

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176109

Bejelentés napja: 1977. I. 14.

(HO—1952)

Elsőbbsége: Német Szövetségi Köztársaság:
1976. I. 17. (P 26 01 598.5)

Közzététel napja: 1980. VI. 28.

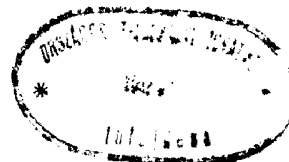
Megjelent: 1981. VII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 277/18

C 07 D 513/04

C 07 C 157/02



Feltalálók:

dr. Lang Hans-Jochen vegyész, Altenhain/Taunus,
dr. Muschaweck Roman orvos, Frankfurt/Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Hoechst Aktiengesellschaft, Frank-
furt/Main, Német Szövetségi Köz-
társaság

Eljárás tiazolidin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű tiazolidin-származékok, valamint e vegyületek (Ia) általános képletű deprotonált formájának előállítására — ahol a képletekben

R¹ 1—4 szénatomos alkil- vagy alkenil-csoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot,

R² és R³ egymástól függetlenül 1—6 szénatomos alkil-csoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot, 3—4 szénatomos alkenilcsoportot, az alkil-részben 1—3 szénatomos fenil-alkil-csoportot vagy adott esetben klóratommal szubsztituált fenilcsoportot, vagy R² és R³ közül az egyik jelentése 2-hidroxi-2-fenil-1-propil-csoport,

R¹ és R² együtt egy 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportot és/vagy

R² és R³ együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilcsoportot, amelyben egy metilén-csoport helyett oxigénatom vagy =N—CH₃ csoport állhat,

R⁴ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot,

R⁵ hidrogénatomot, 1—4 szénatomos alkilcsoportot, 5—7 szénatomos cikloalkilcsoportot, az aromás magban adott esetben klóratommal vagy metilcsoporttal helyettesített benzilcsoportot vagy fenil-etil-csoportot, vagy

R⁴ és R⁵ együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilcsoportot,

Y bróm- vagy klóratomot,

2

X valamely gyógyszerészeti szempontból elfogadható sav anionját képviseli.

5 Tiazolidin-származékok diuretikus és a központi idegrendszert stimuláló 3 671 534 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint az 1 938 674 számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi irat. Az azokban ismertetett vegyületek azonban szerkezetileg eltérnek a találmány szerinti vegyületektől, minthogy az ismert vegyületek nem tartalmaznak szulfonamid csoportot az aromás gyűrűn, és diuretikus tulajdonságaik nagymértékben a tiazolidingyűrű speciális szubsztituenseinek tulajdoníthatók. Meglepő volt, hogy a gyűrűnek e speciális szubsztituenseitől függetlenül, a benzolgyűrű 3. helyzetébe bevitt szulfonamid-csoport erős szaluretikus hatást mutat, amely lényegesen kedvezőbb az ismert tiazolidin-származékok hatásánál. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek kedvező tulajdonságaihoz tartozik az, hogy a vegyületek központi idegrendszert stimuláló hatása elhanyagolható.

20 A fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében oly módon állítjuk elő, hogy

25 a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol R⁴, R⁵ és Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, Z pedig valamely szerves vagy szervetlen sav aktivált észterének a maradékát képviseli — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal — amely a csatolt rajz szerinti (IIIa) és (IIIb) általános képletű tautomer alakokban fordulhat elő és ahol R¹,

R^2 és R^3 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, Hal pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal reagáltatunk és a kapott (V) általános képletű tiazolidin-származékot — ahol R^1 , R^2 , R^3 , Y és Hal jelentése a fentivel egyező — ammóniával vagy valamely (VI) általános képletű primer vagy szekunder aminnal — ahol R^4 és R^5 jelentése a fentivel egyező — reagáltatjuk, vagy

c) valamely (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely (VIII) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 , R^2 , R^3 és Hal jelentése a fentivel egyező — reagáltatunk, vagy

d) valamely (IX) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, Hal pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely oxidálószerrel reagáltatunk, és adott esetben a fenti módon só alakjában kapott, X helyén valamely sav anionját tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely szerves vagy szervetlen bázissal való reagáltatás útján a megfelelő (Ia) általános képletű bázisos vegyületté, vagy a kapott (Ia) általános képletű bázist valamely $H-X$ általános képletű savval — ahol X jelentése a fentivel egyező — való reagáltatás útján a megfelelő (I) általános képletű sóvá alakítjuk át.

A fent említett szervetlen sav például valamely halogénhidrogén-sav, mint hidrogénklorid vagy hidrogénbromid, továbbá kénsav, foszforsav vagy amidoszulfonsav lehet.

Szerves savként például a következők jöhetnek tekintetbe: hangyasav, ecetsav, benzoésav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, citromsav, szalicilsav, oxetánszulfonsav, etiléndiamin-tetraecetsav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav stb.

Az (I) általános képletű kvaterner vegyületek a csatolt rajz szerinti (Ib) általános képletnek — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y és X jelentése a fentivel egyező — megfelelő tautomer alakokban is előfordulhatnak.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek ezen kívül a lehetséges geometriai izomer alakokban is előfordulhatnak.

Az (I) általános képlet szubsztituenseinek (R^1-R^5) meghatározásában említett alkil-, illetve alkenilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek.

Az (I) illetve (Ib) általános képletű vegyületekből nyerhető megfelelő tercier bázisos vegyületek kizárólag az (Ia) általános képletnek megfelelő nem-ciklusos alakban fordulhatnak elő.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű kvaterner vegyületek esetében az alábbiakban csak a ciklusos alakot fogjuk említeni a szóbanforgó anyag lehetséges izomer, illetve tautomer alakjainak képviselőjeként.

A találmány szerinti eljárás a) változatát célszerűen oly módon hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületeket 1:1—1:1,5 molarányban reagáltatjuk a (III) általános képletű tiokarbamid-származékokkal. A tiokarbamid-származék nagyobb moláris feleslegének alkalmazásával semmilyen számottevő előnyt nem érünk el. A reakciót előnyösen valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, például valamely poláris szerves oldószerben, mint dimetil-formamidban, dime-

til-acetamidban, dioxánban, tetrahidrofuranban, acetónitrilben, nitro-metánban, dietilén-glikol-dimetiléterben vagy hasonlóknak folytatjuk le. Különösen előnyös reakcióközegek azonban az ecetsav rövidszénláncú alkilészterei, mint a metil-acetát vagy etil-acetát, továbbá az 1—4 szénatomos alkoholok, különösen a metanol, etanol vagy izopropanol, továbbá a rövidszénláncú dialkil-etonok, mint az acetón vagy a metil-etil-eton. Alkalmazhatók reakcióközegként az említett oldószerke-
elegei is, valamint az említett oldószereknek egyes ke-
vésbé alkalmas oldószerrel képezett elegyei, mint
metanol és benzol, etanol és toluol, metanol és dietil-
éter, etanol és tetraklór-metán vagy acetón és kloroform
elegyei; ilyen esetekben előnyös, ha az erősebben poláris
oldószer van az elegyben nagyobb mennyiségben. A re-
akcióban részt vevő anyagokat az alkalmazásra került
oldószerben oldott vagy szuszpendált alakban alkalmaz-
zuk. Elvileg reagáltathatjuk egymással a reakció-kom-
ponenseket oldószer alkalmazása nélkül is, különösen
olyankor, ha a reakciópartnerként alkalmazott tiokar-
bamid-származék alacsony olvadáspontú; ilyen esetek-
ben azonban a reakció exotherm lefolyása következté-
ben könnyen léphetnek fel mellékreakciók.

A reakció mérsékelten exotherm lefolyású; általában 0°C és 100°C közötti, előnyösen 10°C és 70°C közötti hőmérsékleten folytatható le. Különösen előnyösnek bizonyult a 20°C és 55°C közötti hőmérséklet-tartomány.

A reakcióidő messzemenően függ az alkalmazott reakcióhőmérséklettől, általában azonban 2 perc (magasabb hőmérsékleten) és 60 óra (alacsony hőmérsékleteken) között lehet. A fent előnyösnek mondott hőmérséklet-tartományban a reakció általában 5 perctől 40 óráig terjedő idő alatt megy végbe.

A reakciótermékként kapott (I) általános képletű vegyületek sok esetben nehezen oldódnak az alkalmazott reakcióelegyben és csapadékként kiválnak; adott esetben valamely erre alkalmas lecsapószernek a reakcióidő vége felé történő hozzáadása növelheti a hozamot. Kicsapószerként például szénhidrogének, mint benzol, toluol, ciklohexán, petroléter, ligroin, széntetraklorid, különösen pedig az alkil-részben 1—4 szénatomos ecetsav-alkilészterek, mint etil-acetát vagy n-butil-acetát, valamint 4—8 szénatomos dialkil-éterek, mint dietil-éter, diizopropil-éter vagy di-n-butil-éter alkalmazhatók. Ha a reakció befejeztével oldat alakjában kapjuk a reakcióterméket, úgy a képződött (I) általános képletű sókat — adott esetben a reakcióelegy betöményítése után — valamely fentebb említett kicsapószer alkalmazásával választjuk le az oldatból, vagy pedig az oldatot az inhomogén szennyezések eltávolítása céljából le-
szűrjük és a szűrletet keverés közben belecsguratjuk az
említett kicsapószerrel valamelyikébe. Minthogy a (II)
általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű
tiokarbamid-származékokkal való reakciója optimális
körülmények között történő lefolytatás esetén gyakorla-
tilag kvantitatív módon megy végbe, a kapott yers
reakciótermékek rendszerint már közvetlenül analitikai-
lag tiszta állapotúak.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként felhasználásra kerülő (III) általános képletű tiokarbamid-származékok legnagyobbbrészt az irodalomból már ismert anyagok. Ezeket a vegyületeket például aminokból állíthatjuk elő izotiocianátokkal vagy tiofoszfénnel való reagáltatás útján, vö.: Houben—Weyl, „Methóden

der organischen Chemie" 9, kötet, 884 old., 4. kiadás, 1955.

A (II) általános képletű vegyületekben a Z aktivált észter-maradék, például klór-, bróm- vagy jódatom, metánszulfoniloxi-, etánszulfoniloxi-, benzolszulfoniloxi- vagy toluolszulfoniloxi-csoport lehet. Ezeket a vegyületeket különböző módszerekkel állíthatjuk elő.

Reagáltathatjuk például a (XI) általános képletű diazo-ke-tonokat — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése a fentivel egyező — savakkal a (II) általános képletű ke-tonok elő-állítása céljából. Ez az eljárás, valamint számos (II) és (XI) általános képletű vegyület az irodalomból — 389 591 sz. svájci és 610 633 sz. belga szabadalmi leírás — már ismeretes; további hasonló (II) általános képletű vegyületek a leírt módszerhez hasonló módon állíthatók elő.

Mint hogy a diazo-alkánok rendkívül mérgező, robbanékony és nehezen kezelhető anyagok, előnyösebben oly módon állíthatjuk elő a (II) általános képletű vegyületeket — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, Z pedig klór- vagy brómatomot képvisel — hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely erre alkalmas halogénezőszerrel, például elemi klórral vagy brómmal, szulfonil-kloriddal, monoklór-karbamiddal, réz(II)-bromiddal, bróm-dioxánnal vagy N-bróm-szukcinimiddel reagáltatunk az irodalomban leírt reakciókörülmények alkalmazásával.

A (XII) általános képletű vegyületek könnyen hozzáférhetőek; az Y helyén klóratomot, R^4 és R^5 helyén pedig hidrogénatomot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületek az irodalomból — *Arzneimittel-Forsch.* 13, 269 (1963) — már ismeretesek, a további, a találmány szerinti eljárásban felhasználható (XII) általános képletű vegyületek az irodalomban leírttal egyező módon állíthatók elő.

Előállíthatók végül a (II) általános képletű vegyületek oly módon is, hogy valamely (XIII) általános képletű alfa-hidroxi-ke-ton — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése a fentivel egyező; ezek a vegyületek a 389 591 sz. svájci szabadalmi leírásból ismeretesek — vagy megfelelően szubsztituált analóg vegyületeket (amelyek ugyanilyen módon állíthatók elő) — valamely szervetlen vagy szerves sav aktivált származékával, például metánszulfonsav-kloriddal, etánszulfonsav-kloriddal, benzolszulfonsav-kloriddal, p-toluolszulfonsav-kloriddal, tionil-bromiddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-tribromiddal, foszfor-oxikloriddal vagy hasonlókkal reagáltatunk az irodalomból ilyen fajta reakciókra vonatkozólag ismert reakciókörülmények között.

Az R^4 helyén hidrogénatomot, R^5 helyén hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot, Y helyén pedig hidrogén- vagy halogénatomot tartalmazó ilyen hidroxi-ke-tonok az irodalomból — 389 591 sz. svájci szabadalmi leírás — ismeretesek.

A találmány szerinti eljárás b) változata szerint a (IV) általános képletű szulfokloridokat valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal reagáltatjuk az a) eljárás-változat esetében említett reakcióközegek alkalmazásával; különösen előnyös reakcióközegeknek e reakcióhoz azonban az alkoholok nem tekinthetők. A reakciópartnerek mólaránya, valamint az alkalmazandó reakcióhőmérséklet és reakcióidő megegyezik az a) eljárás-változat esetében említettekkel.

Az (V) általános képletű tiazolidin-származékok, amelyek ebben az eljárás-változatban közbelső termékeként képződnek, rendszerint nehezen oldódnak a reakcióközegekben és kiválnak a reakció folyamán; adott esetben a reakcióelegy betöményítése után, valamely alkalmas kicsapószer hozzáadásával is növelhetjük az (V) általános képletű vegyületek hozamát.

Lecsapószernek ebben az esetben is az a) eljárás-változat ismertetése során ilyen célra ajánlott oldószerek alkalmasak. Ha a reakció lefolyása után az (V) általános képletű reakcióterméket oldatban kapjuk, akkor ennek kicsapása céljából, adott esetben a reakcióelegy betöményítése után, valamely említett kicsapószerrel adhatunk a reakcióelegyhez. Eljárhatunk előnyösen azonban oly módon is, hogy a reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet közvetlenül belecsurgatjuk keverés közben az alkalmazott kicsapószerbe. Az (V) általános képletű vegyület rendszerint igen nagy tisztasági fokban kapjuk. Amennyiben azonban e vegyület további tisztítására lenne szükség, akkor ez valamely inert, lehetőleg víz- és alkoholmentes oldószerből, például acetontól, metil-etil-ke-tonból, acetonitrilből, nitro-metánból vagy hasonlókból való átkristályosítással történhet. Különösen előnyös tisztítási mód azonban az átcsapás, amelynek alkalmazásával elkerülhetjük az (V) általános képletű vegyület hőhatásnak való kitételét. Ebből a célból a kapott nyers (V) általános képletű vegyületet valamely tiszta, inert oldószerben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, acetonban, acetonitrilben vagy nitro-metánban oldjuk 0 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben az oldatot aktívszénrel derítjük, majd leszűrjük és a szűrletből az (V) általános képletű vegyületet az említett kicsapószerrel valamelyikével kicsapjuk.

A (IV) általános képletű halogén-ke-tonoknak a (III) általános képletű tiokarbamid-származékokkal való reakciója egyértelmű lefolyású, melléktermékek képződése nélkül, ami főleg azért meglepő, mert egyrészt a (III) általános képletű tiokarbamid-származékok specifikusan a (IV) általános képletű vegyületek bróm-ke-ton-csoportjával reagálnak, anélkül hogy megtámadnák a klórszulfonil-csoportot, másrészt pedig a (IV) és (V) általános képletű vegyületekben a szulfoklorid-csoport a gyenge bázisként reagáló (III) általános képletű tiokarbamid-származék jelenléte ellenére sem lép reakcióba az (V) általános képletű vegyületek hidroxil-csoportjával.

A fenti módon kapott (V) általános képletű szulfonsav-kloridokat azután ammóniával vagy valamely (VI) általános képletű aminnal való reagáltatás útján alakítjuk át a kívánt (Ia) általános képletű vegyületekké. Ennek során az ammóniát illetőleg a (VI) általános képletű amint akár vizes oldatban, akár cseppfolyós ammónia vagy tiszta amin alakjában, feleslegben alkalmazzuk, amikor is az ammónia, illetőleg amin feleslege egyben oldószerként is szerepel. A reakciót azonban valamely szerves oldószer, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, dioxán, tetrahidrofurán, dietilenglikol-dimetiléter vagy hasonlók jelenlétében is lefolytathatjuk; különösen előnyös reakcióközegek az 1—4 szénatomos alkoholok, például metanol, etanol vagy izopropanol. Elméletileg az (V) általános képletű szulfokloridoknak a megfelelő szulfonamiddá való átalakítására 1 mól ammónia vagy (VI) általános képletű amin szükséges további 2 mól bázis jelenlétében. A gyakorlatban 1 mól (V) általános képletű szulfokloridra

legalább 3 mól ammóniát vagy (VI) általános képletű amint, előnyösen azonban még nagyobb felesleget, körülbelül 3–7 mól ammóniát, illetőleg (VI) általános képletű amint vagy még ennél is többet alkalmazunk. Dolgozhatunk azonban 1 mól (V) általános képletű szulfokloridra vonatkoztatva 1 vagy 2 mól ammóniával illetőleg (VI) általános képletű aminnal is, ha valamely további bázis jelenlétében folytatjuk le a reakciót, ilyenkor körülbelül 1–6 mól-ekvivalens mennyiségben célszerű ezen bázist alkalmazni. Ilyen bázisként szerves vagy szerves hidroxidok, karbonátok és hidrogén-karbonátok, valamint gyenge szerves és szerves savak sóinak oldatai jönnek tekintetbe; minden esetben előnyösek továbbá a tercier aminok, például trietil-amin, tri-n-butil-amin metil-diciklohexil-amin vagy etil-diciklohexil-amin. A tercier aminok feleslegben alkalmazva reakcióközegként is szerepelhetnek, további oldószer alkalmazása nélkül. A reakció exotherm lefolyását, ezért előnyösen – 35 °C és +40 °C közötti, különösen 10–25 °C hőmérsékleten dolgozunk. A reakcióidő célszerűen legalább 30 perc; a reakcióelegyet legkésőbb 5 óra múlva feldolgozzuk. A feldolgozás oly módon történhet, hogy a reakcióelegyet — adott esetben az amin ledesztillálása után — vízzel hígítjuk, amikor is a kapott (Ia) általános képletű vegyületek nehezen oldódó terméként kiválnak. Ha a kapott termék R^4 vagy R^5 helyén hidrogénatomot tartalmaz, akkor a reakcióelegy pH-értékét előnyösen 7,5 és 8,5 közöttre állítjuk be. A kapott vegyületek a reakcióelegy vízzel történő felhígítása után gyakran viszkózus olaj alakjában válnak ki, amely hosszabb-rövidebb idő alatt kirstályosodik. A kristályosodást valamely erre alkalmas oldószerrel, például vízzel, éterrel, diizopropil-éterrel, tetraklór-metánnal, petroléterrel vagy ecetsav-n-butilészterrel való többszöri kezelés útján gyorsíthatjuk.

A termék vízzel történő lecsapása után a kapott vegyületet célszerűen valamely erre alkalmas oldószerrel, előnyösen valamely ecetsav-(rövidszénláncú)-alkilészterrel, például metil- vagy etil-acetáttal extraháljuk. Az így kapott kivonatot azután szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk.

A bázisos (Ia) általános képletű vegyületeket elkülönítés vagy további tisztítás nélkül, valamely savval való kezelés útján a megfelelő kvaterner savaddíciós terméké, tehát az (I) általános képletnek megfelelő vegyületté alakíthatjuk.

A találmány szerinti eljárás b) változata esetében a kiindulási anyagként felhasználásra kerülő (IV) általános képletű halogén-ke-tonokat a megfelelő (XIV) általános képletű ke-tonokból — ahol Y jelentése a fentivel egyező — állíthatjuk elő, önmagában ismert módon, valamely erre alkalmas halogénezőszerszel, például az a) eljárás-változat esetében a (XII) általános képletű vegyületek halogénezésére ajánlott halogénezőszerek valamelyikével való reagáltatás útján.

A találmány szerinti eljárás c) változata esetében a (VII) általános képletű kiindulási anyagokat valamely oldószerben reagáltatjuk az ismert (VIII) általános képletű vegyületekkel. Oldószerként erre a célra 1–4 szénatomos alkoholok, valamint az alkil-részben 1–4 szénatomot tartalmazó ecetsav-alkilészterek, például etil- vagy metilacetát alkalmazhatók előnyösen.

A reakciót általában 0 °C és 60 °C közötti, előnyösen 15–35 °C hőmérsékleten folytatjuk le; a reakcióidő 5–60 óráig terjedhet. Különösen előnyös kiindulási

anyagok ehhez az eljárás-változathoz, az olyan (VII) általános képletű vegyületek, amelyek a szulfamoi-csoporton az R^4 helyén álló hidrogénatom mellett valamely nagy térkitöltésű R^5 szerves csoportot, például cikloheptil- vagy terc-butil-csoportot tartalmaznak, vagy az olyanok, amelyekben mind R^4 , mind R^5 helyén valamely szerves csoport áll szubsztituensként.

A c) eljárás-változatban kiindulási anyagként alkalmazott (VII) általános képletű vegyületek különböző módokon állíthatók elő. Így például a (II) általános képletű vegyületeket (XV) általános képletű tiokarbon-savakkal — ahol R^6 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen metilcsoport — reagáltathatjuk valamely bázis egy ekvivalensnyi mennyiségének jelenlétében, amint ezt az (A) reakció-vázlat szemlélteti. Bázisként például kálium-hidroxid alkalmazható, vizes vagy alkoholos közegben; reakciótermékként a megfelelő (XVI) általános képletű tioészter — ahol R^4 , R^5 , R^6 és Y jelentése a fentivel egyező — kapjuk, amely gyengén alkalikus közegben lefolytatott hidrolízis útján alakítható a megfelelő (VII) általános képletű vegyületté.

Egy másik lehetőség értelmében a (II) általános képletű vegyületeket valamely inert oldószerben valamely alkálifém-hidrogén-szulfiddal, például dimetil-formamidban kálium- vagy nátrium-hidrogén-szulfiddal reagáltatjuk 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten. A (VII) általános képletű vegyületek ilyen előállítási módjai az irodalomból ismeretesek.

A találmány szerinti eljárás d) változata értelmében a (IX) általános képletű vegyületeket valamely erre alkalmas oxidálószerrel, előnyösen aktivált mangán-dioxid-dal való reagáltatás útján alakítjuk át az (I) általános képletű vegyületekké illetőleg a megfelelő (Ia) általános képletű bázisokká. Oldószerként ehhez a reakcióhoz előnyösen halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán, kloroform vagy tetraklór-etán alkalmazhatók; a reakcióhőmérséklet 0 °C és 40 °C között, előnyösen 20–30 °C lehet; a reakcióidő 10 órától 60 óráig terjedhet.

Az eljárás e változatában kiindulási anyagként felhasználásra kerülő (IX) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű halogén-ke-ton — ahol Z előnyösen klór- vagy brómatomot képvisel, R^4 , R^5 és Y jelentése a fentivel egyező — valamely erre alkalmas redukálószerrel, előnyösen nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk, célszerűen metanolban, 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. Ez a reakció például az Arzneimittel-Forschung 22, 2095 (1972) közleményben leírt módon folytatható le; terméként a megfelelő (XVII) általános képletű vegyületet kapjuk, amely azután alkil-halogenidként reagál valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal és így a megfelelő (IX) általános képletű izotioróniumsóhoz jutunk.

A találmány szerinti eljárás e változatában alkalmazandó reakciókörülmények megegyeznek az eljárás a) változata esetében leírtakkal.

Az (Ia) általános képletű vegyületek valamely erre alkalmas oldószerben reverzibilis módon reagáltathatók $H-X$ általános képletű savakkal, ahol X jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel. E reakció lefolytatása céljából az (Ia) általános képletnek megfelelő bázisos vegyületet 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten adhatjuk hozzá a megfelelő tiszta savhoz, amennyiben ez a sav cseppfolyós halmazállapotú, illetőleg 40 °C-nál

nem lényegesen magasabb olvadáspontú. Előnyösen azonban valamely oldószer alkalmazásával dolgozunk; oldószerként például víz vagy valamely szerves oldószer, mint dioxán, tetrahidrofurán, éter, valamely az alkil-részben 1—4 szénatomot tartalmazó ecetsav-alkilészter, acetonitril, nitro-metán, aceton, metil-etil-ke-ton és hasonló alkalmazhatók; különösen előnyöknek bizonyultak azonban az 1—4 szénatomos alkoholok. E reakció lefolytatására 1 mól (Ia) általános képletű bázisos vegyületre 1—1,5 mól H—X általános képletű savat alkalmazunk; alkalmazható azonban a sav nagyobb feleslegben is. A reakciót célszerűen 0 °C és 40 °C közötti, előnyösen 10—25 °C hőmérsékleten folytatjuk le. A reakció mérsékelt exotherm lefolyású.

Vizes oldatban való dolgozás esetén a H—X általános képletű sav hozzáadása után a képződött savaddíciós só csak ritka esetben válik le közvetlenül. Egyébként a só elkülönítése céljából a reakcióelegyből a vizet kíméletesen elpárologtatjuk, célszerűen fagyasztószáritás útján. Ha szerves oldószeres közegben dolgozunk, akkor a H—X általános képletű sav hozzáadása után gyakran azonnal kiválik a szerves oldószeres közegben nehezen oldódó (I) általános képletű savaddíciós só. Más esetekben az (I) általános képletű vegyületet — esetleg az elegy betöményítése után — valamely lecsapószer hozzáadásával választjuk le. Lecsapószerként itt is azok az anyagok alkalmasak, amelyeket ugyanilyen célra az a) eljárás-változat esetében említettünk.

Az (I) általános képletű vegyületek igen nagy tisztasági fokban történő keletkezésük esetén is gyakran viszkózus olajok vagy amorf üvegszerű termékek alakjában válnak ki. Ezeket sok esetben — adott esetben 40—80 °C hőmérsékletre történő melegítés közben — valamely szerves oldószerrel való kezeléssel hozhatjuk kristályos alakba. Szerves oldószerként erre a célra különösen az alkil-részben 1—4 szénatomot tartalmazó ecetsav-alkil-észterek, mint metil-, etil- vagy n-butil-acetát, továbbá rövidszénláncú dialkil-ke-tonok, mint aceton vagy metil-etil-ke-ton, rövidszénláncú alkil-csoportokat tartalmazó dialkil-éterek, mint dietil-éter, diizopropil-éter vagy di-n-butil-éter, acetonitril, nitro-metán, továbbá egyes esetekben rövidszénláncú alkoholok is, például metanol, etanol, izopropanol vagy n-butanol alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű kvaterner vegyületek valamely erre alkalmas oldószerben valamely bázissal történő kezelés útján a megfelelő (Ia) általános képletű

tercier vegyületekké deprotonálhatók. Bázisként erre a célra szervesetlen hidroxidok, mint lítium-, nátrium-, kálium-, kalcium- vagy bárium-hidroxid, továbbá karbonátok vagy hidrogén-karbonátok, mint nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát oldatai, ammónia, valamint aminok, mint trietil-amin, diciklohexil-amin, piperidin vagy metil-diciklohexil-amin jöhetnek tekintetbe.

Vizes oldatban való dolgozás esetén a képződött (Ia) általános képletű bázisos vegyületek nehezen oldódó termék alakjában kiválnak a reakcióelegyből és szűrés-sel vagy valamely szerves oldószerrel, előnyösen etil-acetáttal való extrahálás útján könnyen elkülöníthetők. Szerves oldószeres reakcióközegként különösen az 1—4 szénatomos alkoholok, mint metanol vagy etanol alkalmasak, felhasználhatók azonban erre a célra etil-acetát, dietil-éter, tetrahidrofurán, dioxán, dietilenglikol-dimetil-éter vagy dimetil-formamid is.

A találmány szerinti eljárással előállítható új (I) általános képletű vegyületek sorában különösen előnyösek azok, amelyekben az egyes szubsztituensek jelentése a következő:

R¹ metil-, etil- vagy allilcsoport,

R² és R³ etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil- vagy 2-butil-csoport,

R⁴ és R⁵ hidrogénatom,

X és Y klór- vagy brómatom.

További előnyös vegyületekként jönnek tekintetbe az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R¹, X és Y a fent megadott jelentésűek, továbbá

R³ benzil- vagy feniletil-csoportot képvisel, ha R² helyén metil- vagy etilcsoport áll, vagy

R² és R³ egy adott esetben egy vagy két metilcsoportot tartalmazó elágazó pentametilén-lánccal van egymással összekötve, mimellett a középső metilén-csoport helyett egy oxigénatom vagy —N—CH_3 csoport is állhat,

R⁵ metil-, benzil- vagy feniletil-csoportot és

R⁴ hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel.

A példákban részletesen ismertetett 4-(3-szulfamoiil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol termékeken kívül a találmány szerinti eljárással még például az alább következő táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő; e táblázatban az egyes vegyületeket az R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és Y, valamint X helyén álló szubsztituensek megadásával jellemeztük.

I. táblázat

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	X
1.	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	Br	Cl
2.	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	n—C ₄ H ₉	Cl	Cl
3.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H ₅ C ₆ —CH ₂	Cl	Br
4.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	n—C ₄ H ₉	Cl	Br
5.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n—C ₃ H ₇	n—C ₃ H ₇	Cl	Br
6.	C ₂ H ₅	CH ₃	n—C ₃ H ₇	H	H	Cl	Cl
7.	CH ₃	CH ₃	n—C ₃ H ₇	H	H	Cl	Cl
8.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n—C ₃ H ₇	H	H	Cl	Cl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	X
9.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	H	Cl	Cl
10.	-(CH ₂) ₂		CH ₃	H	H	Cl	Cl
11.	-(CH ₂) ₂		C ₂ H ₅	H	H	Cl	Cl
12.	-(CH ₂) ₂		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Br
13.	-(CH ₂) ₂		C ₂ H ₅	H	H	Cl	Cl
14.	C ₂ H ₅	CH ₃	sek-C ₄ H ₉	H	H	Cl	Cl
15.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ =CH CH ₂	H	H	Cl	Cl
16.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ =CH CH ₂	CH ₃	CH ₃	Cl	Br
17.	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	Cl
18.	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ =CH CH ₂	H	H	Cl	Cl
19.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH CH ₂	H	H	Cl	Cl
20.	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH=CH CH ₂	H	H	Cl	Cl
21.	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -CH ₂	H	H	Cl	Cl
22.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -CH ₂	H	H	Cl	Cl
23.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH-CH ₃	H	H	Cl	Cl
24.	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH-CH ₃	H	H	Cl	Cl
25.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ OH-CH ₃	H	H	Cl	Cl
26.	CH ₃	C ₂ H ₅		H	H	Cl	Cl
27.	CH ₃	CH ₃		H	H	Cl	Cl
28.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H	H	Cl	Cl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	X
29.	CH ₃	C ₂ H ₅		H	H	Cl	Cl
30.	C ₂ H ₅	n=C ₄ H ₉		H	H	Cl	Cl
31.	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —		H	H	Cl	Cl
32.	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		H	H	Cl	Cl
33.	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₂ —N—(CH ₂) ₂ — CH ₃		H	H	Cl	Cl
34.	C ₂ H ₅	—CH—(CH ₂) ₃ — CH ₃		H	H	Cl	Cl
35.	CH ₃	—CH—(CH ₂) ₃ — CH ₃		H	H	Cl	Cl
36.	CH ₂ = =CH—CH ₂	—(CH ₂) ₅ —		H	H	Cl	Cl
37.	CH ₂ = =CH—CH ₂	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		H	H	Cl	Cl
38.	CH ₂ = =CH—CH ₂	—(CH ₂) ₂ —N—(CH ₂) ₂ — CH ₃		H	H	Cl	Cl
39.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
40.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Br
41.	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	Br
42.	C ₂ H ₅	CH ₂ = =CH—CH ₂	CH ₂ =CH CH ₂	H	H	H	Br
43.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	Br
44.	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —		H	H	H	Br
45.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	Br
46.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Br
47.	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Br
48.	CH ₃	n=C ₄ H ₉	n=C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	Br

A találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületek értékes gyógyszer-hatóanyagok, amelyek igen előnyös diuretikus és szaluretikus hatásukkal tűnnek ki.

Az új vegyületek diuretikus-szaluretikus hatását patkányon vizsgáltuk, orálisan beadott 50 mg/kg egység-adagokkal. A vizsgálatok eredményei szerint e vegyületek diuretikus-szaluretikus aktivitása felülmúlja a jelenleg ismert és kereskedelmi forgalomban levő tiazid-csoportbeli szerek, mint a hidroklorotiazid és klórtalidon ilyen hatását. Emellett a találmány szerinti eljárás termékei tartós hatásukkal is kitűnnek. E tulajdonságaik

55 alapján ezek a vegyületek az embergyógyászatban különösen hipertóniás állapotok gyógykezelésére alkalmasak. A találmány szerinti eljárással előállított új hatóanyagok — amint ez mostanában általában szokásos — antihipertóniás szerekkel is kombinálhatók.

60 Gyógyászati alkalmazás céljaira a találmány szerinti eljárással előállított új vegyületeket elsősorban tablettá, drazsé, kapszula, végbélkúp, valamint parenterális (intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris) beadásra alkalmas ampullázott készítmények alakjában szerelhetjük ki. A terápiás egység-adag a hatóanyagra számít-

va 5 mg és 500 mg között, előnyösen 10–100 mg lehet tablettánként.

Ezek a készítmények — különösen a magas vérnyomás gyógykezelésére szánt készítmények esetében — a szokásos töltő- és vivőanyagokon kívül még valamely antihipertenzív hatóanyagot is tartalmazhatnak; ilyen antihipertenzív hatóanyagként például rezerpin, hidralazin, guanetidin, alfa-metildopa vagy klonidin jöhet tekintetbe.

A kombinációs terápiás készítményekben ezen kívül kálium-retenciós hatású vegyületek, például aldosteron-antagonisták, mint spironolakton, vagy pseudo-aldosteron-antagonisták, mint triamterén vagy amilorid is előnyösen alkalmazhatók. Tekintetbe jöhet a különféle kiszáradási alakú készítmények esetében, például drázsékekben, tablettákban, pezsgőtablettákban vagy kanalas orvosságokban a káliumion-szubsztitúciót szolgáló adalékok alkalmazása is.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik; megjegyzendő azonban, hogy a találmány köre nincsen ezekre a példákra korlátozva. A példákban megadott olvadáspont- és bomláspont-értékek korrigálatlanok. Ha valamely vegyületet amorf alakban kapunk, úgy annak lágysúlás- vagy bomláspontja általában alacsonyabb, mint a vegyület kristályos alakja esetében. E vegyületek 60–80%-os hozammal állíthatók elő, ha csak ettől eltérő értéket nem tüntettünk fel.

1. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-etil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

3,13 g (0,01 mól) 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenont 40 ml acetonban szuszpendálunk és 1,32 g (0,01 mól) 1-etil-3-dimetil-tiokarbamidot adunk hozzá. Az elegyet mágneses keveréssel 20 percig melegítjük 40 °C hőmérsékleten, majd a keverést éjjelen át szobahőmérsékleten folytatjuk. A képződött kristályos csapadékot szűrővel elkülönítjük és megszáritjuk. A szintelen kristályok alakjában kapott 2-N,N-dimetiliminio-3-etil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid bomlás közben 215 °C-on olvad.

2. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-etil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet az 1. példában leírttal egyező módon állítjuk elő 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenon 1-, 3,3-trietil-tiokarbamidval való reagáltatása útján. A szintelen kristályok alakjában kapott 2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid bomlás közben 182 °C-on olvad.

3. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-metil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet az 1. példában leírttal egyező módon állítjuk elő 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenon 1-, 3,3-trimetil-tiokarbamidval való reagáltatása útján.

A kapott reakcióelegyből az oldószert dekantáljuk az olajos-amorf csapadékról és az így elkülönített terméket diizopropil-éterrel való kezelés útján hozzuk kristályos alakba. A szintelen kristályok alakjában kapott 2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-tiazolidin-4-ol-bromid bomlás közben 187 °C-on olvad.

4. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-metil-4-(3-di-n-propilszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet az 1. példában leírttal egyező módon állítjuk elő 2-bróm-3'-di-n-propilszulfamoil-4'-klór-acetofenon 1,3,3-trimetil-tiokarbamidval való reagáltatása, a kapott reakcióelegy mágneses keverővel kevert 100 ml diizopropil-éterbe való beöntése és a képződött kristályos csapadék leszűrése útján. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 174 °C-on olvad.

5. példa

3-Metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-2-N,N-tetrametilén-iminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-tetrametilén-tiokarbamidból állítjuk elő a 3. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 175 °C-on olvad.

6. példa

3-Allil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-2-N,N-dietiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-allil-3,3-dietil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A kapott tiszta reakcióelegyet azután belecsurgatjuk 100 ml etil-acetátba keverés közben, amikor is a kívánt termék kiválik. Az így kapott termék szintelen kristályokat képez, és bomlás közben 130 °C-on olvad.

7. példa

3-Etil-4-(3-benzilszulfamoil-4-klór-fenil)-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-benzilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-dimetil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A kapott reakcióelegyből az oldószert dekantáljuk a képződött olajos-amorf csapadékról, majd ez utóbbit 50 ml dietil-éterrel kezeljük és az így megszilárdult terméket szűrővel elkülönítjük. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 119 °C-on olvad.

8. példa

2-N-benzil-N-metiliminio-3-allil-4-(4-klór-3-dimetil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetil-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-allil-3-benzil-3-metil-tiokarbamidból állítjuk elő a 7. példában leírt eljárással. A színtelen amorf szilárd termék 61 °C-tól bomlik.

9. példa

3-Ciklohexil-2-N,N-dietiliminio-4-(4-klór-3-dimetil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

3,41 g 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonhoz 50 ml etil-acetátban 2,14 g 1-ciklohexil-3,3-dietil-tiokarbamidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten körülbelül 15 óra hosszat keverjük, majd a képződött kristályokat szűrővel elkülönítjük. Az így kapott termék bomlás közben 150 °C-on olvad.

10. példa

3-Etil-4-(3-N,N-tetrametilénszulfamoil-4-klór-fenil)-2-N,N-dietiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő 2-bróm-3'-N,N-tetrametilénszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1,3,3-trietil-tiokarbamidból. A reakcióelegyet azután leszűrjük, a szűrletet dietil-éterbe csurgatjuk, és ezt az elegyet éjjelen át állni hagyjuk, majd a levált szilárd terméket szűrővel elkülönítjük. Az amorf szilárd termék 140 °C-tól bomlik.

11. példa

3-Izopropil-4-(3-dimetilszulfamoil-4-klór-fenil)-2-N,N-dietiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból 1,1-dietil-3-izopropil-tiokarbamidval való reagáltatás, majd 200 ml diizopropil-éternek a reakcióelegyhez való hozzáadása útján. A levált olajos csapadékról az oldószerrel dekantáljuk és a kapott amorf maradékot dietil-éter hozzáadásával kristályosítjuk. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 156 °C-on olvad.

12. példa

2-N,N-dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet a 11. példában leírt eljárással állítjuk elő, 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenon acetonban 1,1-dietil-3-metil-tiokarbamidval való reagáltatása és a kapott termék diizopropil-éter hozzáadása útján történő leválasztása által. Az oldószer dekantálása

után visszamaradó nyers terméket 100 ml vízben oldjuk és liofilizáljuk. A színtelen amorf szilárd termék 155 °C-tól bomlik.

5

13. példa

2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

10

Ezt a vegyületet a 12. példában leírt eljárással állítjuk elő, 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból 1,3,3-trietil-tiokarbamidval való reagáltatása útján. A színtelen, amorf, higroszkópos szilárd termék 115 °C-tól bomlik.

15

14. példa

2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-[4-klór-3-(2-fenil-etil-szulfamoil)-fenil]-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

20

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő, 2-bróm-3'-(β-fenil-etil-szulfamoil)-4'-klór-acetofenonból és 1,3,3-trietil-tiokarbamidból acetonban. A reakcióelegyhez 100 ml étert adunk, a képződött olajos-amorf csapadékot elkülönítjük és kevés aceton hozzáadásával kristályos alakba hozzuk. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 147 °C-on olvad.

25

15. példa

2-(N-Etil-N-butiliminio)-3-metil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

35

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő, 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenon 1-etil-1-n-butil-3-metil-tiokarbamidval való reagáltatása és a képződött termék 20 ml dietil-éternek keverés közben a reakcióelegyhez adásával történő lecsapása útján. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 174 °C-on olvad.

40

16. példa

2-N,N-dibenziliminio-3-allil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

45

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-allil-3,3-dibenzil-tiokarbamidból állítjuk elő a 11. példában leírt eljárással. A színtelen amorf szilárd termék 75 °C-tól bomlik.

50

17. példa

2-[N-(2-metoxi-fenil)-N-metiliminio]-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

55

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3-(2-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-tiokarbamidból állítjuk elő a 11. példában leírt eljárással. A színtelen amorf szilárd termék 96 °C-tól bomlik.

60

18. példa

2-N,N-dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-dietil-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 154—156 °C-on olvad.

19. példa

3-(4-Klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-3-hidroxi-8-metil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-8-ónium-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-tiolból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 158 °C-on olvad.

20. példa

2-N,N-diizopropiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,1-diizopropil-3-metil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 166 °C-on olvad.

21. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-n-butil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-n-butil-3,3-dimetil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 177 °C-on olvad.

22. példa

2-N,N-di-n-butyliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-di-n-butil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 196 °C-on olvad.

23. példa

3-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-3-hidroxi-8-metil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-8-ónium-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 2-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-tiolból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 159 °C-on olvad.

24. példa

3-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-3-hidroxi-8-metil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-8-ónium-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-tiolból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 188 °C-on olvad.

25. példa

2-[N-metil-N-(1-metil-2-hidroxi-2-fenil-etil)-iminio]-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1,3-dimetil-3-(2-hidroxi-2-fenil-1-metil-etil)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen amorf szilárd termék 87 °C-tól bomlik.

26. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szek-butil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szek-butil-4'-klór-acetofenonból és 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 151 °C-on olvad.

27. példa

2-N,N-tetrametiléniminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3-tetrametilén-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 186 °C-on olvad.

28. példa

2-N,N-tetrametiléniminio-3-allil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-allil-3-tetrametilén-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 154 °C-on olvad.

29. példa

2-N-ciklohexil-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3-dimetil-3-ciklohexil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 196 °C-on olvad.

30. példa

2-N,N-dibenziliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3,3-dibenzil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 222 °C-on olvad.

31. példa

2-N-butyl-N-piperoniliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3-n-butyl-3-piperonil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 139 °C-on olvad.

32. példa

2-N,N-dialliliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3,3-diallil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 154 °C-on olvad.

33. példa

2-N,N-(3-oxapentametilén-iminio)-3-metil-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-(3-oxapentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő a 6. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 186 °C-on olvad.

34. példa

2-N,N-(3-metilazapentametilén-iminio)-3-metil-4-[4-klór-3-(2-klórbenzilszulfamoil)-fenil]-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-(2-klórbenzilszulfamoil)-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-(3-metil-3-azapentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő a 10. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 85 °C-tól bomlik.

35. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(3-n-butylszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-n-butylszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1,3,3-timetil-tiokarbamidból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 104 °C-tól bomlik.

36. példa

2-N,N-di-n-propiliminio-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3,3-di-n-propil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 85 °C-tól bomlik.

37. példa

2-N,N-dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-ciklohexil-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-ciklohexil-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-dietil-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 161 °C-tól bomlik.

38. példa

2-N,N-dietiliminio-3-metil-4-(3-etilszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-etilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-dietil-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 131 °C-on bomlik.

39. példa

2-N,N-dietiliminio-3-metil-4-[4-klór-3-(4-metilbenzilszulfamoil)-fenil]-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3,3-dietil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-(4-metil-benzilszulfamoil)-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. A kapott amorf szilárd termék 82 °C-tól bomlik.

40. példa

2-N,N-(3-Oxa-pentametiléniminio)-3-metil-4-(3-benzilszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

4,03 g (0,01 mól) 2-bróm-3'-benzilszulfamoil-4'-klór-acetofenon és 1,76 g (0,011 mól) 1-metil-3,3-(3-oxa-pentametilén)-tiokarbamid elegyét lassan felmelegítjük 45 °C-ra majd ezen a hőmérsékleten 10 percig, ezt követően pedig szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük az elegyet. A képződött viszkozus olajszerű csapadékról az oldószert dekantáljuk és a maradékot víz és éter kétfázisú elegyével való kezelés útján szilárd alakba hozzuk. Az így kapott amorf szilárd 2-N,N-(3-oxa-pentametilén-iminio)-3-metil-4-(3-benzilszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid 120 °C-tól bomlik.

41. példa

2-N-Benzil-N-izopropiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3-benzil-3-izopropil-tiokarbamidból

állítjuk elő a 6. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 93 °C-tól bomlik.

42. példa

2-N,N-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametiléniminio)-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén)-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő a 6. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 196 °C-on olvad.

43. példa

2-N,N-dialliliminio-3-etil-4-(4-klór-3-di-n-propil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-di-n-propilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-diallil-tiokarbamidból állítjuk elő a 10. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 80 °C-tól bomlik.

44. példa

2-N,N-diallil-3-etil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-diallil-tiokarbamidból állítjuk elő a 10. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 96 °C-tól bomlik.

45. példa

2-N,N-dialliliminio-3-etil-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3,3-diallil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 94 °C-tól bomlik.

46. példa

2-N,N-dialliliminio-3-etil-4-(4-bróm-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3,3-diallil-tiokarbamidból és 2,4'-dibróm-3'-szulfamoil-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 90 °C-tól bomlik.

47. példa

2-N,N-dialliliminio-3-n-butil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-n-butil-3,3-diallil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő

a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 88 °C-tól bomlik.

48. példa

2-N-etil-N-ciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-metilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3-dietil-3-ciklohexil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 81 °C-tól bomlik.

49. példa

2-N,N-Dibenziliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3,3-dibenzil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő a 4. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 85 °C-tól bomlik.

50. példa

2-N-Benzil-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1,3-dimetil-3-benzil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 196 °C-on olvad.

51. példa

2-N-Metil-N-feniliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3-dimetil-3-fenil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 219 °C-on olvad.

52. példa

2-N,N-Tetrametiléniminio-3-metil-4-(3-benzilszulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3,3-tetrametilén-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-benzilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 193 °C-on olvad.

53. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-ciklohexil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-ciklohexilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő

litjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 178 °C-on olvad.

54. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-[4-klór-3-(2-fenil-etil-szulfamoil)-fenil]-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-(2-fenil-etilszulfamoil)-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 188 °C-on olvad.

55. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-N,N-pentametilénszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-N,N-pentametilénszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 194 °C-on olvad.

56. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-metil-4-(3-N-benzil-N-metil-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-N-benzil-N-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 174 °C-on olvad.

57. példa

2-N,N-(3-oxa-pentametiléniminio)-3-etil-4-(3-etil-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-etilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-(3-oxa-pentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 189 °C-on olvad.

58. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-izobutil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-izobutil-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 179 °C-on olvad.

59. példa

2-N,N-di-n-propiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-izobutil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

5

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-izobutil-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-di-n-propil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék 162 °C-on olvad.

10

60. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-ciklopentil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

15

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-ciklopentilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-dietil-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 158 °C-on olvad.

20

61. példa

2-N,N-pentametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-3-ciklopentilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

25

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-ciklopentilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-pentametilén-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék 172 °C-on olvad.

30

62. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-metil-4-(3-benzil-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

35

40

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-benzilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-dietil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék 144 °C-on olvad.

35

40

45

63. példa

2-N,N-(3-oxa-pentametiléniminio)-3-metil-4-[4-klór-3-(4-metil-benzilszulfamoil)-fenil]-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

50

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-(4-metil-benzilszulfamoil)-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-(3-oxapentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 169 °C-on olvad.

55

60

65

64. példa

2-N-etil-N-feniliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-metil-3-etil-3-fenil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

elő az 1. példában leírt eljárással. A kristályok alakjában kapott termék 205 °C-on olvad.

65. példa

2-N-Butil-N-feniliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1-etil-3-n-butil-3-fenil-tiokarbamid-ból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő. Az amorf szilárd termék 90 °C-tól bomlik.

66. példa

2-N-Benzil-N-metiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3-benzil-3-metil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 150 °C-on olvad.

67. példa

2-N-(2-klór-fenil)-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-acetofenonból és 3-(2-klór-fenil)-1,3-dimetil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 240 °C-on olvad.

68. példa

2-N,N-hexametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3,3-hexametilén-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 154 °C-on olvad.

69. példa

2-N,N-(1-metil-pentametilén-iminó)-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-(1-metil-pentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 194 °C-on olvad.

70. példa

2-N-Etil-N-benziliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3-dietyl-3-benzil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő

5

71. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-etil-4-(4-bróm-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2,4'-dibróm-3'-szulfamoil-acetofenonból és 1,3,3-trietilkarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 170 °C-on olvad.

15

72. példa

2-N,N-(3-oxa-pentametilén-iminó)-3-metil-4-(4-bróm-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2,4'-dibróm-3'-szulfamoil-acetofenonból és 1-metil-3,3-(3-oxa-pentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen amorf termék 107 °C-tól bomlik.

25

73. példa

2-N,N-tetrametilén-iminó-3-etil-4-(4-bróm-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2,4'-dibróm-3'-szulfamoil-acetofenonból és 1-etil-3,3-tetrametilén-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 191 °C-on olvad.

35

74. példa

3-(4-bróm-3-szulfamoil-fenil)-3-hidroxi-8-metil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-8-ónium-bromid

Ezt a vegyületet 2,4'-dibróm-3'-szulfamoil-acetofenonból és 3-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidin-tiolból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 161 °C-on olvad.

50

75. példa

2-N,N-Dialliliminio-3-ciklohexil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-ciklohexil-3,3-diallil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen amorf szilárd termék 90 °C-tól bomlik.

60

65

76. példa

2-N-(2-fenil-etil)-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 1,3-dimetil-3-(2-fenil-etil)-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 181 °C-on olvad.

77. példa

2-N-(2-fenil-etil)-N-metiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3-metil-3-(2-fenil-etil)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 181 °C-on olvad.

78. példa

2-N-Allil-N-ciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3-allil-3-ciklohexil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 155 °C-on olvad.

79. példa

2-N,N-diciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-diciklohexil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 158 °C-on olvad.

80. példa

2-N,N-diciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-metil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-metilszulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-diciklohexil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 160 °C-on olvad.

81. példa

2-N,N-diciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-dimetil-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-dimetil-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-etil-3,3-diciklohexil-tiokarbamidból

állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 167 °C-on olvad.

5

82. példa

2-N-Etil-N-ciklohexiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

10

Ezt a vegyületet 1,3-dietil-3-ciklohexil-tiokarbamidból és 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 124 °C-on olvad.

15

83. példa

2-N-Etil-N-feniliminio-3-n-butil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

20

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 3-etil-1-n-butil-3-fenil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 190 °C-on olvad.

25

84. példa

2-N,N-(1,5-dimetil-penta-metiléniminio)-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

30

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-(1,5-dimetil-pentametilén)-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 160—162 °C-on olvad.

35

40

85. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

45

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-metil-3,3-dietil-tiokarbamidból állítjuk elő a 6. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben 167 °C-on olvad.

50

86. példa

2-N,N-Pentametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

55

2,67 g (0,01 mól) 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenonhoz 30 ml metanolban hozzáadunk 1,60 g (0,01 mól) 1-metil-3,3-pentametilén-tiokarbamidot. Az elegyet 40 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat, majd 20 °C-on 4 óra hosszat keverjük, azután 30—50 ml diizopropil-éter hozzáadásával a képződött terméket lecsapjuk. A kapott viszkózus amorf csapadékot etil-acetáttal való kezelés útján kristályosítjuk. A színtelen kristályok alakjában kapott 2-N,N-pentametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-

60

65

-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid bomlás
közben 185 °C-on olvad.

87. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-
-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 3,3-dietil-1-metil-tiokarbamidból állítjuk elő a
86. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alak-
jában kapott termék bomlás közben 180 °C-on olvad.

88. példa

2-N,N-(3-Metil-3-aza-pentametiléniminio)-3-metil-4-
-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1-metil-3,3-(3-metil-3-aza-pentametilén)-tiokar-
bamidból állítjuk elő a 86. példában leírt eljárással.
A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás
közben 85 °C-on olvad.

89. példa

2-N,N-(3-Oxa-pentametiléniminio)-3-metil-4-(4-klór-
-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenont a 86. példában
leírt módon 1-metil-3-(3-oxa-pentametilén)-tiokarba-
middel reagáltatunk. A reakcióelegyet azután beleönt-
jük 40 ml etil-acetátba, az elegyet keverjük, majd a ki-
vált kristályokat szűréssel elkülönítjük. A kristályos ter-
mék alakjában kapott 2-N,N-(3-oxa-pentametilén-im-
nio)-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-
-4-ol-klorid bomlás közben 190 °C-on olvad.

90. példa

2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-
-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1,3,3-trietil-tiokarbamidból állítjuk elő az 1. pél-
dában leírt eljárással. A kristályos termék bomlás köz-
ben 171—173 °C-on olvad.

91. példa

2-N,N-Di-n-butyliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulf-
amoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1-metil-3,3-di-n-butyl-tiokarbamidból állítjuk elő
az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok
alakjában kapott termék bomlás közben 181 °C-on ol-
vad.

92. példa

2-N-Benzil-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulf-
amoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1,3-dimetil-3-benzil-tiokarbamidból állítjuk elő
az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok
alakjában kapott termék bomlás közben 140—142 °C-
on olvad.

93. példa

2-N,N-(1,5-dimetil-pentametiléniminio)-3-metil-4-
-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1-metil-3,3-(1,5-dimetil-pentametilén)-tiokarba-
midból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással. A szin-
telen kristályok alakjában kapott termék bomlás közben
178 °C-on olvad.

94. példa

2-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametiléniminio)-3-metil-4-
-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 3,3-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén)-1-metil-tio-
karbamidból állítjuk elő az 1. példában leírt eljárással.
A szintelen kristályok alakjában kapott termék bomlás
közben 150 °C-on olvad.

95. példa

2-N,N-Dialliliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-
-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 3,3-diallil-1-etil-tiokarbamidból állítjuk elő az
1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok alak-
jában kapott termék 151 °C-on olvad, 167 °C-tól bom-
lik.

96. példa

2-N,N-tetrametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulf-
amoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2,4'-diklór-3'-szulfamoil-acetofenon-
ból és 1-metil-3,3-tetrametilén-tiokarbamidból állítjuk
elő az 1. példában leírt eljárással. A szintelen kristályok
alakjában kapott termék bomlás közben 203—205 °C-on
olvad.

97. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetil-
szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-4'-klór-3'-szulfamoil-aceto-
fenonból és 1,3,3-trimetil-tiokarbamidból állítjuk elő

az 1. példában leírt eljárással. A színtelen kristályok alakjában kapott termék 183—185 °C-on olvad.

98. példa

2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetilsulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-metilszulfonát

a) 2 g (3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenon-2-il)-metánszulfonsavésztert az 1. példában leírt módon 0,85 g 1,3,3-trimetil-tiokarbamidral reagáltatunk, dietil-éter hozzáadásával a söt leválasztjuk és az amorf viszkózus, olajszerű termék alakjában kapott vegyületet etil-acetáttal való kezelés útján kristályos alakba hozzuk. Az így kapott színtelen kristályos 2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-metilszulfonát 124 °C-tól bomlik.

b) 4,6 g 2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(3-dimetilszulfamoil-4-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidhoz 50 ml vizet adunk, a vizes fázis fölé 100 ml etil-acetátot öntünk, majd erőlyes keverés közben 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez. Körülbelül 10 perces keverés után a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd 1 g metánszulfonsavat adunk hozzá, szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük és a kivált szilárd terméket szűréssel elkülönítjük. Az így kapott 2-N,N-dimetiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-metilszulfonát, amely a fenti a) bekezdés szerint kapott termékkel azonos infravörös színképet mutat, 118 °C-tól bomlik.

99. példa

2-N,N-Dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

4,74 g 2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(3-szulfamoil-4-klór-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidot beadagolunk 50 ml vízbe, majd a vizes fázis fölé 100 ml etil-acetátot öntünk, az elegyhez 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk és 10 percig erőlyesen keverjük. Ezután a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd éteres sósavoldattal erősen megsavanyítjuk és a képződő kristály-szuszpenziót még körülbelül 30 percig tovább keverjük, végül a kristályos terméket elkülönítjük. Az így színtelen kristályok alakjában kapott 2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid bomlás közben 170—172 °C-on olvad.

100. példa

2-N-Benzil-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2-N-benzil-N-metiliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidból állítjuk elő a 99. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 141—142 °C-on olvad.

101. példa

2-N,N-tetrametiléniminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2-N,N-tetrametilén-iminó-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidból állítjuk elő a 99. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 201—204 °C-on olvad.

102. példa

2-N,N-Di-n-butyliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

Ezt a vegyületet 2-N,N-di-n-butyliminio-3-metil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidból állítjuk elő a 99. példában leírt eljárással. A termék bomlás közben 179—180 °C-on olvad.

103. példa

2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid

1,6 g N,N',N'-trietil-klór-formamidinhez 20 ml izopropanolban 2,9 g 3'-dimetilszulfamoil-4'-klór-acetofenon-2-tiólt adunk, az elegyet szobahőmérsékleten 10 óra hosszat, majd 35 °C-on további 2 óra hosszat keverjük. Ezután 30 ml dietil-étert adunk az elegyhez és ismét 1 óra hosszat keverjük, majd az oldószeret dekantáljuk és a visszamaradó viszkózus nyers terméket etil-acetáttal való kezelés útján kristályos alakba hozzuk. Az így kapott 2-N,N-dietiliminio-3-etil-4-(4-klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-klorid 131 °C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

104. példa

2-N,N-Dimetiliminio-3-ciklopropil-4-(4-klór-3-szulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

Ezt a vegyületet 2-bróm-3'-szulfamoil-4'-klór-acetofenonból és 1-ciklopropil-3,3-dimetil-tiokarbamidból állítjuk elő a 6. példában leírt eljárással. Az amorf szilárd termék 97 °C-tól bomlik.

A leírt példákban kiindulási anyagként felhasználásra kerülő (III) általános képletű új tiokarbamid-származékokat az irodalomból — Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie” 9. kötet, 884. old. 4. kiadás (1955) — ismert módszerekkel állítjuk elő. Az egyes ilyen (III) általános képletű tiokarbamid-származékok olvadáspontját az alábbi II. táblázatban foglaltuk össze; az egyes vegyületeket a (III) általános képlet szubsztitúenseinek megadásával jellemeztük.

105. példa

A 99. példa szerint készített etil-acetátos oldatot

bepároljuk, ügyelve arra, hogy a bepárlás során az oldat hőmérséklete ne emelkedjen 40 °C fölé, és a meg-

felelő (Ia) általános képletű bázikus vegyületet kapjuk. A kapott termék rosszul kristályosodó, rendszerint amorf anyag. A 99., 100. és 101. példa szerinti vegyületekből előállított (Ia) általános képletű termékek jellemzői a következők:

példa száma:	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Olvadás v. bomlás pont:
99.	Et	Et	Et	H	H	Cl	114—123 °C
100.	Me	Me	Bz	H	H	Cl	96—103 °C
5 101.	Me	(CH ₂) ₄	—	H	H	Cl	134—138 °C

(Me=metilcsoport; Et=etilcsoport; Bz=benzilcsoport)

II. táblázat

R ¹	R ²	R ³	Op.	Megjegyzés
CH ₃ —	C ₂ H ₅ —	n-C ₄ H ₉ —	—	olaj
CH ₃ —	CH(CH ₃) ₂ —	CH(CH ₃) ₂ —	79 °C	—
C ₂ H ₅ —	—(CH ₂) ₄ —	—	87 °C	—
C ₂ H ₅ —	CH ₂ =CH—CH ₂ —	CH ₂ =CH—CH ₂ —	—	olaj
C ₂ H ₅ —	CH ₂ =CH—CH ₂ —	C ₆ H ₁₁ —	—	olaj
C ₂ H ₅ —	n-C ₄ H ₉ —	C ₆ H ₅ —	49 °C	—
CH ₃ —	CH ₃ —CH—(CH ₂) ₃ —CH—CH ₃	—	164 °C	—
CH ₃ —	CH ₃ —CH—(CH ₂) ₄ —	—	69 °C	—
CH ₃ —	—CH ₂ —CH—O—CH—CH ₂ — CH ₃ CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	—	—	olaj
CH ₂ =CH—CH ₂ — CH ₂	CH— C ₂ H ₅ — C ₂ H ₅ —	—	70 °C	—
CH ₂	—(CH ₂) ₆ —	—	—	olaj
CH ₃ —	CH(CH ₃) ₂ —	C ₆ H ₅ —CH ₂ —	96 °C	—
CH ₃ —	—(CH ₂) ₃ —	CH ₃ —	80 °C	—
			82 °C	—

106. példa

(a „b” eljárásváltozat alátámasztására)

4-(4-klór-3-szulfamoiil-fenil)-3-metil-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

a) 17 g 2-bróm-4-klór-3-klórszulfonilacetofenont az 1. példában leírtak szerint 6 g 1,3,3-trimetiltiokarbamidral reagáltatunk. Olajos maradékként 4-(4-klór-3-klórszulfonil-fenil)-3-metil-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidot kapunk, amit etilacetát hozzáadásával kristályosítunk. A színtelen vagy halványsárga kristályok olvadáspontja: 84—87 °C (bomlás).

b) 4,2 g 4-(4-klór-3-klórszulfonil-fenil)-3-metil-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidot részletekben 30 ml folyékony ammóniába vezetünk. Az ammóniát egy éjszakán át szobahőmérsékleten elpárologtatjuk, a maradékot 40 °C-os acetonnal többször eluáljuk. Az acetonos oldatot vákuumban 30 ml-re bepároljuk, majd ehhez gáz állapotú hidrogénbromidot vezetünk, mindaddig, míg az oldat savanyú nem lesz. E művelet közben az oldat hőmérsékletét 40 °C-on tartjuk. A csapadékot hagyjuk leülepedni, majd az oldószert dekantáljuk. A maradékot mágneses keverés közben diizopropiléter hozzáadásával kristályosítjuk. A színtelen kristályok olvadáspontja: 185—186 °C (bomlás).

4-(4-klór-3-dipropilszulfamoiil-fenil)-3-metil-2-(2-N,N-dimetiliminio)-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

4,2 g 4-(4-klór-3-klórszulfonil-fenil)-3-metil-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromidot részletekben 4,5 g

dipropilaminnak 40 ml metanollal készült elegyéhez adunk. Ezt követően az elegyet 6 óra hosszat keverjük és némi vákuum (vízsugár-szivattyú) alkalmazása mellett max. 40 °C hőmérsékletű vízfürdőn betöményítjük. A maradékot a 105-ös példában leírtak szerint dolgozzuk fel, hidrogénbromiddal keverjük és diizopropiléter hozzáadásával kristályosítjuk. A színtelen kristályok olvadáspontja: 174 °C (bomlás).

107. példa

(a „d” eljárásváltozat alátámasztására)

4-(4-klór-3-dimetilszulfamoiil-fenil)-3-metil-2-N,N-dimetiliminio-1,3-tiazolidin-4-ol-bromid

a) 6,4 g 2-bróm-4'-klór-3-dimetil-szulfamoiilacetofenont 28 ml metanolban oldunk majd ehhez az oldathoz 0—5 °C hőmérsékleten 1,5 g nátriumborohidridnek 5 ml metanollal készült oldatát adjuk. Az elegyet hűtés közben 15 percig keverjük. 2 n sósavoldattal az elegyet meg-savanyítjuk vákuum (vízsugár-szivattyú) alkalmazásával az oldószert lepároljuk és a maradékot 70 ml vízzel felvesszük. 80—80 ml éterrel a vizes oldatot ismételtelen ki-rázzuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal vízmentesítjük. Betöményítés után 2-bróm-1-(4-klór-3-dimetilszulfamoiil-fenil)-etanolt kapunk. A világos sárga vagy színtelen olajos terméket minden további tisztítás nélkül használhatjuk fel.

b) 6,4 g 2-bróm-1-(4-klór-3-dimetilszulfamoiil-fenil)-etanolt az 1. példában leírtak szerint 2,4 g 1,3,3-trimetil-tiokarbamidral reagáltatunk majd a kapott 2-(4-klór-

-3-dimetil-szuttamou-tenil)-2-hidroxi-*N,N,N'*-trimetilizotioronium-bromidot 200 ml diizopropiléterrel kristályosítjuk, a kapott anyagot leszűrjük és exsikkátorban tároljuk ($v_c = N^{1015-1}$).

c) 4,5 g 2-(klór-3-dimetilszulfamoil-fenil)-2-hidroxi-*N,N,N'*-trimetilizotioronium-bromidot 100 ml abszolút metilénklorid és 100 ml abszolút acetonitril elegyében oldjuk, majd 40 g aktív mangándioxid hozzáadása után az elegyet 20 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az anorganikus csapadékot leszűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson 40 °C hőmérsékleten elűzzük. A cím szerinti vegyületet amorf maradékként kapjuk, amit etilacetát vagy aceton hozzáadásával kristályosíthatunk. A szintelen kristályok olvadáspontja: 184 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű tiazolidin-származékok, valamint e vegyületek (Ia) általános képletű deprotonált formájának — ahol a képletben

R¹ 1—4 szénatomos alkil- vagy alkenil-csoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot,

R² és **R³** egymástól függetlenül 1—6 szénatomos alkilcsoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot, 3—4 szénatomos alkenilcsoportot, az alkil-részben 1—3 szénatomos fenil-alkil-csoportot vagy adott esetben klóratommal szubsztituált fenilcsoportot, vagy **R²** és **R³** közül az egyik jelentése 2-hidroxi-2-fenil-1-propil-csoport,

R¹ és **R²** együtt egy 2 vagy 3 szénatomos alkilén-csoportot és/vagy

R² és **R³** együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilén-csoportot, amelyben egy metilén-csoport helyett oxigénatom vagy $=N-CH_3$ csoport állhat,

R⁴ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot,

R⁵ hidrogénatomot, 1—4 szénatomos alkilcsoportot, 5—7 szénatomos cikloalkilcsoportot, az aromás magban adott esetben klóratommal vagy metilcsoporttal helyettesített benzilcsoportot vagy fenil-etil-csoportot, vagy

R⁴ és **R⁵** együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilén-csoportot,

Y bróm- vagy klóratomot,

X valamely gyógyszerészeti szempontból elfogadható sav anionját képviseli —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol **R⁴**, **R⁵** és **Y** jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, **Z** pedig valamely szerves vagy szervetlen sav aktivált észterének a maradékát képviseli — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal, amely a csatolt rajz szerinti (IIIa) és (IIIb) általános képletű tautomer alakokban fordulhat elő és ahol **R¹**, **R²** és **R³** jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol **Y** jelentése megegyezik a tárgyi körben megadottal, **Hal** pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal reagáltatunk és a kapott (V) általános képletű tiazolidin-származékot — ahol **R¹**, **R²**, **R³**, **Y** jelentése a tárgyi

körben megadottal egyező és **Hal** jelentése a fenti — amóniával vagy valamely (VI) általános képletű primer vagy szekunder aminnal — ahol **R⁴** és **R⁵** jelentése a tárgyi körben megadottal egyező — reagáltatjuk, vagy

c) valamely (VII) általános képletű vegyületet — ahol **R⁴**, **R⁵** és **Y** jelentése megegyezik a tárgyi körben megadott meghatározás szerintivel — valamely (VIII) általános képletű vegyülettel — ahol **R¹**, **R²**, **R³** jelentése a tárgyi körben megadottal egyező és **Hal** jelentése klór- vagy brómatom — reagáltatunk, vagy

d) valamely (IX) általános képletű vegyületet — ahol **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** és **Y** jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, **Hal** pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely oxidálószerrel reagáltatunk,

és adott esetben a fenti módon só alakjában kapott, **X** helyén valamely sav anionját tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely szerves vagy szervetlen bázissal való reagáltatás útján a megfelelő (Ia) általános képletű bázisos vegyületté, vagy a kapott (Ia) általános képletű bázist valamely **H—X** általános képletű savval — ahol **X** jelentése a fentivel egyező — való reagáltatás útján a megfelelő I általános képletű sóvá alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1977. január 14.)

2. Eljárás az (I) általános képletű tiazolidin-származékok, valamint e vegyületek (Ia) általános képletű deprotonált formájának — ahol a képletben

R¹ 1—4 szénatomos alkil- vagy alkenil-csoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot,

R² és **R³** egymástól függetlenül 1—6 szénatomos alkilcsoportot, 3—6 szénatomos cikloalkilcsoportot, 3—4 szénatomos alkenilcsoportot, az alkil-részben 1—3 szénatomos fenil-alkil-csoportot,

R¹ és **R²** együtt egy 2 vagy 3 szénatomos alkilén-csoportot, és/vagy

R² és **R³** együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilén-csoportot, amelyben egy metilén-csoport helyett oxigénatom vagy $=N-CH_3$ csoport állhat,

R⁴ hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot,

R⁵ hidrogénatomot, 1—4 szénatomos alkilcsoportot, 5—7 szénatomos cikloalkilcsoportot, az aromás magban adott esetben klóratommal vagy metilcsoporttal helyettesített benzilcsoportot vagy fenil-etil-csoportot, vagy

R⁴ és **R⁵** együtt egy adott esetben elágazó láncú, 4—7 szénatomos alkilén-csoportot,

Y bróm- vagy klóratomot,

X valamely gyógyszerészeti szempontból elfogadható sav anionját képviseli —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol **R⁴**, **R⁵** és **Y** jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel, **Z** pedig valamely szerves vagy szervetlen sav aktivált észterének a maradékát képviseli — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal — amely a (IIIa) és (IIIb) általános képletű tautomer alakokban fordulhat elő és ahol **R¹**, **R²** és **R³** jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol **Y** jelentése megegyezik a tárgyi körben megadottal, **Hal** pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely (III) általános képletű tiokarbamid-származékkal rea-

gáztatunk és a kapott (V) általános képletű tiazolidin-származékot — ahol R^1 , R^2 , R^3 , Y és Hal jelentése a tárgyi körben megadottal egyező — ammóniával vagy valamely (VI) általános képletű primer vagy szekunder aminnal — ahol R^4 és R^5 jelentése a fentivel egyező — reagáltatjuk, vagy

c) valamely (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a tárgyi körben megadott meghatározás szerintivel — valamely (VIII) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 , R^2 , R^3 és Hal jelentése a tárgyi körben megadottal egyező — reagáltatunk, vagy

d) valamely (IX) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Y jelentése megegyezik a tárgyi körben megadottal, Hal pedig klór- vagy brómatomot képvisel — valamely oxidálószerrel reagáltatunk,

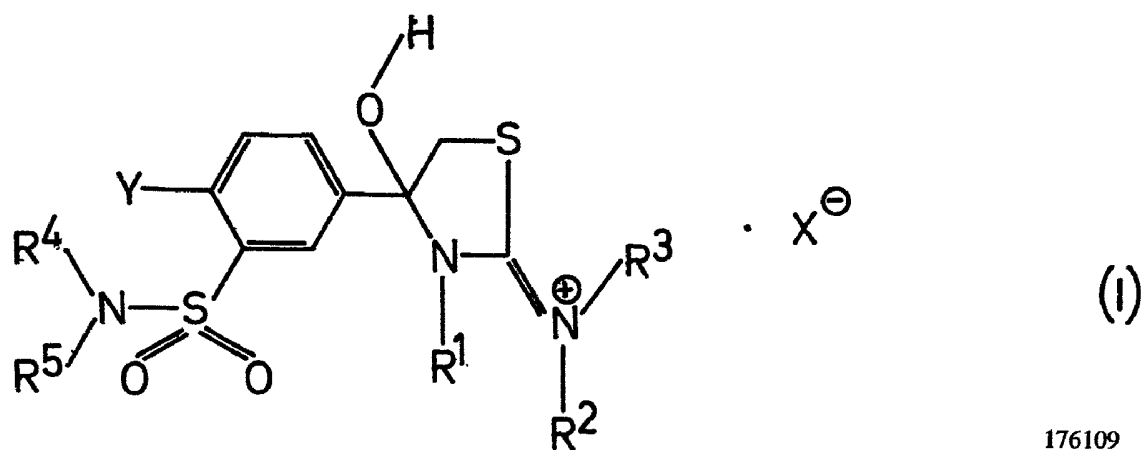
és adott esetben a fenti módon só alakjában kapott, X helyén valamely sav anionját tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely szerves vagy szervetlen bázissal való reagáltatás útján a megfelelő (Ia) általános képletű bázisos vegyületté, vagy a kapott (Ia) általános képletű bázist valamely $H-X$ általános képletű savval — ahol X jelentése a fentivel egyező — való reagáltatás útján a megfelelő I általános képletű sóvá alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1976. január 17.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése

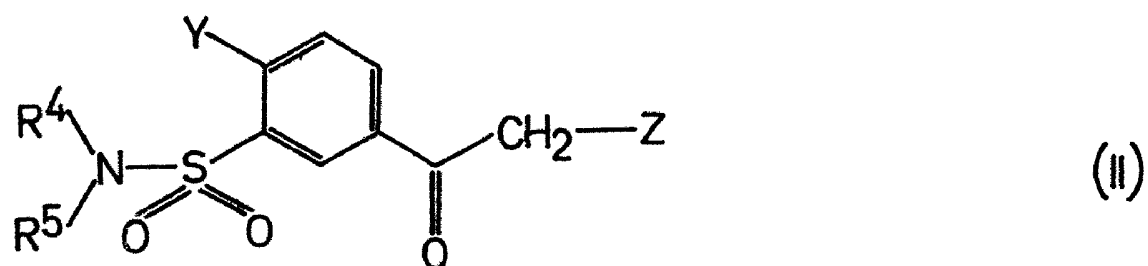
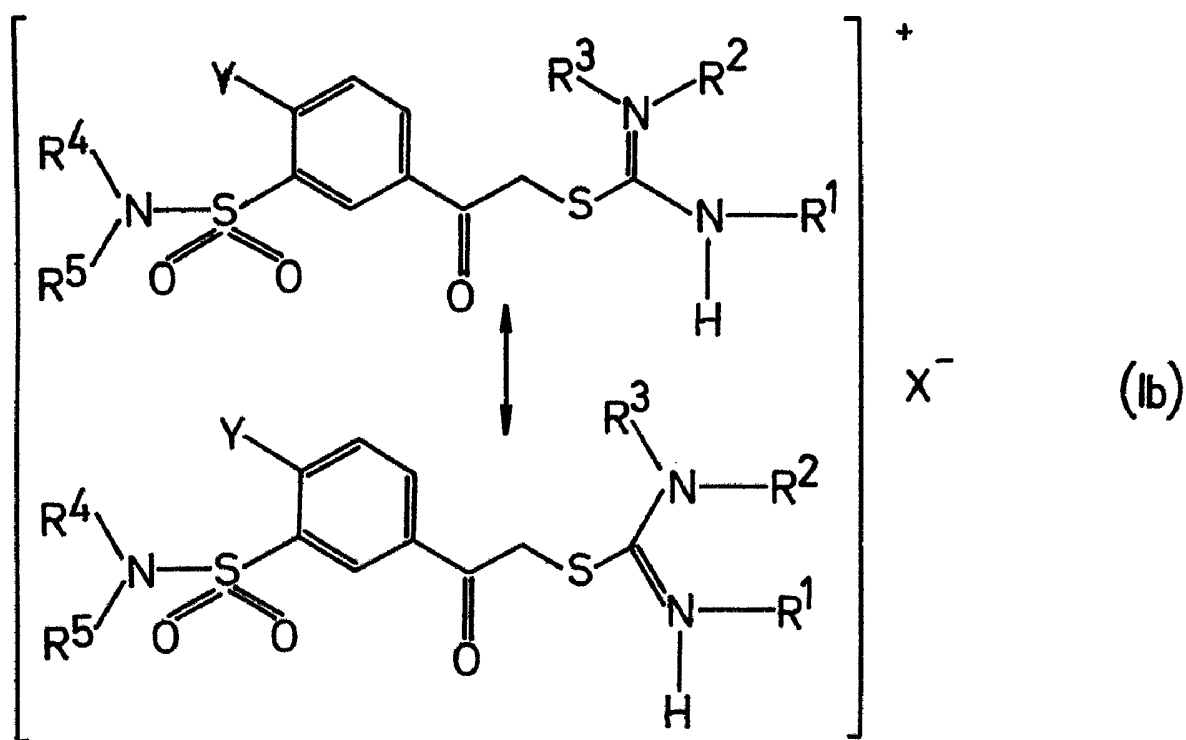
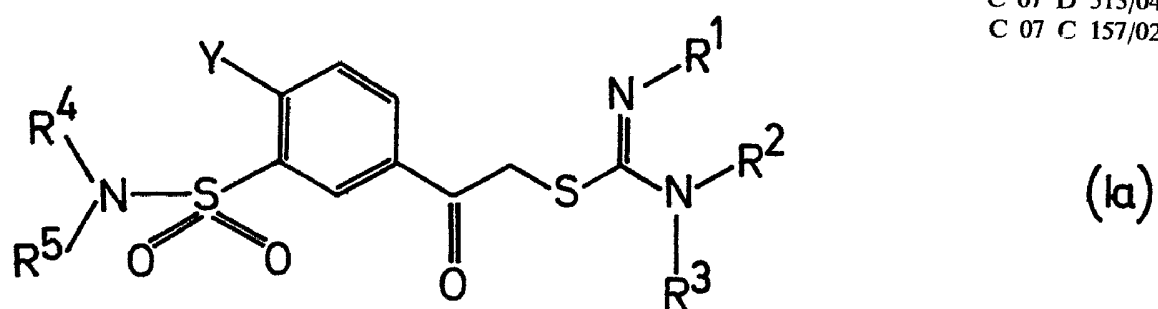
szaluretikus-diuretikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y és X jelentése megegyezik az 1. igénypontban adott meghatározás szerintivel — gyógyszerészeti szempontból elfogadható folyékony vagy szilárd vivőanyagokkal és/vagy más ismert gyógyszerészeti segédanyagokkal, továbbá adott esetben más, az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató farmakológiailag hatásos, főként hipotenzív hatású vegyületekkel való összekeverés után orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1977. január 14.)

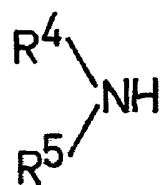
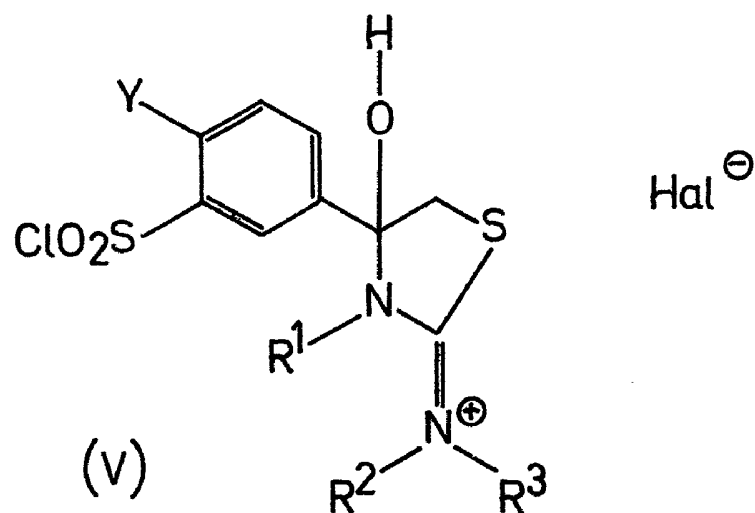
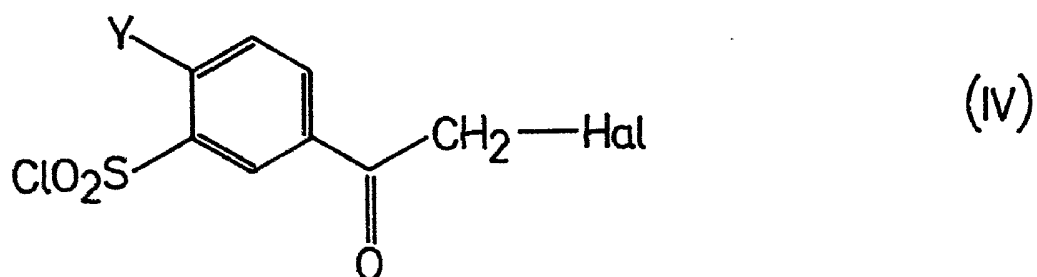
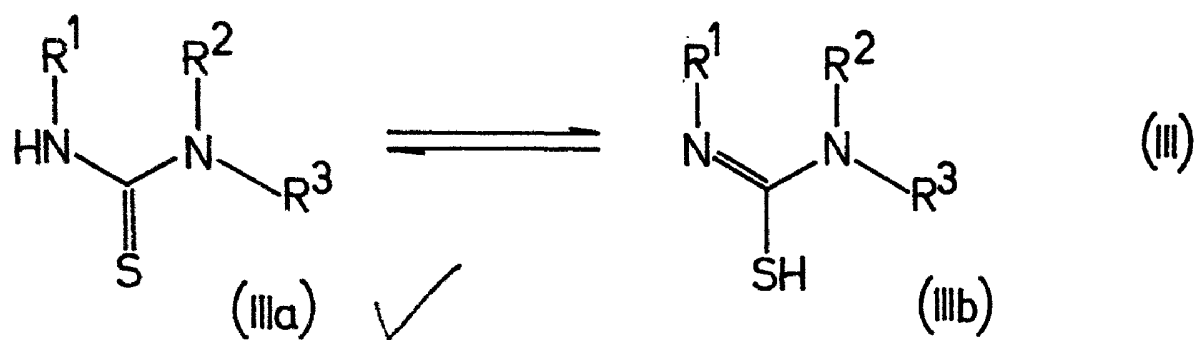
4. A 2. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése szaluretikus-diuretikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y és X jelentése megegyezik a 2. igénypontban adott meghatározás szerintivel, gyógyszerészeti szempontból elfogadható folyékony vagy szilárd vivőanyagokkal és/vagy más ismert gyógyszerészeti segédanyagokkal, továbbá adott esetben más, az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató farmakológiailag hatásos, főként hipotenzív hatású vegyületekkel való összekeverés után orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1976. január 17.)

4 lap képletekkel

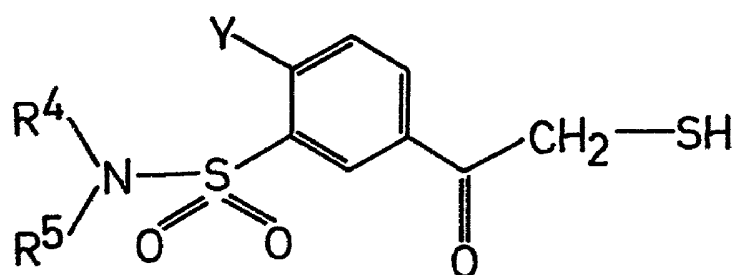


176109
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 277/18
 C 07 D 513/04
 C 07 C 157/02



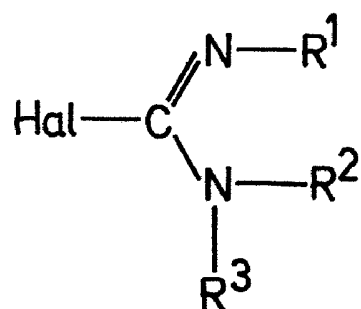


(VI)

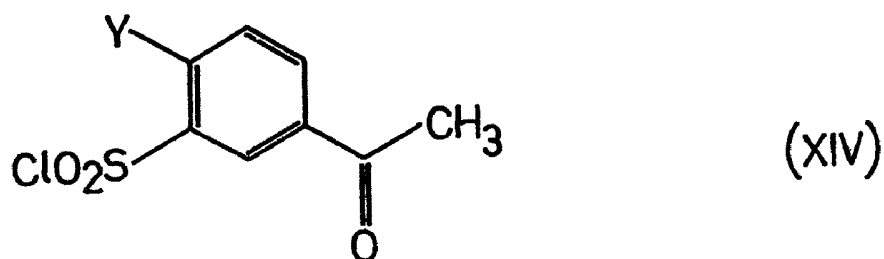
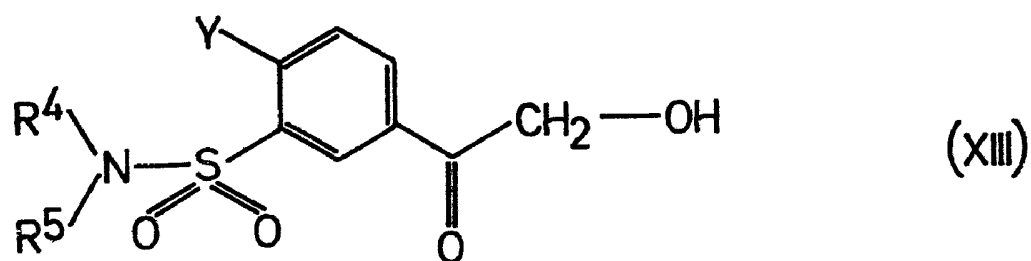
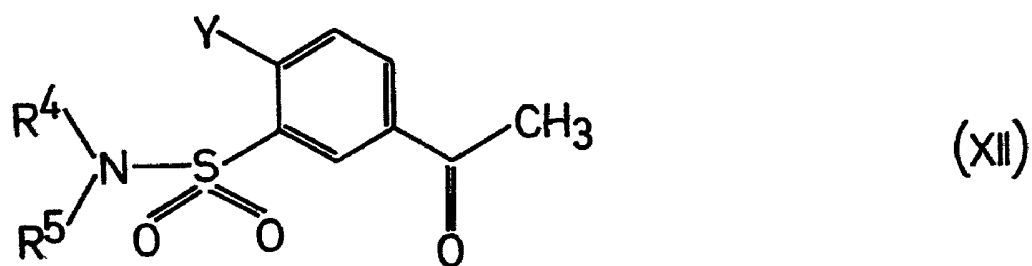
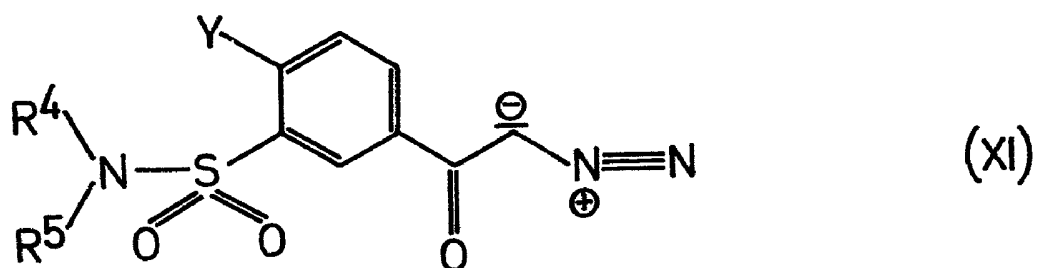
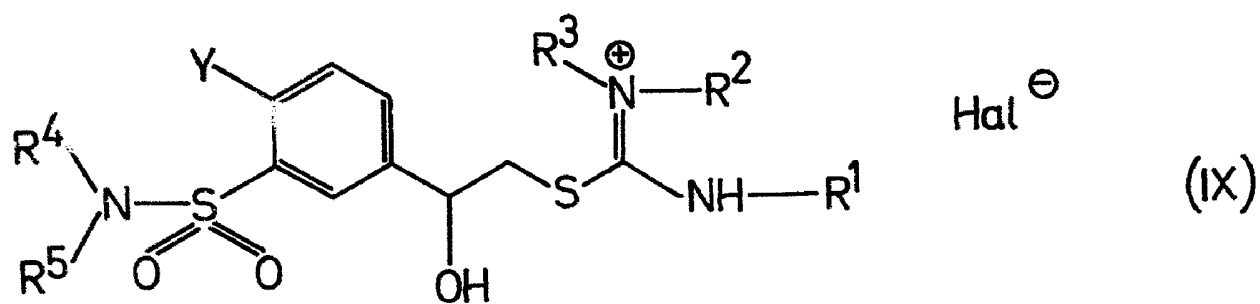


(VII)

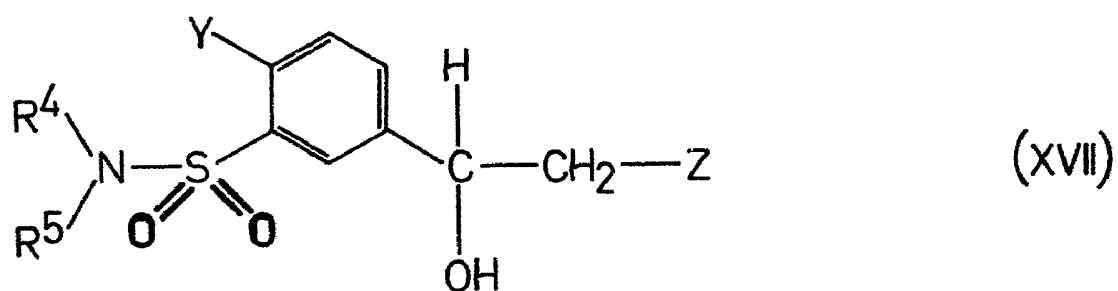
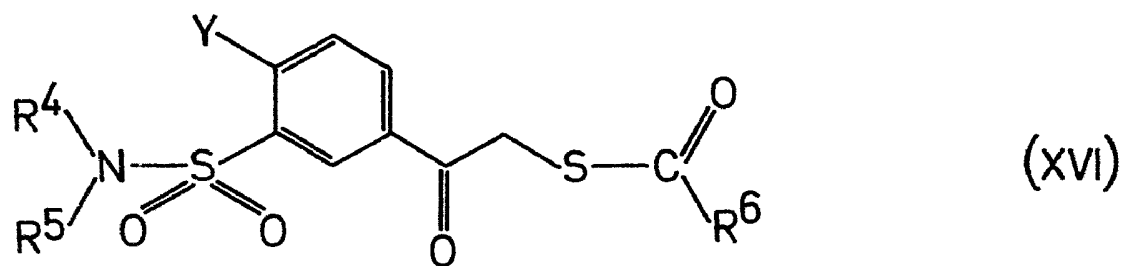
176109
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 277/18
C 07 D 513/04
C 07 C 157/02



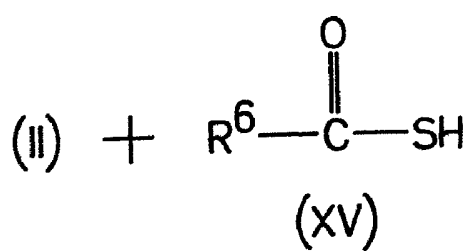
(VIII)



176109
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 277/18
 C 07 D 513/04
 C 07 C 157/02



(A)



176109
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 277/18
C 07 D 513/04
C 07 C 157/02

