 2,58 (3H,t, $J=6\text{Hz}$), 3,35–3,72 (8H,m), 4,25 (1H,s), 4,48 (2H,t, $J=1\text{Hz}$), 7,08–7,48 (10H,m).

(5) 1-[2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionil]-4-(difenil-metil)-piperazin, enyhén barnás prizmák.

O.p.: 151–152°C (etil-acetát-hexán-oldószerelegyből átkristályosítva)

IR(Nujol): 1670, 1640 cm^{-1} .

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

(6) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-hidroxi-piperidin, színtelen prizmák.

O.p.: 153–155°C (etanolból átkristályosítva)

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

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

(7) N-[2-(diizopropil-amino)-etil]-4-oxo-3-tiazolidinil-acetamid – 0,75 fumársav, enyhén barnás prizmák.

50 O.p.: 152–154°C (etanol-hexán-oldószerelegyből átkristályosítva)

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

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

3. példa

2,00 g 2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionsav,

60 1,38 g 2,6-dimetil-anilin és 2,35 g diciklohexil-karbodiimid 15 ml kloroformban készült oldatát 48 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. A kivált csapadékot leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk és etanolból át-

65 kristályosítjuk. 1,45 g N-(2,6-dimetil-fenil)-

-2-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propionamidot kapunk, színtelen prizmás kristály.

O.p.: 153–154°C

IR(Nujol): 3260, 1660 cm⁻¹.

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

4. példa

2,50 g 3-(3-klór-propil)-4-oxo-tiazolidin, 3,86 g 1-(difenil-metil)-piperazin, 2,54 g kálium-jodid 25 ml N,N-dimetil-formamidban készült elegyéhez 2,13 ml trietil-amin adunk szobahőmérsékleten, keverés közben és a reakcióelegyet 15 óráig 45°C-ra melegítjük. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 50 ml vízzel elegyítjük és 40 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanol és dietil-éter elegyével eldolgozzuk, és 2,80 g világosbarna port kapunk, amelyet metanolból átkristályosítunk. 1,80 g 1-[3-(4-oxo-3-tiazolidinil)-propil]-4-(difenil-metil)-piperazin-monohidrokloridot kapunk, színtelen prizmás kristály.

O.p.: 216–217°C

IR(Nujol): 1665 cm⁻¹.

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

5. példa

20,7 g 4-metoxi-benzoil-klorid 50 ml tetrahidrofuránban készült oldatát –5°C-on keverés közben 12,5 g 4-oxo-tiazolidin és 16,9 ml trietil-amin 200 ml tetrahidrofuránban készült oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten keverjük 3 óráig, majd szobahőmérsékleten keverjük 4 óráig és végül éjszakán át állni hagyjuk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot vízzel elegyítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát-hexán-oldószerlegyből átkristályosítjuk és 18,1 g világosbarna poralakú 3-(4-metoxi-benzoil)-4-oxo-tiazolidint kapunk.

O.p.: 123–124°C

IR(Nujol): 1730, 1650 cm⁻¹.

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

6. példa

Az 5. példa eljárása szerint az alábbi vegyületet állítjuk elő:

3-(2-metoxi-benzoil)-4-oxo-tiazolidin, gyengén sárgásbarna prizmás kristály.

O.p.: 90–91°C (etanol-hexán-oldószerlegyből átkristályosítva)

IR(Nujol): 1730, 1645 cm⁻¹.

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

7. példa

1,75 g 4-oxo-3-tiazolidinil-acetil-klorid 5,00 ml tetrahidrofuránban készült oldatát 4–7°C-on keverés közben 2,00 g 3-(4-piperidil)-indol és 4,10 ml trietil-amin 15 ml tetrahidrofurán és 5,00 ml kloroform elegyében készült szuszpenziójához csepegtetjük. Az elegyet 1 óráig jeges hűtés mellett keverjük, majd a kivált csapadékot leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük és ezután 20,0 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanol-aceton-oldószerlegyből átkristályosítjuk és enyhén barnás prizmás kristályos (0,92 g) 4-(3-indolil)-1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-piperidint kapunk.

O.p.: 174–175°C

IR(Nujol): 3175, 1645, 1625 cm⁻¹.

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

8. példa

1,82 ml tionil-kloridot csepegtetünk szobahőmérsékleten 1,45 g 4-oxo-3-tiazolidinil-ecetsav 18,2 ml diklórmetán és 5,0 ml tetrahidrofurán elegyében készült oldatához. Miután az elegyet 5 óráig keverjük, az oldószert vákuumban bepároljuk és barna félszilárd maradékot kapunk. A félszilárd anyag 5,0 ml tetrahidrofuránban készült oldatát 2,00 g 1-(4-fluor-fenil-szulfonil)-piperazin és 2,49 ml trietil-amin 10,0 ml tetrahidrofuránban készült elegyéhez csepegtetjük 0°C-on, keverés közben. Az elegyet 1 óráig ezen a hőmérsékleten keverjük, ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 15,0 ml etil-acetáttal és 15,0 ml vízzel elegyítjük. A kapott oldhatatlan anyagot leszűrjük és acetone-metanol-oldószerlegyből átkristályosítjuk. Halványbarna tűs, kristályos 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(4-fluor-fenil-szulfonil)-piperazint kapunk.

C.p.: 201–202°C

IR(Nujol): 1680(váll), 1665, 1350, 1170, 1155 cm⁻¹.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2,83–3,14 (4H,m), 3,43–3,69 (6H,m), 4,18 (2H,s), 4,35 (2H,s), 7,30–7,93 (4H,m).

9. példa

Az alábbi vegyületeket a 8. példa eljárása szerint állítjuk elő:

(1) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-benzoil-piperidin (etil-acetát-hexán-oldószerlegyből átkristályosítva)

O.p.: 142–143°C

IR(Nujol): 1670, 1655(váll), 1645 cm⁻¹.

NMR(CDCl₃, δ): 1,57–2,17 (4H,m), 2,73–4,47 (5H,m), 3,62 (2H,t,J=1Hz), 4,25 (2H,d,J=2Hz), 4,58 (2H,t,J=1Hz), 7,32–8,07 (5H,m).

(2) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(2-fluor-fenil-tio)-piperidin (etil-acetát-hexán-oldószerlegyből átkristályosítva)

O.p.: 99–100°C
 IR(Nujol): 1670, 1645 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,03–2,17 (4H,m), 2,67–4,08 (4H,m), 3,52 (2H,t,J=1Hz), 4,20 (2H,s), 4,40 (2H,t,J=1Hz), 7,03–7,67 (4H,m).
 (3) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(2-fluor-fenil-szulfonil)-piperidin (etanoltól átkristályosítva)
 O.p.: 150–151°C
 IR(Nujol): 1680, 1660, 1325, 1150 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,07–2,13 (4H,m), 2,67–4,10 (5H,m), 3,53 (2H,t,J=1Hz), 4,22 (2H,s), 4,40 (2H,t,J=1Hz), 7,33–8,05 (4H,m).
 (4) 3-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-tiazolidin (etil-acetát-hexán-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 106–107°C
 IR(Nujol): 1675, 1650 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,12 (2H,t,J=7Hz), 3,55 (2H,t,J=1,5Hz), 3,73 (2H,t,J=7Hz), 4,23 (2H,s), 4,43 (2H,t,J=1,5Hz), 4,48–4,65 (2H,m).
 (5) N-fenil-4-oxo-3-tiazolidinil-acetamid (aceton-metanol-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 218–219°C
 IR(Nujol): 1680(váll), 1660 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,55 (2H,t,J=1Hz), 4,15 (2H,s), 4,50 (2H,t,J=1Hz), 6,87–7,63 (5H,m), 10,05 (1H, széles s).
 (6) N-(3-piridil)-4-oxo-3-tiazolidinil-acetamid (metanol-N,N-dimetil-formamid-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 205–206°C
 IR(Nujol): 3310, 3275, 3180, 3125, 3075, 1690, 1650 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,60 (2H,t,J=1,5Hz), 4,23 (2H,s), 4,57 (2H,t,J=1,5Hz), 7,36 (1H,dd,J=8Hz,4Hz), 8,03 (1H,dt,J=8Hz,2Hz), 8,30 (1H,d,J=2Hz), 8,77 (1H,d,J=2Hz), 10,33 (1H,s).
 (7) N-benzil-4-oxo-3-tiazolidinil-acetamid (etanoltól-acetát-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 139–140°C
 IR(Nujol): 1660, 1645 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,58 (2H,t,J=1,5Hz), 4,06 (2H,s), 4,34 (2H,d,J=6Hz), 4,51 (2H,t,J=1,5Hz), 7,33 (5H,s), 8,50 (1H,t,J=6Hz).
 (8) N-furfuril-4-oxo-3-tiazolidinil-acetamid (etil-acetátból átkristályosítva)
 O.p.: 124–125°C
 IR(Nujol): 1650 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,48 (2H,t,J=1,5Hz), 3,93 (2H,s), 4,25 (2H,d,J=5,5Hz), 4,42 (2H,t,J=1,5Hz), 6,15–6,35 (2H,m), 7,45–7,53 (1H,m), 8,43 (1H,t,J=5,5Hz).

10. példa

Az 1. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:
 (1) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-[alfa-(4-klór-fenil)-benzil]-piperazin mono-oxálsav sója (aceton-dietil-éter-oldószerkelegyből átkristályosítva)

O.p.: 117–126°C
 IR(Nujol): 1720, 1660 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2,18–2,40 (4H,m), 3,32–3,63 (4H,m), 3,52 (2H,s), 4,17 (2H,s), 4,38 (2H,s), 4,43 (1H,s), 7,22–7,60 (9H,m), 9,25 (2H, széles s).
 (2) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-monohidroklorid-só (etanoltól-dietil-éter-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 128°C
 IR(Nujol): 3460, 1650(váll), 1630 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2,83–4,07 (8H,m), 3,18 (2H,t,J=5Hz), 5,30 (2H,s), 3,82 (2H,t,J=5Hz), 4,30 (2H,s), 4,39 (2H,s), 11,17 (1H, széles s).
 (3) 4-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-morfolin (metanoltól átkristályosítva)
 O.p.: 155–156°C
 IR(Nujol): 1680(váll), 1650(váll), 1635 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,30–3,70 (10H,m), 2,22 (2H,s), 4,42 (2H,t,J=1,5Hz).
 (4) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(di-fenil-metil)-homopiperazin-monoszulfát (etanoltól átkristályosítva)
 O.p.: 198–199°C
 IR(Nujol): 1665, 1645 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,83–2,20 (2H,m), 2,97–3,97 (6H,m), 3,52 (2H,s), 4,23 (2H,s), 4,42 (2H,s), 5,70 (1H,s), 7,17–7,83 (10H,m).

11. példa
 Az 5. példa eljárása szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:
 (1) 3-benzoil-4-oxo-tiazolidin (etil-acetátból átkristályosítva)
 C.p.: 139–140°C
 IR(Nujol): 1735, 1660 cm^{-1} .
 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,75 (2H,s), 4,88 (2H,s), 7,23–7,73 (5H,m).
 Elemanalízis a $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ képlet alapján:
 Számított: C: 57,95; H: 4,38; N: 6,76;
 Mért: C: 58,25; H: 4,26; N: 6,69.
 (2) 3-(4-metil-benzoil)-4-oxo-tiazolidin (etil-acetát-hexán-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 122–123°C
 IR(Nujol): 1725, 1665 cm^{-1} .
 NMR(CDCl_3 , δ): 2,40 (3H,s), 3,63 (2H,s), 4,85 (2H,s), 7,16 (1H,d,J=9Hz), 7,50 (1H,d,J=9Hz).
 (3) 3-(4-klór-benzoil)-4-oxo-tiazolidin (etil-acetát-hexán-oldószerkelegyből átkristályosítva)
 O.p.: 116–117°C
 IR(Nujol): 1710, 1670 cm^{-1} .
 NMR(CDCl_3 , δ): 3,67 (2H,s), 4,88 (2H,s), 7,33 (2H,d,J=8Hz), 7,55 (2H,d,J=8Hz).
 (4) 3-[4-(trifluor-metil)-benzoil]-4-oxo-tiazolidin (etanoltól átkristályosítva)
 O.p.: 102–104°C
 IR(Nujol): 1750, 1685 cm^{-1} .
 NMR(CDCl_3 , δ): 3,67 (2H,s), 4,90 (2H,s), 7,65 (4H,s).

(5) 3-(2,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-tiazolidin (aceton-metanol-oldószerkelegyből átkristályosítva)

O.p.: 147–149°C

IR(Nujol): 1715, 1680 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,72 (2H,s), 3,73 (3H,s), 3,78 (3H,s), 4,82 (2H,s), 6,50 (1H,dd,J=9Hz,2Hz), 6,52 (1H,d,J=2Hz), 7,20 (1H,d,J=9Hz).

(6) 3-(3-piridil-karbonil)-4-oxo-tiazolidin (etanolból átkristályosítva)

O.p.: 81–82°C

IR(Nujol): 1745, 1670 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3 , δ): 3,73 (2H,s), 4,97 (2H,s), 7,27–7,47 (1H,m), 7,77–8,00 (1H,m), 8,70–8,83 (2H,m).

(7) 3-(2-furoil)-4-oxo-tiazolidin (etil-acetát-hexán-oldószerkelegyből átkristályosítva)

O.p.: 101–102°C

IR(Nujol): 1715, 1675 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3 , δ): 3,70 (2H,s), 4,85 (2H,s), 6,53 (1H,dd,J=4Hz,2Hz), 7,29 (1H,d,J=4Hz), 7,59 (1H,d,J=2Hz).

(8) 3-(2-tienoil)-4-oxo-tiazolidin (etil-acetát-diizopropil-éter-oldószerkelegyből átkristályosítva)

O.p.: 86–87°C

IR(Nujol): 1715, 1650 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3 , δ): 3,70 (2H,s), 4,87 (2H,s), 7,00–7,23 (1H,m), 7,52–7,80 (2H,m).

12. példa

1,50 g 4-oxo-tiazolidin és 3,01 4-metoxi-benzol-szulfonil-klorid 30 ml tetrahydrofuranban készült elegyhez 0°C-on, keverés közben adagolónként 0,58 g (60%-os olajos disperzió) nátrium-hidridet adunk és az elegyet 1 óráig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 10 ml etil-acetáttal és 50 ml vízzel elegyítjük és a kapott csapadékot leszűrjük. A csapadékot diizopropil-éterrel mossuk, majd etanol-etil-acetát-oldószerkelegyből átkristályosítjuk. Enyhén barna prizmás kristályos (1,65 g) 3-(4-metoxi-benzol-szulfonil)-4-oxo-tiazolidint kapunk.

O.p.: 129–130°C

IR(Nujol): 1710, 1365, 1155 cm^{-1} .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3,65 (2H,s), 3,87 (3H,s), 4,92 (2H,s), 7,62 (2H,d,J=9Hz), 7,96 (2H,d,J=9Hz).

13. példa

1,45 g 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(difenil-metil)-piperazin 15 ml diklór-metánban készült oldatához 0°C-on keverés közben 0,84 g m-klór-perbenzoesav 15 ml diklór-metánban készült oldatát csepegtetjük. Az oldatot 2 óráig ugyanezen a hőmérsékleten állni hagyjuk, majd 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldatot bepároljuk és a maradékot aceton-metanol-oldószerkelegyből átkristályosítjuk. Színtelen prizmás 4-oxo-3-[(4-difenil-metil-

-piperazin-1-il)-karbonil-metil]-tiazolidin-1-oxidot kapunk.

O.p.: 225–226°C

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

5 NMR(CDCl_3 — CD_3OD , δ): 2,23–2,63 (4H,m), 3,27–3,7 (6H,m), 3,80–4,95 (5H,m), 7,10–7,53 (10H,m).

14. példa

(granulátumok vagy kis granulátumok előállítás)

1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(difenil-metil)-piperazin 500 (g)
szukróz 9250
15 Hidroxipropil-cellulóz 200
keményítő 50

A fenti alkotó elemeket elkeverjük és granuláljuk, vagy kis szemcsékké alakítjuk a szokásosan granulátum vagy kis granulátum előállítására alkalmazott módszerekkel.

15. példa

1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-difenil-metil-piperazin (0,5 g) 5 ml ecetsavban készült oldatához 20°C-on keverés közben 5 perc alatt 0,34 g kálium-permanganát 3,5 ml vízben készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 1 óráig szobahőmérsékleten mossuk és 10 ml kloroformmal extraháljuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és leszűrjük. Az szűrletet vákuumban bepároljuk és 0,42 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot kloroformban oldjuk és kloroform-eluens alkalmazásával oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Színtelen prizmás (0,15 g) 4-oxo-3-[(4-difenil-metil-piperazin-1-il)-karbonil-metil]-tiazolidin-1,1-dioxidot kapunk.

O.p.: 209–211°C

40 IR(Nujol): 1675, 1640, 1420 cm^{-1} .
NMR(CDCl_3 , δ): 2,17–2,55 (4H,m), 3,2–3,7 (4H,m), 3,78 (2H,s), 4,25 (2H,s), 4,65 (2H,s), 6,95–7,55 (10H,m).

16. példa

45 1,0 g 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(difenil-metil)-piperazin 10 ml diklór-metánban készült oldatához 10°C-on, keverés közben 30 perc alatt 0,87 g m-klór-perbenzoesav 10 ml diklór-metánban készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 5,5 óráig szobahőmérsékleten keverjük, és ezután 20 ml N,N-dimetil-formamidot adunk hozzá. A kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml jeges vizet és 100 ml kloroformot, valamint vizes nátrium-jodidot adunk hozzá.

60 A kloroformos fázist vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és leszűrjük. Az szűrletet vákuumban bepároljuk és az olajos maradékot dietil-éterrel és diizopropil-éterrel eldolgozzuk és csapadékot kapunk. A csapadékot diizopropil-éterrel mossuk és megszáritjuk. 0,34 g (XII) képletű 4-oxo-3-[(4-difenil-metil-piperazin-1-il)-karbonil-metil]-tiazolidin-S,N⁴-dioxidot kapunk.

O.p.: 161,5—164°C

IR(Nujol): 1690, 1675, 1640, 1490, 1480, 1415 cm^{-1} .

NMR(CDCl_3 , δ): 2,45—3,7 (10H,m), 3,75 (1H,d,J=12Hz), 4,22 (1H,d,J=12Hz), 4,68 (1H,d,J=17Hz), 4,85 (1H,d,J=12Hz), 5,68 (1H,s), 7,1—7,4 (10H,m).

MS(m/z) : 427 (M^+)

17. példa

1,00 g 1-(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetyl-4-(difenil-metil)-piperazinhoz 1,5 ml vizet és 3,5 ml 1n sósavat adunk. Az elegyet erősen keverjük 10 percig, majd 10 percig állni hagyjuk 50°C-on. Ezután 30 percig 50°C-on keverjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk, hogy a kristályos anyag kiváljon.

A kristályos anyagot leszűrjük, vákuumban megszáritjuk és 0,9 g 1-(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetyl-4-(difenil-metil)-piperazin-monohidrokloridot kapunk.

O.p.: 220—222°C

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

Az alábbi sókat állítjuk elő a fenti eljárással:

(1) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetyl]-4-(difenil-metil)-piperazin. 0,5 kénsav

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

(2) 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetyl]-4-(difenil-metil)-piperazin-monohidrobromid

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

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű oxotiazolin-vegyületek vagy sóik előállítására, ahol az általános képletben

R^1 adott esetben egy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoil-csoport; rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-, furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport; di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; adott esetben két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; fenil-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; piridil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, furil-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-, tiazolidinil-karbonil-(rövidszénláncú)-alkil-, morfolinil-karbonil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport vagy (X) általános képletű csoport, ahol

A rövidszénláncú alkilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 2 vagy 3,

X jelentése nitrogénatom, N-oxidesoport vagy metíncsoport, és

R^2 hidroxilcsoport; adott esetben egy hidroxil-csoporttal szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport; adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal szubsztituált fenil- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; ha-

logén-fenil-tio-, halogén-benzol-szulfonil-, benzoil- vagy indolil-csoport és Y jelentése kénatom, szulfonil- vagy szulfinil-csoport,

5 azzal jellemezve, hogy

(a) az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol az általános képletben A és Y jelentése a fent megadott, és R^2 jelentése di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; adott esetben két rövidszénláncú alkil-csoporttal szubsztituált fenil-amino-csoport; fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; piridil-amino-csoport; furil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport; tiazolidinilcsoport, morfolinilcsoport, vagy (XI) általános képletű csoport, ahol

R^2 X és m jelentése a fent megadott, egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol A és Y a fenti, vagy ennek karboxil-csoportján kialakított reaktív származékát egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^2 a fenti, vagy aminocsoportján kialakított reaktív származékával vagy sójával reagáltatjuk; vagy

(b) az (Ib) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^2 , X, m, Y és A a fent megadott, egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben A és Y jelentése a fent megadott, és Z jelentése savmaradék-csoport, valamely (V) általános képletű vegyülettel, ahol az általános képletben R^2 , X és m jelentése a fent megadott, vagy sójával reagáltatunk; vagy

(c) az (Ic) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol Y jelentése a fenti, és

R^1 adott esetben egy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoil-csoport; rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-csoport; furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport;

egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol Y a fenti, vagy sóját egy R^1 fenti jelentésének megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk, és kívánt esetben az (Ie) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol R^1 a fenti, és

Y^1 jelentése szulfinil- vagy szulfonilcsoport, egy bármely fenti módon keletkezett (Id) általános képletű vegyületet, ahol

R^1 a fenti, vagy sóját oxidáljuk.

(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (Id) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol

R^1 rövidszénláncú alkoxi-benzoil-csoport; di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; két rövidszénláncú alkil-csoporttal szubsztituált fenil-karbamoil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport vagy (X) általános képletű csoport, ahol

A rövidszénláncú alkilcsoport,
n értéke 0 vagy 1,
m értéke 2,
X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport,
és

R² hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkilcsoport vagy fenil- vagy difenil- (rövidszénláncú)-alkil-csoport,

azzal jellemezve, hogy

a) olyan (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol

Y jelentése kénatom,

R^a di- (rövidszénláncú)-alkil-amino- (rövidszénláncú alkil)-amino-csoport, két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil-amino-csoport vagy (XI) általános képletű csoport, ahol

X, R² és m a fenti,

A jelentése a fenti,

egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Y és A a fenti, vagy a karboxilcsoportján kialakított reakcióképes származékát vagy sóját valamely (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^a a fenti, vagy az aminocsoportján kialakított reakcióképes származékával vagy sójával reagáltatunk; vagy

(b) olyan (Ib) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol Y kénatom, és A, X, R² és m a fenti,

egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol Y és A a fenti, és Z jelentése savmaradék-csoport, olyan (V) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk, ahol X, m és R² a fenti; vagy

(c) olyan (Ic) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol Y a fenti, és R₆ rövidszénláncú alkoxi-benzoil-csoport, egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol Y a fenti, vagy sóját egy R₆ fenti jelentésének megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk.
(Elsőbbsége: 1985.05.14.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás a (XIII) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol a képletben A, n, R² és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.
(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

4. A 3. igénypont szerinti a) eljárás olyan (XIII) általános képletű vegyületek előállí-

tására, ahol az általános képletben A és Y jelentése a 3. igénypontban megadott, n jelentése 1 és

R² jelentése adott esetben a fenilgyűrűn halogénatommal szubsztituált fenil- vagy difenil- (rövidszénláncú)-alkil-csoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás (1) képletű 1-[(4-oxo-3-tiazolidinil)-acetil]-4-(difenil-metil)-piperazin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1985.05.14.)

6. A 4. igénypont szerinti eljárás (2) képletű 4-oxo-3-[(4-difenil-metil-piperazin-1-il)-karbonil-metil]-tiazolidin-1-oxid vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

Elsőbbsége: 1986.05.13.

7. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol az általános képletben Y jelentése az 1. igénypontban megadott, és R¹ adott esetben egy halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, rövidszénláncú alkoxi-csoporttal, vagy egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált benzoilcsoport;

rövidszénláncú alkoxi-benzol-szulfonil-, furoil-, tenoil- vagy piridil-karbonil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

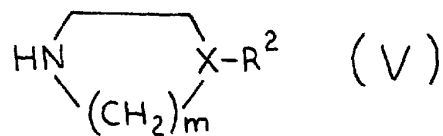
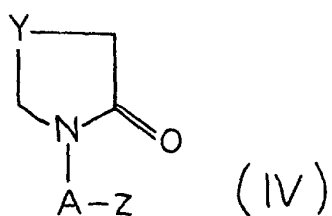
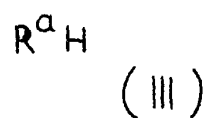
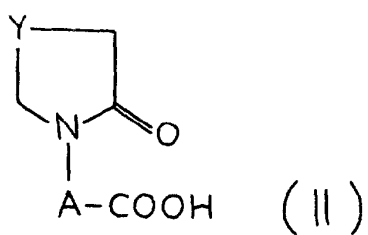
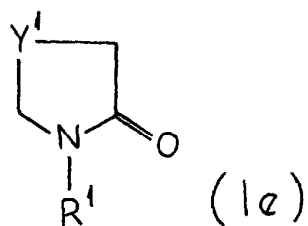
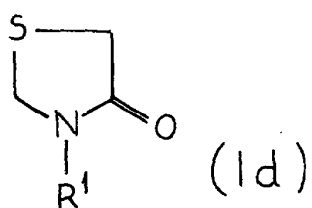
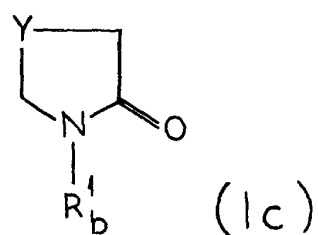
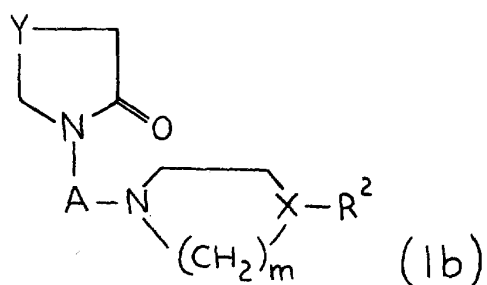
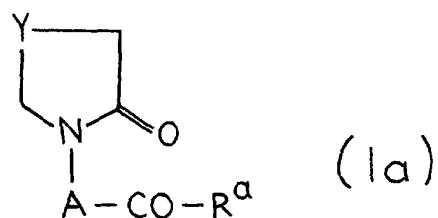
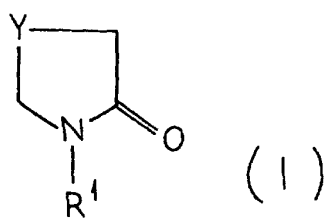
8. A 7. igénypont szerinti eljárás 3-(4-metoxi-benzoil)-4-oxo-tiazolidin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

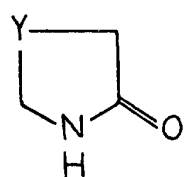
10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját — ahol Y és R¹ az 1. igénypontban megadott — legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal keverjük össze, s gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1986.05.13.)

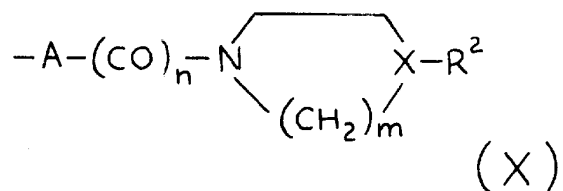
Int.Cl. C 07 D 277/14, C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425



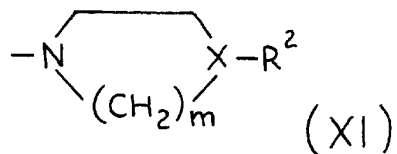
Int.Cl. C 07 D 277/14, C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425



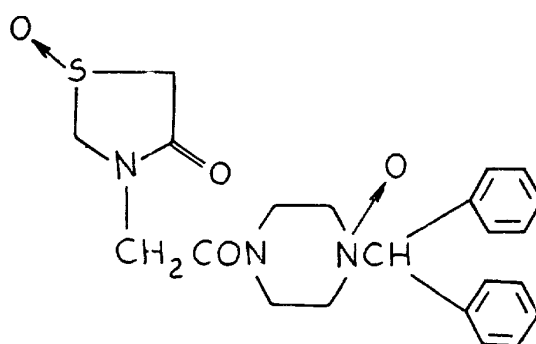
(VI)



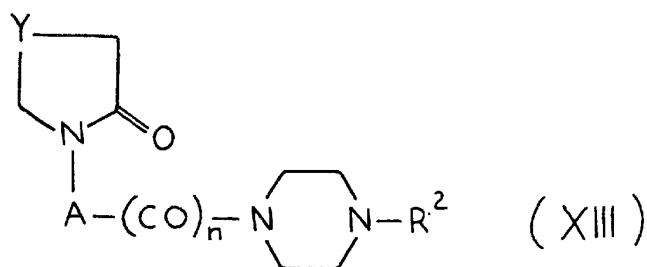
(X)



(XI)

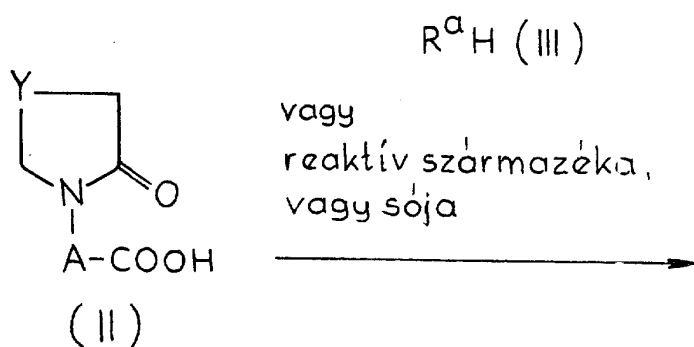


(XII)



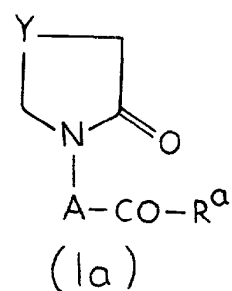
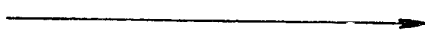
(XIII)

a). Eljárás



(II)

R^aH (III)
vagy
reaktív származéka,
vagy sója

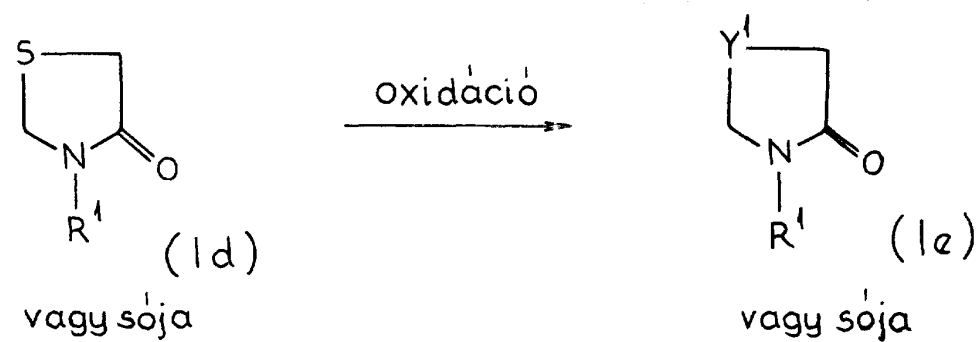
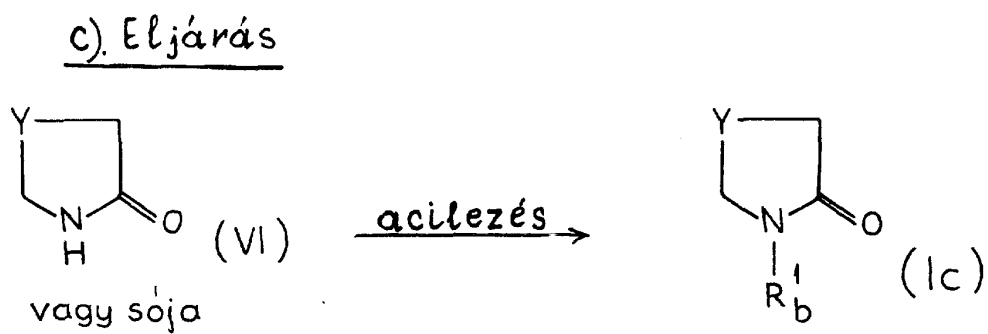
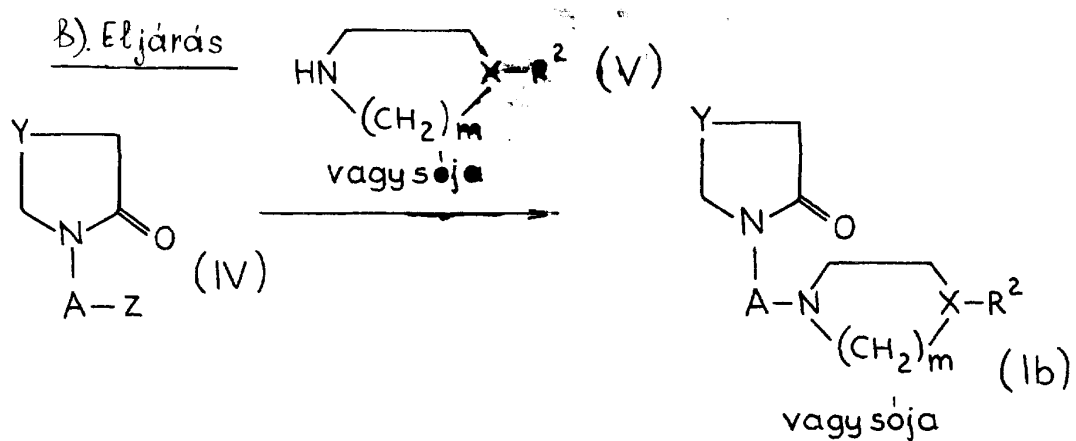


(Ia)

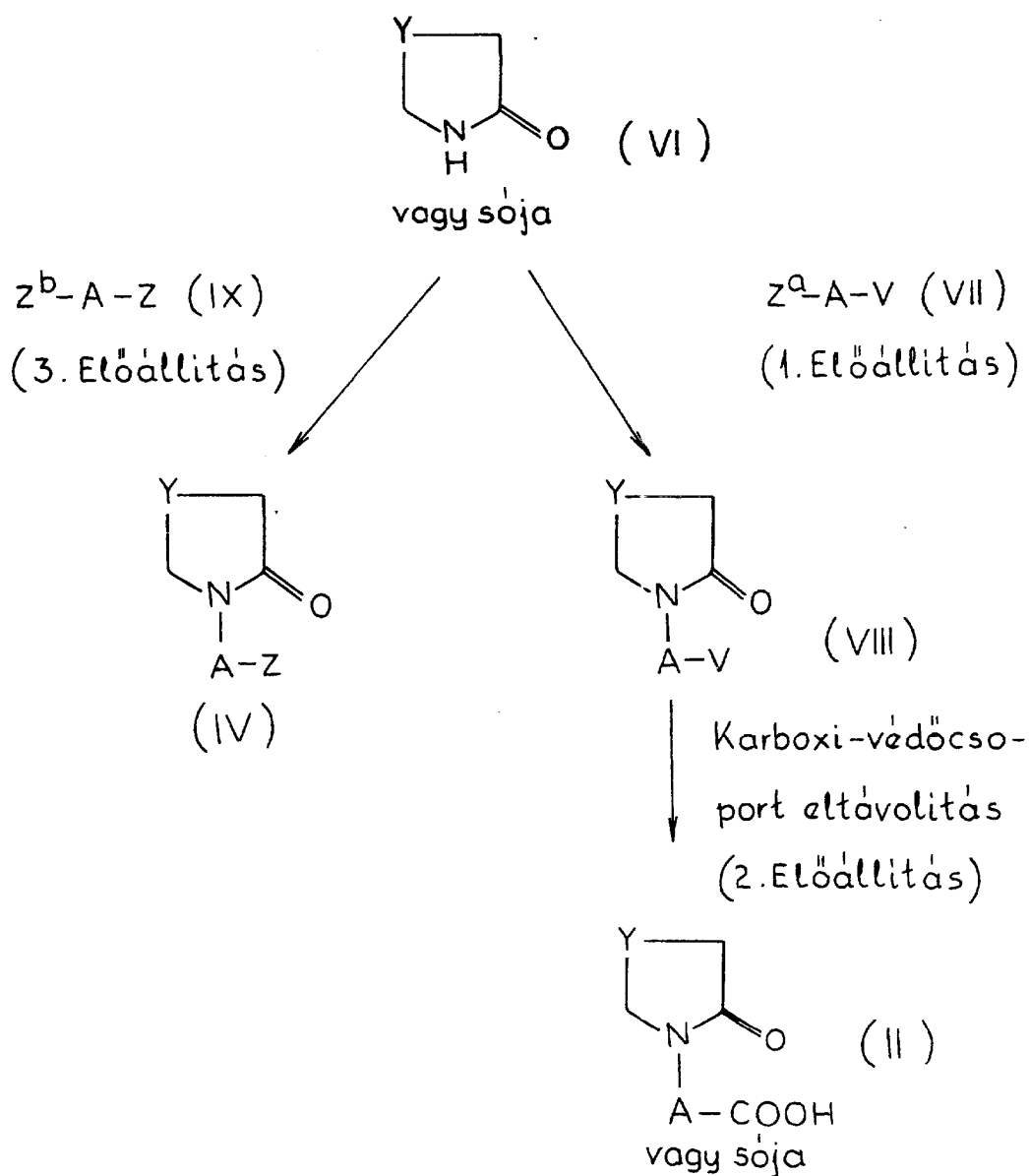
vagy sója

vagy
reaktív származéka
vagy sója

Int.Cl₄ C 07 D 277/14, C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425



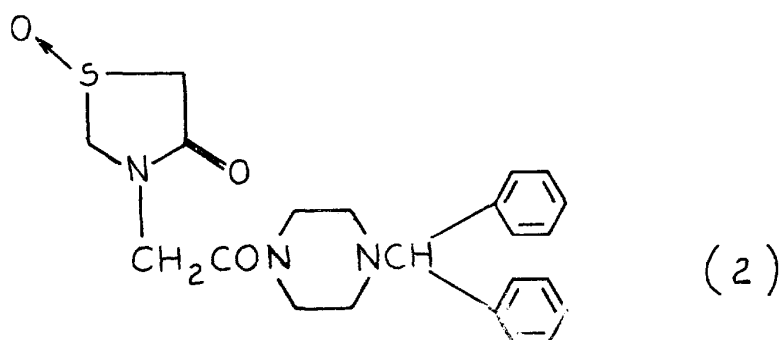
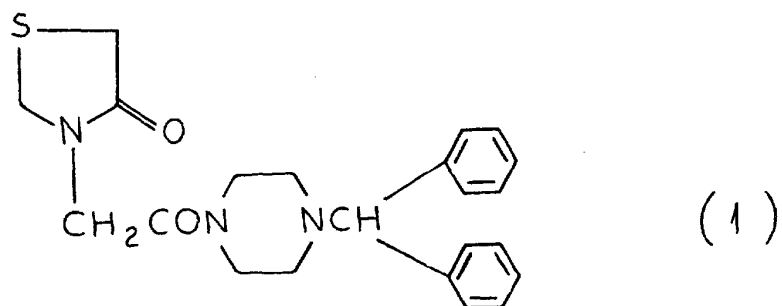
Int.Cl. C 07 D 277/14, C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425



ahol az általános képletben A és Z jelentése a megadott,
V jelentése védett karboxil-csoport és
 Z^a és Z^b jelentése savmaradék-csoport

195200

Int.Cl₄ C 07 D 277/14, C 07 D 417/12,
A 61 K 31/425



Kiadja: Országos Talál mányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 5978. Nyomdaipari vállalat, Ungvár