

---

**Octrooiraad**



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7907862**

**Nederland**

⑲ **NL**

---

⑤4 **Nieuwe thiazolidinederivaten, de bereiding ervan, preparaten die de nieuwe derivaten bevatten, alsmede werkwijzen ter bereiding ervan.**

⑤1 Int.Cl<sup>3</sup>.: C07D417/04, A61K31/44.

⑦1 Aanvrager: Rhône-Poulenc Industries te Parijs.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

---

②1 Aanvraag Nr. 7907862.

②2 Ingediend 25 oktober 1979.

③2 Voorrang vanaf 2 november 1978, 12 september 1979.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 7831039 , 7922793 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

---

④3 Ter inzage gelegd 7 mei 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Nieuwe thiazolidinederivaten, de bereiding ervan, preparaten die de nieuwe derivaten bevatten, alsmede werkwijzen ter bereiding ervan.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe thiazolidinederivaten met de algemene formule 1, eventueel de zouten ervan, de bereiding ervan, preparaten die de nieuwe derivaten bevatten, alsmede de werkwijzen ter bereiding van dergelijke preparaten.

5 In de algemene formule 1 stellen

R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een halogeenatoom op de 4-, 5- of 6-plaats en

R<sub>2</sub> een alkylgroep met 2 tot 4 koolstofatomen, gesubstitueerd op een andere plaats dan de 1-plaats { met een amino-, alkylamino-, dialkyl-  
10 amino- (waarvan de alkyl delen met het stikstofatoom, waaraan zij kunnen zijn gebonden, een verzadigde heterocyclische 5- of 6-ring/vormen, die eventueel een ander heteroatoom bevat gekozen uit een secundair of tertiair stikstofatoom, zuurstofatoom of zwavelatoom), carbamoyl-, alkylcarbamoyl-, dialkylcarbamoyl- (waarvan de alkyl delen met het  
15 stikstofatoom, waaraan zij zijn gebonden, een verzadigde heterocyclische 5- of 6-ring kunnen vormen, die eventueel een ander heteroatoom bevat gekozen uit een secundair of tertiair stikstofatoom, zuurstofatoom of zwavelatoom ) of cyaangroep } of een dialkyloxymethyl-, bis (alkylthio) methyl-, alkylsulfonylmethyl-, fenylthiomethyl-, 1-fenylcyclo-  
20 propyl-, 1-methylcyclohexyl-, fenyl- gesubstitueerd (met een aminogroep op de 2-plaats of met twee identieke groepen gekozen uit hydroxy, methyl of methoxy), 1-naftyl-, heterocyclische (gekozen uit 1.3-dithiolanyl-2, 5.6-dihydro-1.4-dithiiny-2, 3-thienyl of 2-, 3- of 4-pyridyl, alkanoyl- of benzoylgroep, met dien verstande, dat de alkyl-  
25 groepen en de alkanoylgroep, zoals hiervoor vermeld, recht of vertakt zijn, en dat deze, tenzij anders vermeld, 1-4 koolstofatomen bevatten.

De produkten volgens de onderhavige uitvinding kunnen zich voordoen in een van de vormen (IA) of (IB) of als een evenwichtsmengsel van deze twee vormen als functie van de inwendige parameters (de  
30 groepen R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub>) of externe parameters (in het bijzonder de aanwezigheid van een oplosmiddel), zoals hierna zal worden aangetoond.

Het bestaan van de twee vormen (IA) en (IB) van de 4-hydroxythiazolidinethionen-2 is bekend en is het onderwerp van verschillende publicaties, in het bijzonder van R.W.Lamon c.s., J.Org.Chem., 29,  
35 (1964) 2146 en J.Het.Chem., 4, (1967), 349.

In het algemeen komt de algemene formule (IA) overeen met de

7907862

overheersende vorm, in de gekristalliseerde toestand, van de produkten, waarvoor:

a)  $R_1$  gedefinieerd is zoals hiervoor aangegeven en

5  $R_2$  een alkylgroep met 2 tot 4 koolstofatomen, gesubstitueerd volgens de hiervoor gegeven definitie, een dialkyloxymethylgroep, alkylsulfonylmethylgroep, fenylthiomethylgroep, fenylgroep, gedissubstitueerd met de groepen methyl of methoxy, alkanoyl of benzyl voorstelt, of

b)  $R_1$  een waterstofatoom voorstelt en

10  $R_2$  een 2-aminofenyl-, 1.3-dithiolanyl-2-, 3-thienyl- of 2- of 4-pyridylgroep voorstelt.

In het algemeen komt de formule (IB) overeenkomst met de overheersende vorm, in de gekristalliseerde toestand van de produkten, waarvoor:

a)  $R_1$  een waterstof- of halogeenatoom, aanwezig op de 4-, 5- of 6-  
15 plaats en

$R_2$  een 1-fenylcyclopropyl-, 1-methylcyclohexyl-, dihydroxyfenyl-, 1-naftyl-, bis (alkylthio)methyl-, 5.6-dihydro-1.4-dithiiny-2- of 3-pyridylgroep voorstelt, of

b)  $R_1$  een halogeenatoom op de 4-, 5- of 6-plaats voorstelt en

20  $R_2$  een 2-aminofenyl-, 1.3-dithiolanyl-2-, 3-thienyl- of 2- of 4-pyridylgroep voorstelt.

Volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met de algemene formule 1 verkregen worden door inwerking van een verbinding (die in situ bereid kan zijn) met de algemene formule 2, waarin  $R_2$  de  
25 hiervoor vermelde betekenissen bezit en X een halogeenatoom, bij voorkeur een broom- of chlooratoom voorstelt, op een dithiocarbamaat met de algemene formule 3, waarin  $R_1$  de hiervoor vermelde betekenissen bezit en de symbolen  $R_3$  (die identiek of verschillend zijn) elk een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstellen.

30 In het algemeen verloopt de reactie in een organisch oplosmiddel (zoals dimethylformamide of acetonitrile) in water of in een water bevattend organisch milieu (bijvoorbeeld een mengsel van water en dimethylformamide of water en acetonitrile) bij een temperatuur tussen  $-10$  en  $+50^{\circ}\text{C}$ .

35 De dithiocarbamaten met de algemene formule 3 kunnen verkregen worden volgens de methode beschreven door E.B.Knott, J.Chem.Soc. 1644-9 (1956), door inwerking van koolstofdissulfide bij aanwezigheid van een tertiair amine op een 2-aminopyridine met de algemene formule 4, waarin  $R_1$  de hiervoor vermelde betekenissen bezit of volgens de  
40 methode beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.726.880.

7907862

De verbindingen met de algemene formule 2 kunnen bereid worden door toepassing van verschillende algemene methoden, die in de literatuur zijn beschreven en die meer gedetailleerd in de voorbeelden zijn overgenomen.

- 5 De nieuwe verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen eventueel gezuiverd worden volgens fysische methoden, zoals kristallisatie of chromatografie.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen eventueel omgezet worden tot additiezouten met zuren, wanneer  $R_2$  een alkyl-  
10 groep, gesubstitueerd { met een amino-, alkylamino-, dialkylamino-  
( waarvan de alkylgroepen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden de hiervoor gedefinieerde heterocyclische ring kunnen vormen) of dialkylcarbamoylegroep, waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden, een verzadigde heterocyclische 5-  
15 of 6-ring kunnen vormen, welke ring een ander secundair of tertiair stikstofatoom bevat } of 2-aminofenylgroep voorstelt. De additiezouten kunnen verkregen worden door inwerking van de verbindingen op zuren in geschikte oplosmiddelen; als organische oplosmiddelen gebruikt men bijvoorbeeld alcoholen, ketonen, ethers of gechloreerde  
20 oplosmiddelen. Het gevormde zout slaat neer na eventuele concentratie van de oplossing ervan; het zout wordt door filtreren of decanteren gescheiden.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding en eventueel de zouten ervan, zijn bijzonder werkzaam als anthelmintica met breed  
25 spectrum op nematoden.

Hun activiteit kan in het bijzonder bewezen worden bij de muis op Nematospiroides dubius bij doseringen tussen 5 en 200 mg/kg langs orale weg.

Bovendien blijken bepaalde verbindingen volgens de uitvinding  
30 werkzaam te zijn op de filariose van de katoenrat door Litomosoides carinii bij doseringen tussen 25 en 50 mg/kg langs orale weg per dag tijdens een behandeling van 5 opeenvolgende dagen. Bepaalde verbindingen blijken eveneens werkzaam te zijn bij de hond bij doseringen tussen 10 en 50 mg/kg langs orale weg op Ankylostoma caninum,  
35 tussen 2,5 en 50 mg/kg langs orale weg op Uncinaria stenocephale en tussen 5 en 50 mg/kg langs orale weg op Toxocara canis of Toxascaris leonina.

De toxiciteit van de verbindingen volgens de uitvinding, uitgedrukt in hun letale dosering van 50% ( $LD_{50}$ ) ligt tussen 400 mg/kg  
40 en een hoge <sup>re</sup> waarde dan 1000 mg/kg langs orale weg bij de muis.

7907862

Vanwege hun activiteitsniveau zijn van bijzonder belang de verbindingen met de algemene formule 1, waarin:

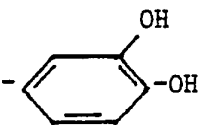
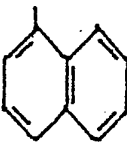
- $R_1$  een waterstof- of chlooratoom op de 5-plaats voorstelt  
 $R_2$  een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen, gesubstitueerd op een  
 5 andere plaats dan de 1-plaats { met een dialkylamino-, dialkylcarb-  
 amoyl- (waarvan de alkylgroepen met het stikstofatoom, waaraan zij  
 zijn gebonden, een verzadigde heterocyclische 5- of 6-ring kunnen  
 vormen, die eventueel een ander secundair of tertiair stikstofatoom  
 kan bevatten ) of cyaangroep } of een dialkyloxymethyl-, bis (alkyl-  
 10 thio)methyl-, alkylsulfonylmethyl-, fenylthiomethyl-, 1-fenylcyclo-  
 propyl-, 1-methylcyclohexyl-, fenyl-, gesubstitueerd (met een amino-  
 groep op de 2-plaats of met twee identieke groepen gekozen uit hy-  
 droxy of methoxy), 1-naftyl-, 3-thienyl-, 3- of 4-pyridyl- of alka-  
 noylgroep<sup>voorstelt</sup> met dien verstande dat de hiervoor vermelde alkylgroepen  
 15 recht of vertakt zijn en dat, tenzij anders vermeld, de alkyl- en  
 alkanoylgroepen en alkyl- en alkanoyldelen 1 of 2 koolstofatomen be-  
 vatten.

Onder deze verbindingen zijn in het bijzonder werkzaam op Nema-  
tospiroides dubius de verbindingen met de algemene formule 1, waarin:

- 20  $R_1$  een waterstof- of chlooratoom op de 5-plaats voorstelt en  
 $R_2$  een alkylgroep met twee of drie koolstofatomen, gesubstitueerd  
 aan het einde van de keten { met een dialkylamino-, dialkylcarb-  
 amoyl- (waarvan de alkylgroepen een verzadigde heterocyclische zesring kun-  
 25 atoom bevat ) of cyaangroep }, bis (methylthio)methyl-, methylsulfo-  
 nylmethyl-, fenylthiomethyl-, fenyl-, gesubstitueerd ( met een amino-  
 groep op de 2-plaats of met 2 hydroxylgroepen ), 3- of 4-pyridyl- of  
 acetylgroep, ofwel  
 $R_1$  een chlooratoom op de 5-plaats en  
 30  $R_2$  een 1-fenylcyclopropyl-, 1-methylcyclohexyl-, 1-naftyl- of 3-  
 thienylgroep voorstellen,  
 met dien verstande, dat de hiervoor vermelde alkylgroepen 1 of 2  
 koolstofatomen bevatten.

Onder <sup>deze</sup> <sup>zijn de produkten</sup> <sub>produkten</sub> in de formule waarvan de symbolen de hierna  
 35 vermelde betekenissen bezitten, bijzonder belangwekkend

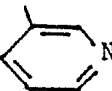
(tabel)

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                                                    |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Cl-5           |  |
| H -            | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   |
| H -            | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   |
| H -            | -CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                  |
| Cl-5           |  |

Eveneens van belang gebleken op de filariose van de katonarrat door Litomosoides carinii, op onderhuidse wormen in de macro- en microvorm, zijn de verbindingen met de algemene formule 1 geble-

- 5 ken, waarin:
- R<sub>1</sub> een waterstofatoom voorstelt en
- R<sub>2</sub> een alkylgroep met 2-4 koolstofatomen, gesubstitueerd op een andere plaats dan de 1-plaats met een dialkylamino-, dialkylcarb-  
amoyl- (waarvan de alkyldelen eventueel met het stikstofatoom,
- 10 waaraan zij zijn gebonden, een verzadigde heterocyclische 5- of 6- ring kunnen vormen, die eventueel een ander secundair of tertiair stikstofatoom bevat) of cyaangroep } of een dialkyloxymethyl-, me-  
thylsulfonylmethyl-, bis (methylthio)methyl-, 2-aminofenyl-, 3-  
of 4-pyridyl- of alkanoylgroep, met dien verstande, dat de hiervoor  
15 vermelde alkylgroepen recht of vertakt zijn en dat, tenzij anders vermeld, de alkyl- en alkanoylgroepen en alkyl- en alkanoyldelen één of twee koolstofatomen bevatten en onder deze produkten, meer in het bijzonder de produkten, waarin de groepen de volgende bete-  
kenissen bezitten:

(tabel)

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                                                      |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| H-             | $-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$                                                              |
| H-             | $-(CH_2)_2CON(C_2H_5)_2$                                                            |
| H-             | $-(CH_2)_2CO N \text{  N-CH_3$                                                      |
| H-             | $-(CH_2)_2CN$                                                                       |
| H-             | $-CH(OCH_3)_2$                                                                      |
| H-             | $-CH(SCH_3)_2$                                                                      |
| H-             | $-CH_2-SO_2-CH_3$                                                                   |
| H-             |   |
| H-             |  |
| H-             | $-COCH_3$                                                                           |

De volgende voorbeelden, die als niet beperkend zijn gegeven, lichten de onderhavige uitvinding toe.

Voorbeeld I.

- 5 Aan een suspensie van 5,42 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat in 10 ml watervrije acetonitrile voegt men tussen 18 en 28° C een oplossing toe van 4,90 g 1-broom-3-fenylthiopropanon-2 in 50 ml acetonitrile. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 20-28°C voortgezet. Het onoplosbare triethylaminebroomhydraat wordt door
- 10 filtratie verwijderd en gewassen met 10 ml acetonitrile. De acetonitrile wordt onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 40°C verdampd. De achtergebleven olie wordt opgelost in 50 ml dichloormethaan. De organische oplossing wordt tweemaal met in totaal 100 ml gedestilleerd water gewassen, op natriumsulfaat gedroogd en ingedampd. Het
- 15 verkregen produkt ( 6,40 g) wordt opgelost in een mengsel van 16 ml ethylacetaat en 50 ml cyclohexaan. De oplossing wordt geleid over 40 g siliciumdioxide "Merck" (0,063-0,2 mm) verdeeld in een kolom met een diameter van 1.7 cm. Men elueert met een mengsel van 40 ml

7907862

ethylacetaat en 160ml cyclohexaan, daarna met een mengsel van 25 ml ethylacetaat en 75 ml cyclohexaan en daarna met een mengsel van 30 ml ethylacetaat en 70 ml cyclohexaan. Men verwijdert eerst 250 ml eluaat, vervolgens wint men 150 ml eluaat dat men onder een vermin-  
5 derde druk van 2,7 kPa bij 40°C verdampt en dat men onder een vermin- derde druk van 0,027 kPa bij 30°C droogt. Men verkrijgt op deze wijze 5,50 g 4-hydroxy-4-fenylthiomethyl-3-(pyridyl-2) thiazolidinethion-2.

Het NMR spectrum ( 60 MHz) genomen in ongeveer 10-procents op-  
10 lossing in gedeutereerde chloroform:

- 3,4 dpm: singulet (2H)  $-\text{CH}_2-\text{SC}_6\text{H}_5$
- 3,65 dpm: massief (2H)  $-\text{CH}_2-$  heterocyclisch
- 6,6 dpm: massief (1H)  $-\text{OH}$
- 7,2 dpm: massief (6H)  $-\text{C}_6\text{H}_5$  plus  $-\text{H}_5$
- 15 7,5 dpm: doublet (1H)  $-\text{H}_3$  ( $J = 8$ )
- 7,65 dpm: triplet van doublet (1H)  $-\text{H}_4$  ( $J = 8$  en 2)
- 8,35 dpm: doublet van doublet (1H)  $-\text{H}_6$  ( $J = 5$  en 2)

Het triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat (smeltpunt 95°C)  
wordt bereid volgens de methode beschreven door E.B.Knott, J.Chem.  
20 Soc.1644-49 (1956).

Het 1-broom-3-fenylthiopropanon-2 (smeltpunt 45°C) wordt bereid naar analogie van de bereidingsmethode van 1-chloor-3-fenylthiopropanon-2 beschreven door V.Rosnati, Gazz.Chim.Ital.99, (1969), 152-64.

#### Voorbeeld II.

25 Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze tewerk, evenwel uitgaande van 121,9 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 88,7 g 3-broom-1.1-dimethoxypropanon-2 in 1 l watervrije acetonitrile tussen 18 en 22°C. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 20-22°C voortgezet. Het verkregen onzuivere produkt (98,6 g) wordt gewassen  
30 met 150 ml methylcyclohexaan. Het verkregen produkt ( 29,4 g, smeltpunt 94°C) wordt herkristalliseerd uit 150 ml van een mengsel van gelijke delen cyclohexaan en ethylacetaat, gevolgd door een tweede keer in 70 ml van hetzelfde mengsel van oplosmiddelen. Men verkrijgt 15,7 g 4-hydroxy-4-dimethoxymethyl-3-(pyridyl-2) thiazolidinethion-2, dat  
35 bij 100°C smelt.

Het 3-broom-1.1-dimethoxypropanon-2 kan bereid worden naar analogie van de bromeringsmethode van dissymetrische ketonen beschreven door M.Gaudry en A.Marquet, Tetrahedron, 26 (1970), 5611-35; door behandeling van 118,0 g 1.1-dimethoxypropanon-2, opgelost in 800 ml  
40 methanol, met 160 g broom bij maximaal 5°C, men laat de reactie

7907862

vervolgens 48 uren bij 20°C verlopen, en men verkrijgt 95 g 3-broom

1.1-dimethoxypropanon-2 ( kookpunt 2,7 kPa = 107-116°C)

Voorbeeld III.

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 23,0 g triethylammonium 2-pyridylthiocarbamaat en 14,0 g 1-broombutaandion-2.3 in 170 ml watervrije acetonitrile tussen 18 en 20°C. De reactie wordt gedurende 4 uren bij 20°C voortgezet. Het verkregen produkt ( 15,0 g ) wordt herkristalliseerd uit een mengsel van 250 ml ethanol en 80 ml ethylacetaat, gevolgd door een tweede keer in 85 ml acetonitrile. Men verkrijgt 8,5 g 4-acetyl-4-hydroxy-3 (pyridyl-2) thiazolidinethion-2, dat bij 176°C smelt.

Het 1-broombutaandion-2.3 ( kookpunt 0,019 kPa = 35°C) wordt bereid volgens de methode beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.821.555.

15 Voorbeeld IV.

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 61 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 29,6 g 5-chloor-4-oxopentaannitrile in 600 ml watervrije acetonitrile bij maximaal 2°C. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 2°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 150 ml acetonitrile verkrijgt men 44,6 g 3-[4-hydroxy-3-(pyridyl-2)-2-thioxothiazolidinyl-4] propionitrile, dat bij 126°C smelt. Men neemt in het infrarood 2-5% 4-cyaan-2-oxobutyl 2-pyridyldithiocarbamaat waar, wanneer het produkt onderzocht wordt in de vorm van een tablet met kaliumbromide (carbonylband bij 1720 cm<sup>-1</sup>). Deze vorm wordt niet gevonden, wanneer het produkt onderzocht wordt tussen lamellen in vaseline.

Het 5-chloor-4-oxopentaannitrile wordt bereid door inwerking van 31,2 g diazomethaan bij -10°C, gevolgd door 50 ml van een oplossing van 12 N waterstofchloride in water bij 10-20°C, op 33,0 g 3-cyaanpropanoylchloride in totaal 750 ml ether. Men verkrijgt 25,3 g 5-chloor-4-oxopentaannitrile, dat bij 68°C smelt.

Het 3-cyaanpropanoylchloride ( kookpunt 0,027 kPa = 82-84°C) wordt bereid volgens de methode beschreven door L.J.Dolby, J.Org. Chem. 33, (1968) 4510-11.

35 Voorbeeld V.

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 62 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 47,4 g 5-chloor-N.N-diethyl-4-oxopentaanamide in 600 ml watervrije acetonitrile tussen 20 en 25°C. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 20-25°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 200 ml acetonitrile

7907862

verkrijgt men 56,5 g N.N-diethyl  $\int$  4-hydroxy-3-(pyridyl-2)-2-thioxo-thiazolidinyl-4  $\int$  propionamide, dat bij 125°C smelt.

Wanneer het produkt onderzocht wordt in het infrarood in een chloroformoplossing, neemt men ongeveer 2-5% 4-diethylaminocarbonyl-5 2-oxobutyl 2-pyridyldithiocarbamaat (carbonylband bij 1720 cm<sup>-1</sup>) waar. Deze vorm wordt niet ontdekt wanneer het produkt wordt onderzocht tussen lamellen in vaseline.

Het 5-chloor-N.N-diethyl-4-oxopentaaanamide wordt bereid door inwerking van 59 g dicyclohexylcarbodiimide en 20,6 g diethylamine op 10 44,8 g 5-chloor-4-oxopentaaanzuur in 770 ml dichloormethaan bij 20-25°C gedurende 2 uren. Men verkrijgt 47,6 g 5-chloor-N.N-diethyl-4-oxopentaaanamide (kookpunt 0,027 kPa = 140-145°C).

Het 5-chloor-4-oxopentaaanzuur (smeltpunt = 71°C) wordt bereid volgens de methode beschreven door V.M. Rodionov en M.A.Gubareva, 15 Chem.Abst. 49 (1955), 926d.

#### Voorbeeld VI.

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 28,2 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 25,2 g 1-(5-chloor-1.4-dioxopentyl)-4-methylpiperazine in 300 ml 20 watervrije acetonitrile bij maximaal 2°C. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 2°C voortgezet. Het verkregen olieachtige produkt (32,0 g) wordt opgelost in 150 ml ethanol en behandeld met een oplossing van 10,1 g fumaarzuur in 30 ml dimethylformamide bij ten hoogste 30°C. Na 2 uren koelen tot 2°C worden de verschenen kristallen 25 door filtratie afgescheiden, driemaal met in totaal 90 ml ethanol gewassen en onder een verminderde druk van 0,027 kPa bij 50°C gedroogd. Men verkrijgt 31,5 g 4-hydroxy-4  $\int$  3-(4-methylpiperazinyl-1)-3-oxopropyl  $\int$  3-(pyridyl-2)thiazolidinethion-2 fumaat, dat bij 150°C smelt.

30 Het 1-(5-chloor-1.4-dioxopentyl)-4-methylpiperazine kan op de volgende wijze bereid worden:

- bereiding van 5-chloor-4-oxopentaaanzuur (smeltpunt 71°C) zoals beschreven in voorbeeld V,
- bereiding van 34 g 5-chloor-5-chloormethyl-4.5-dihydro-3H-furanon-2 35 (kookpunt 0,04 kPa = 88-89°C) door inwerking van 35,0 g thionylchloride op 36,9 g 5-chloor-4-oxopentaaanzuur in 240 ml chloroform, bij de temperatuur waarbij terugvloeiokoeling plaats heeft gedurende 1,5 uren,
- bereiding van 25,2 g 1-(5-chloor-1.4-dioxopentyl)-4-methylpiperazi- 40 ne (smeltpunt 95°C) door inwerking van 36,4 g 1-methylpiperazine op

30,8 g 5-chloor-5-chloormethyl-4.5-dihydro-3H-furanon-2 in 300 ml watervrije aceton gedurende 1 uur bij 20°C.

Voorbeeld VII.

Aan een suspensie van 27,1 g triethylammonium 2-pyridyldithio-  
5 carbamaat in 100 ml water voegt men bij 20°C een oplossing toe van  
30,3 g 1-broom-4-diethylaminobutanon-2 broomhydraat in 30 ml water.  
De reactie wordt gedurende 1 uur bij 20°C voortgezet. Men behandelt  
met 1,0 g ontkleurende kool, filtreert en wast met 10 ml water. Het  
filtraat wordt onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 50°C ge-  
10 droogd tot een restvolume van ongeveer 60 ml. Na 2 uren koelen tot  
2°C worden de verschenen kristallen afgescheiden door filtratie,  
met 10 ml ijswater en 10 ml ethanol gewassen en onder een verminderde  
druk van 0,027 kPa bij 45°C gedroogd. Men verkrijgt op deze wijze  
18,7 g 4-(2-diethylaminoethyl)-4-hydroxy-3-(pyridyl-2) thiazolidine-  
15 thion-2 broomhydraat, dat bij 148°C smelt. Het 1-broom-2-diethyl-  
aminobutanon-2 broomhydraat (smeltpunt 80°C) wordt bereid volgens  
de methode beschreven door C.Djerassi c.s., J.Org.Chem. 15, (1950),  
700-06.

Voorbeeld VIII.

20 Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, even-  
wel uitgaande van 52 g triethylammonium (5-chloorpyridyl-2) dithio-  
carbamaat en 33,1 g 1-chloor-2-(1-fenylcyclopropyl) ethanon-2 in 500  
ml watervrije acetonitrile bij 20°C. De reactie wordt gedurende 2  
uren bij 20°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 160 ml acetoni-  
25 trile verkrijgt men 48,1 g 2-(1-fenylcyclopropyl)-2-oxoethyl (5-  
chloorpyridyl-2) dithiocarbamaat, dat bij 127°C smelt.

Men verkrijgt 48,0 g 1-chloor-2-(1-fenylcyclopropyl) ethanon-2  
(kookpunt 0,053 kPa = 106°C; smeltpunt ongeveer 45°C) door inwerking  
van 25,2 g diazomethaan tussen -15 en -5°C, gevolgd door 100 ml van  
30 een oplossing van 12 N waterstofchloride in water tussen 0 en 10°C,  
op 48,7 g 1-fenylcyclopropaancarbonylchloride in 600 ml ether.

Het 1-fenylcyclopropaancarbonylchloride ( kookpunt 0,027 kPa =  
82°C) wordt bereid volgens de methode beschreven door A.W.Weston,  
J.Am.Chem.Soc. 68, (1946), 2347.

35 Voorbeeld IX.

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, even-  
wel uitgaande van 80,5 g triethylammonium (5-chloorpyridyl-2)dithio-  
carbamaat en 46,0 g 1-chloor-2-(1-methylcyclohexyl) ethanon-2 in  
650 ml watervrije acetonitrile bij 20°C. De reactie wordt geduren-  
40 de 2 uren bij 20°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 400 ml aceto-

nitile verkrijgt men 66,1 g 2-(1-methylcyclohexyl)-2-oxoethyl (5-chloorpyridyl-2) dithiocarbamaat, dat bij 102°C smelt.

Het 1-chloor-2-(1-methylcyclohexyl) ethanon-2 (kookpunt<sub>0,1 kPa</sub> = 70-75°C) wordt bereid volgens de methode beschreven in het Duitse 5 octrooischrift 2.216.838.

Voorbeeld X

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 10,9 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 8,6 g 1-(2-aminofenyl)-2-broomethanon-1 in 60 ml waterervrije  
5 acetonitrile tussen 22 en 28°C. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 20-28°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 90 ml acetonitrile verkrijgt men 8,4 g 4-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-3-(pyridyl-2)thiazolidinethion-2, dat bij 130°C smelt.

Wanneer het produkt onderzocht wordt in het infrarood in een  
10 chloroformoplossing neemt men ongeveer 30% 2-(2-aminofenyl)-2-oxoethyl (pyridyl-2)dithiocarbamaat (carbonylband bij 1650 cm<sup>-1</sup>) waar. Deze vorm wordt niet ontdekt, wanneer het produkt onderzocht wordt tussen lamellen in vaseline.

Het 1-(2-aminofenyl)-2-broomethanon-1 (smeltpunt 63°C) wordt  
15 bereid volgens de methode beschreven door P. RUGGLI en H. REICHWEIN, Helv. Chim. Acta 20, (1937) 913.

Voorbeeld XI

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 40,0 g triethylammonium (5-chloorpyridyl-2) dithio-  
20 carbamaat en 24,2 g 2-chloor-1-(3.4-dihydroxyfenyl)ethanon-1 in 450 ml waterervrije acetonitrile tussen 15 en 20°C. De reactie wordt gedurende 4 uren bij 20°C voortgezet. Na herkristallisatie uit een mengsel van 1000 ml acetonitrile, 500 ml ethylacetaat en 25 ml dimethylformamide verkrijgt men 21,0 g 2-(3.4-dihydroxyfenyl)-  
25 2-oxoethyl(5-chloorpyridyl-2)dithiocarbamaat, dat bij 195°C smelt.

Voorbeeld XII

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 40,0 g triethylammonium (5-chloorpyridyl-2)dithiocarbamaat en 33,8 g 2-broom-1-(2.5-dimethoxyfenyl)ethanon-1 in 450 ml  
30 waterervrije acetonitrile tussen 15 en 20°C. De reactie wordt gedurende 4 uren bij 20°C voortgezet. Na herkristallisatie uit 500 ml acetonitrile verkrijgt men 35,0 g 3-(5-chloorpyridyl-2)-4-(2.5-dimethoxyfenyl)-4-hydroxythiazolidinethion-2, dat bij 168°C smelt.

Voorbeeld XIII

Men gaat op de in voorbeeld I beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 18,0 g triethylammonium (5-chloorpyridyl-2)dithiocarbamaat en 15,0 g 2-broom-1-(1-naftyl)ethanon-1 in 250 ml water-  
vrije acetonitrile bij 20°C. De reactie wordt gedurende 4 uren bij 20°C voortgezet. Na herkristallisatie uit een mengsel van 500 ml  
40 ethanol en 100 ml ethylacetaat verkrijgt men 13,0 g 2-(1-naftyl)-

2-oxoethyl (5-chloorpyridyl-2)dithiocarbamaat, dat bij 146°C smelt.

Wanneer het produkt in het infrarood wordt onderzocht in een chloroformoplossing neemt men ongeveer 90 tot 95% 3-(5-chloorpyridyl-2)-4-hydroxy-4-(1-naftyl)thiazolidinethion-2 waar (vermindering van de intensiteit van de carbonylband bij 1690 cm<sup>-1</sup>). Deze vorm wordt niet ontdekt, wanneer het produkt onderzocht wordt tussen lamellen in vaseline.

Het 2-broom-1-(1-naftyl)ethanon-1 (kookpunt 0,013 kPa = 145-155°C) wordt bereid volgens de methode beschreven door C.B. RADCLIFFE c.s., J. Chem. Soc., 2293 (1931).

#### Voorbeeld XIV

Aan een suspensie van 23,4 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat in 500 ml nitromethaan voegt men 17,2 g 2-broom-1-(4-pyridyl)ethanon-1 bij ten hoogste 15°C toe. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 15-20°C voortgezet. De nitromethaan wordt onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 45°C verdampt. Het verkregen pasta-achtige residu wordt met 100 ml gedestilleerd water en vervolgens met 500 ml ethylacetaat gewassen. De verkregen kristallen (12,0 g, smeltpunt = 175°C) worden gezuiverd door herkristallisatie uit een mengsel van 20 ml dimethylformamide en 50 ml ethanol. Men verkrijgt 5,7 g 4-hydroxy-3-(2-pyridyl)-4-(4-pyridyl)thiazolidinethion-2, dat bij 175°C smelt.

Men verkrijgt 24,1 g 2-broom-1-(4-pyridyl)ethanon-1 (smeltpunt = 190°C) door inwerking van 16,0 g broom op een oplossing van 12,2 g 1-(4-pyridyl)ethanon-1 in 60 ml methanol tussen 18 en 29°C, gevolgd door 50 ml van een geconcentreerde oplossing in water van natriumwaterstofcarbonaat.

#### Voorbeeld XV

Aan een suspensie van 38,0 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat in 260 ml watervrije acetonitrile voegt men tussen 0 en 5°C een oplossing toe van 38 g 1-broom-3-methylsulfonylpropanon-2 (80%) in 120 ml watervrije acetonitrile. De reactie wordt gedurende 2 uren bij 2°C voortgezet. De acetonitrile wordt onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij ten hoogste 50°C verdampt. De achtergebleven olie wordt opgelost in 400 ml dichloormethaan. De organische oplossing wordt 4 maal met in totaal 600 ml gedestilleerd water gewassen, behandeld met ontkleurende kool, op watervrij natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het verkregen produkt (40 g) wordt in 400 ml chloroform opgelost. De oplossing wordt chromatografisch behandeld over 400 g siliciumdioxide "MERCK" (0,2 - 0,5 mm) opge-

nomen in een kolom met een diameter van <sup>5</sup>cm. Men elueert met 4,2 l chloroform, die men verwijdt, gevolgd door 1,2 l chloroform, die men onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 50°C verdampt. Het verkregen produkt (20,0 g, smeltpunt ongeveer 130°C) wordt ge-  
5 zuiverd door herkristallisatie uit 120 ml ethylacetaat. Men verkrijgt 7,6 g 4-hydroxy-4-methylsulfonylmethyl-3-(pyridyl-2)thiazolidinethion-2, dat bij 148°C smelt.

Het 1-broom-3-methylsulfonylpropanon-2 kan op de volgende wijze bereid worden:

- 10 - bereiding van methylsulfonylazijnzuur (smeltpunt 114°C) volgens de methode beschreven door J.M. CARPENTER c.s., J. Chem. Soc. 2016-22 (1970),
  - bereiding van 36,9 methaansulfonylacetylchloride (olieachtig) door inwerking van 130 ml sulfinylchloride op 32,6 g methylsulfonyl
  - 15 azijnzuur bij ongeveer 60°C bij aanwezigheid van 0,3 ml dimethylformamide,
  - bereiding van 38,4 g 1-broom-3-methylsulfonylpropanon-2 (pastaachtig; zuiverheid ongeveer 80%) door inwerking van een oplossing van 24,2 g diazomethaan in 600 ml water vrije ether op een oplossing
  - 20 van 36,9 ml methylsulfonylacetylchloride in 200 ml dichloormethaan bij -10°C, gevolgd door inwerking van 45 ml van een 48-procents oplossing van waterstofbromide in water (dichtheid 1,49) op het in situ gevormde 1-diazo-3-methylsulfonylpropanon-2 tussen 0 en 20°C.

### Voorbeeld XVI

Men gaat op de in voorbeeld XV beschreven wijze te werk, evenwel uitgaande van 40,5 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat en 28 g 1-chloor-3.3-bis(methylthio)propanon-2 in 400 ml water-  
5 vrij acetonitrile tussen 15 en 20°C. De reactie wordt gedurende 16 uren bij 20°C voortgezet. Het verkregen produkt (75 g) wordt opgelost in 500 ml ethylacetaat en de oplossing wordt 2 maal met in totaal 200 ml gedestilleerd water gewassen, met ontkleurende kool behandelt, op watervrije natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het  
10 verkregen produkt (60 g) werd opgelost in een mengsel van 300 ml cyclohexaan en 200 ml ethylacetaat en de oplossing wordt chromatografisch behandeld over 600 g siliciumoxide "MERCK" (0,2 - 0,5 mm) aanwezig in een kolom met een diameter van 5 cm. Men elueert met een mengsel van 900 ml cyclohexaan en 600 ml ethylacetaat onder  
15 verwijdering van het overeenkomstige eluaat, gevolgd door een mengsel van 600 ml cyclohexaan en 400 ml ethylacetaat. Men verdampt het tweede eluaat onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 50°C. Het verkregen produkt (30 g) wordt gezuiverd door herkristallisatie uit 100 ml kokende diisopropylether. Men verkrijgt op deze wijze  
20 11 g 3.3-bis-(methylthio)-2-oxopropyl 2-pyridyldithiocarbamaat, dat bij 127°C smelt.

Wanneer het produkt onderzocht wordt in het infrarood in een chloroformoplossing neemt men ongeveer 90% waar van 4-hydroxy-4-bis(methylthio)methyl-3-(2-pyridyl)thiazolidinethion-2 (zeer duidelijke vermindering van de intensiteit van de carbonylband bij  
25 1705 cm<sup>-1</sup>). Deze vorm wordt niet ontdekt, wanneer het produkt onderzocht wordt tussen lamellen in vaseline.

Het 1-chloor-3.3-bis(methylthio)propanon-2 kan op de volgende wijze bereid worden:

- 30 - bereiding van 2.2-bis(methylthio)azijnzuur (smeltpunt 77°C) volgens de methode beschreven door A. TANANGER, Arkiv. Kemi, Mineral, Geol., 24 A, (1947) 10-18,  
- bereiding van 28,4 g bis(methylthio)acetylchloride (kookpunt 2,7 kPa = 105°C) door inwerking van een oplossing van 30,4 g 2.2-bis  
35 (methylthio) azijnzuur in 350 ml watervrij diethylether op een oplossing van 19 ml oxalylchloride in 100 ml watervrije diethylether bij aanwezigheid van 1 ml dimethylformamide bij 0°C,  
- bereiding van 28 g 1-chloor-3.3-bis(methylthio)propanon-2 (niet  
40 destilleerbare oranje gekleurde olie) door inwerking van een oplossing van 17,2 g diazomethaan in 480 ml watervrije diethylether op

een oplossing van 28,4 g bis(methyl)acetylchloride in 50 ml water-vrije diethylether bij  $-30^{\circ}\text{C}$ , gevolgd door inwerking van 35 ml van een water bevattende oplossing van 12 N waterstofchloride op 1-diazo-3.3-bis(methylthio)propanon-2, dat in situ is gevormd, 5 tussen 0 en  $20^{\circ}\text{C}$ .

#### Voorbeeld XVII

Aan een oplossing van 18,4 g triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat in 150 ml gedestilleerd water voegt men tussen 18 en  $20^{\circ}\text{C}$  een oplossing toe van 19,0 g 2-broom-1-(3-pyridyl)ethanonbroom-10 hydraat in 350 ml gedestilleerd water. De reactie wordt gedurende 16 uren bij  $20-22^{\circ}\text{C}$  voortgezet. Het onzuivere produkt wordt door filtratie afgescheiden, 3 maal met in totaal 300 ml gedestilleerd water en vervolgens met 100 ml diisopropylether gewassen en aan de lucht gedroogd. Het verkregen produkt (13,0 g, smeltpunt  $185^{\circ}\text{C}$ ) 15 wordt opgelost in 100 ml kokende ethylacetaat. Na filtratie van de kokende oplossing, gevolgd door koeling gedurende 4 uren bij  $2^{\circ}\text{C}$  worden de verschenen kristallen door filtratie afgescheiden, in 3 maal met in totaal 30 ml ijskoud ethylacetaat gewassen en onder een verminderde druk van 0,027 kPa bij  $40^{\circ}\text{C}$  gedroogd. Men verkrijgt 20 op deze wijze 10,5 g 2-oxo-2-(3-pyridyl)ethyl 2-pyridylcarbamaat, dat bij  $190^{\circ}\text{C}$  smelt.

Het triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat wordt bereid volgens de methode beschreven door E.B. KNOTT, J. Chem. Soc., 1644-9 (1956).

25 Het 2-broom-1-(3-pyridyl)ethanonbroomhydraat wordt bereid volgens de methode beschreven door A. DORNOW, H. MACHENS en K. BRUNCKEN, Chem. Ber., 84, (1951) 147-50.

#### Voorbeeld XVIII

Men gaat op de in voorbeeld XV beschreven wijze te werk, 30 evenwel uitgaande van 25,6 g triethylammonium 5-chloor-2-pyridyldithiocarbamaat en 17,2 g 1-broom-3-(3-thienyl)propanon-2 in 150 ml watervrije acetonitrile tussen 15 en  $20^{\circ}\text{C}$ . De reactie wordt gedurende 30 minuten bij  $20^{\circ}\text{C}$  voortgezet. Het verkregen produkt (25,0 g, smeltpunt  $145^{\circ}\text{C}$ ) wordt gezuiverd door herkristallisatie 35 met 280 ml acetonitrile. Men verkrijgt 21,7 g (3-thenoyl)methyl (5-chloorpyridyl-2)dithiocarbamaat, dat bij  $148^{\circ}\text{C}$  smelt.

Wanneer het produkt onderzocht wordt in het infrarood in chloroformoplossing verkrijgt men overwegend het 3-(5-chloorpyridyl-2)-4-hydroxy-4-(3-thienyl)thiazolidinethion-2 (intensiteitsvermindering van de carbonylband bij  $1680\text{ cm}^{-1}$ ). 40

7907862

Het 1-broom-3-(3-thienyl)propanon-2 (smeltpunt  $55^{\circ}\text{C}$ ) wordt bereid volgens de methode beschreven door D.W.H. Mac DOWELL en T.D. GREENWOOD, J. Het. Chem. 2, (1965) 46.

Voorbeeld XIX

5 Aan een oplossing van 27,1 g triethylammonium (2-pyridyl)dithiocarbamaat in 150 ml gedestilleerd water voegt men tussen 15 en  $20^{\circ}\text{C}$  30,3 g 1-broom-5-diethylaminopentanon-2 broomhydraat toe. De reactie wordt gedurende 2 uren bij  $20-25^{\circ}\text{C}$  voortgezet. Na filtratie van het reactiemengsel onder een verminderde druk wordt het water  
10 onder een druk van 2,7 kPa bij  $70^{\circ}\text{C}$  verdampt. Het verkregen residu wordt in 200 ml kokende ethanol opgelost.

Na 2 g ontkleurende kool te hebben toegevoegd aan de kokende oplossing filtreert men kokend en laat gedurende 2 uren tot  $20^{\circ}\text{C}$  koelen. De verschenen kristallen worden door filtratie afgescheiden,  
15 2 maal met in totaal 40 ml <sup>ijskoud</sup> ethanol gewassen en onder een verminderde druk van 0,027 kPa bij  $45^{\circ}\text{C}$  gedroogd.

Men verkrijgt op deze wijze 11,6 g 4-(3-diethylaminopropyl-1)-4-hydroxy-3-(2-pyridyl)thiazolidinethion-2 broomhydraat, dat bij  $175^{\circ}\text{C}$  smelt (structuur bepaald volgens het infraroodspectrum in  
20 vaseline).

Het 1-broom-5-diethylaminopentanon-2 broomhydraat kan op de volgende wijze bereid worden:

Aan een oplossing van 15,7 g 5-diethylaminopentanon-2 in 20 ml azijnzuur voegt men tussen 20 en  $25^{\circ}\text{C}$  25 ml van een ongeveer  
25 35-procents waterstofbromide-oplossing in azijnzuur toe, gevolgd door, tussen 15 en  $20^{\circ}\text{C}$ , een oplossing gevormd door een oplossing van 16 g broom in 30 ml azijnzuur. De reactie wordt gedurende 16 uren bij  $20 - 25^{\circ}\text{C}$  voortgezet. Het azijnzuur wordt onder een druk van 2,7 kPa bij  $70^{\circ}\text{C}$  en vervolgens onder een druk van 0,027 kPa bij  $50^{\circ}\text{C}$  ver-  
30 damppt. De achtergebleven olie wordt 3 maal met in totaal 1500 ml diethylether gewassen en vervolgens onder een verminderde druk van 0,027 kPa bij  $45^{\circ}\text{C}$  gedroogd. Men verkrijgt op deze wijze 30 g 1-broom-5-diethylaminopentanon-2 broomhydraat (olieachtig).

Het triethylammonium 2-pyridyldithiocarbamaat (smeltpunt  
35  $95^{\circ}\text{C}$ ) wordt bereid volgens de methode beschreven door E.B. KNOTT, J. Chem. Soc., 1644-9 (1956).

De onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op therapeutisch toepasbare farmaceutische preparaten, die ten minste een produkt met de algemene formule (1') (eventueel in de vorm van een  
40 niet-toxisch zout) tezamen met één of meer verenigbare <sup>en</sup> farmaceutisch

aanvaardbare verdunningsmiddelen of toevoegsels en eventueel met andere verenigbare en fysiologisch actieve verbindingen bevatten. Deze preparaten kunnen langs orale, parenterale of rectale weg worden toegepast.

- 5 Als preparaten voor orale toediening kan men tabletten, pillen, poeders, dragées of granules toepassen. In deze preparaten is het werkzame produkt volgens de uitvinding gemengd met één of meer inerte verdunningsmiddelen zoals saccharose, lactose of
- 10 amidon. Deze preparaten kunnen eveneens andere produkten bevatten dan de verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld een glijmiddel, zoals magnesiumstearaat.

- Als vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en
- 15 elixers worden toegepast, die inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals water of paraffine-olie. Deze preparaten kunnen eveneens andere produkten bevatten dan de verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld bevochtigingsmiddelen, zoetstoffen of aroma's.

De preparaten voor parenterale toediening kunnen steriele water bevattende of niet water bevattende oplossingen, suspensies of emulsies zijn. Als oplosmiddel of drager kan men propyleenglycol, polyethyleenglycol, plantaardige oliën, in het bijzonder  
5 olijfolie, of injecteerbare organische esters, zoals ethyloleaat toepassen. Deze preparaten kunnen eveneens toevoegsels, in het bijzonder bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen en dispergeermiddelen bevatten. De sterilisatie kan op verschillende wijzen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld met behulp van een bacteriologisch filter, het opnemen in het preparaat van steriliserende  
10 middelen of door verwarming. De preparaten kunnen eveneens bereid worden in de vorm van steriele preparaten, die opgelost kunnen worden op het tijdstip van toepassing in gesteriliseerd water of in elk ander steriel injecteerbaar milieu.

15 De preparaten voor rectale toediening zijn suppositoria, die behalve het werkzame produkt versnijdingsmiddelen kunnen bevatten zoals cacaoboter of suppo-cire.

In deze verschillende preparaten is het actieve produkt, wanneer het niet is opgelost, doelmatig in een fijn gemaakte vorm.

20 De preparaten volgens de uitvinding worden toegepast als anthelmintische preparaten.

Bij de diergeneeskunde kunnen de produkten volgens de uitvinding toegepast worden voor de behandeling van helmintiasen veroorzaakt door nematoden bij runderen, schaapachtigen, paardachtigen  
25 en geitachtigen bij doseringen tussen 5 en 50 mg/kg langs orale weg tijdens behandelingen van 1 tot 3 dagen, of tussen 2,5 en 25 mg/kg lichaamsgewicht van het dier bij langwerkende doseringen, alsmede voor de eliminatie van ingewandswormen bij het schaap en darmnematoden bij de hond.

30 In de menselijke geneeskunde kunnen de produkten volgens de uitvinding gebruikt worden voor de eliminatie van aaltjes, spoelwormen en kromme wormen bij doseringen tussen 5 en 50 mg/kg langs orale weg gedurende behandelingen van 1 tot 3 dagen.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen eveneens bijzonder  
35 doelmatig therapeutisch gebruikt worden voor de behandeling en het voorkomen van filariose bij de mens : cutanéó dermale filarioses (onchocercose, loase, dracunculose), lymfatische filariose (wuchereriose, brugiae).

Bij de therapie bij de mens hangen de doseringen af van het be-  
40 oogde effect en de duur van de behandeling; de doseringen liggen

in het algemeen tussen 10 en 50 mg/kg per dag langs orale weg en tussen 5 en 15 mg/kg per dag langs intramusculaire weg voor een volwassene tijdens behandelingen, die van 1 tot 30 dagen duren.

In het algemeen zal de medicus of de veearts de posologie  
5 bepalen, die hij het meest geschikt acht als functie van de leeftijd, het gewicht en alle andere factoren, die aan het te behandelen individu eigen zijn.

De volgende voorbeelden, die niet beperkend zijn, lichten preparaten volgens de uitvinding toe.

10 Voorbeeld A.

Men bereidt op de gebruikelijke wijze tabletten met een dosis van 25 mg met de volgende samenstelling :

|    |                                                                      |            |
|----|----------------------------------------------------------------------|------------|
|    | 2-(3.4-dihydroxyfenyl)-2-oxoëthyl 5-chloor-2-pyridyl-dithiocarbamaat | ... 25 mg  |
| 15 | tarwezetmeel                                                         | ... 125 mg |
|    | colloidaal siliciumdioxide                                           | ... 45 mg  |
|    | magnesiumstearaat                                                    | ... 5 mg   |

Voorbeeld B.

Men bereidt volgens de gebruikelijke techniek tabletten met  
20 een dosering van 25 mg met de volgende samenstelling :

|    |                                                                     |            |
|----|---------------------------------------------------------------------|------------|
|    | 4-hydroxy-4-(2-diethylaminoethyl)-3-(pyridyl-2)-thiazolidinethion-2 | ... 25 mg  |
|    | tarwezetmeel                                                        | ... 125 mg |
|    | colloidaal siliciumdioxide                                          | ... 45 mg  |
| 25 | magnesiumstearaat                                                   | ... 5 mg   |

Voorbeeld C

Men bereidt volgens de gebruikelijke methoden injecteerbare ampullen, die een 10-procents oplossing van het werkzame produkt bevatten en met de volgende samenstelling :

|    |                                                                     |             |
|----|---------------------------------------------------------------------|-------------|
| 30 | 4-hydroxy-4-(2-diethylaminoëthyl)-3-(pyridyl-2)-thiazolidinethion-2 | ... 0,25 mg |
|    | injecteerbare opgeloste stof                                        | ... 2,5 ml  |

# C O N C L U S I E S

1. 4-Hydroxythiazolidinethion-2 derivaat, g e k e n m e r k t door de algemene formule 1, waarin

5  $R_1$  een waterstof- of halogeenatoom voorstelt op de 4-, 5- of 6- plaats en

$R_2$  een alkylgroep met 2 tot 4 koolstofatomen, gesubstitueerd op een andere plaats dan de 1-plaats {met een amino-, alkylamino-, dialkylamino- (waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een verzadigde 5- of 6 ring kunnen vormen, die

10 eventueel een ander heteroatoom bevat gekozen uit een secundair of tertiair stikstofatoom, zuurstofatoom of zwavelatoom), carbamoyl-, alkylcarbamoyl-, dialkylcarbamoyl- (waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een 5- of 6 ring kunnen vormen, die eventueel een ander heteroatoom bevat gekozen uit een

15 secundair of tertiair stikstofatoom, zuurstofatoom of zwavelatoom) of cyaangroep } of een dialkyloxymethyl-, dialkylthiomethyl-, alkylsulfonylemethyl-, fenylthiomethyl-, 1-fenylcyclopropyl-, 1-methylcyclohexyl-, fenyl- (gesubstitueerd met een aminogroep op de 2- plaats of met twee identieke groepen / <sup>gekozen uit</sup> hydroxy, methyl of methoxy) of 1-naftylgroep of een heterocyclische groep <sup>gekozen uit</sup> ( / 1.3-dithiolanyl-2, 5.6-dihydro-1.4-dithiinyl-2, 3-thienyl of 2-, 3- of 4-pyridyl), of een alkanoyl- of benzoylgroep voorstelt.

20 met dien verstande, dat de alkyldelen of de alkanoylgroep, zoals hiervoor vermeld, recht of vertakt zijn, en dat tenzij anders vermeld zij 1 tot 4 koolstofatomen bevatten, en eventueel hun zouten,

25 wanneer  $R_2$  een gesubstitueerde alkylgroep {gesubstitueerd met een amino-, alkylamino-, dialkylamino- (waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een hiervoor vermelde heterocyclische ring kunnen vormen) of dialkylcarbamoylgroep, waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een verzadigde heterocyclische 5- of 6 ring vormen, die een ander secundair of tertiair stikstofatoom bevat} of 2-aminofenylgroep voorstelt.

30

2. 4-Hydroxythiazolidinethion-2 derivaat volgens conclusie 1, met h e t k e n m e r k, dat de overheersende vorm ervan in de gekristalliseerde toestand beantwoordt aan de algemene formule (1 A), waarin

35

a)  $R_1$  een waterstof- of halogeenatoom voorstelt op de 4-, 5- of 6- plaats en  $R_2$  een alkylgroep met 2 tot 4 koolstofatomen, gesubstitueerd volgens de hiervoor gegeven definitie, een dialkyloxymethyl-,

40

alkylsulfonylmethyl-, fenylthiomethyl-, fenyl- gesubstitueerd met twee methyl- of methoxygroepen, alkanoyl- of benzoylgroep voorstelt of

b)  $R_1$  een waterstofatoom en

5  $R_2$  een 2-aminofenyl-, 1.3-dithiolanyl-2-, 3-thienyl of 2- of 4-pyridylgroep voorstelt.

3. 4-Hydroxythiazolidinethion-2 derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de overheersende vorm ervan in de gekristalliseerde toestand beantwoordt aan de algemene formule  
10 (1B), waarin

a)  $R_1$  een waterstof- of halogeenatoom voorstelt op de 4-, 5- of 6-plaats en  $R_2$  een 1-fenylcyclopropyl-, 1-methylcyclohexyl-, dihydroxyfenyl-, 1-naftyl-, dialkylthiomethyl-, 5.6-dihydro-1.4-dithiinnyl-2 of 3-pyridylgroep voorstelt of wel

15 b)  $R_1$  een halogeenatoom op de 4-, 5- of 6-plaats en  $R_2$  een 2-aminofenyl-, 1.3-dithiolanyl-2-, 3-thienyl of 2- of 4-pyridylgroep voorstellen.

4. Werkwijze ter bereiding van thiazolidine-derivaten, met het kenmerk, dat men verbindingen met formule 1, waarin  
20 de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten, op een op zichzelf bekende wijze bereidt.

5. Werkwijze ter bereiding van thiazolidineverbindingen, met het kenmerk, dat men verbindingen met de algemene formule 1, waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde  
25 betekenissen bezitten bereidt, doordat men een verbinding met de algemene formule 2, waarin  $R_2$  de bij conclusies 1 vermelde betekenissen bezit en X een halogeenatoom voorstelt omzet met een dithiocarbamaat met de algemene formule 3, waarin  $R_1$  de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezit en de symbolen  $R_3$ , die gelijk of verschillend zijn, elk een alkylgroep met 1 tot 4 koolstofatomen voorstellen, vervolgens eventueel het verkregen produkt tot een additie-  
30 zout met een zuur omzet, wanneer  $R_2$  een alkylgroep {gesubstitueerd met een amino-, alkylamino-, dialkylamino- (waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden de hiervoor gedefinieerde heterocyclische ring kunnen vormen) of  
35 dialkylcarbamoylegroep, waarvan de alkyldelen met het stikstofatoom waaraan zij zijn gebonden een verzadigde heterocyclische 5- of 6-ring kunnen vormen, die een ander secundair of tertiair stikstofatoom bevat} of 2-aminofenylgroep, voorstelt.

40 6. Farmaceutisch preparaat, gekenmerkt door de

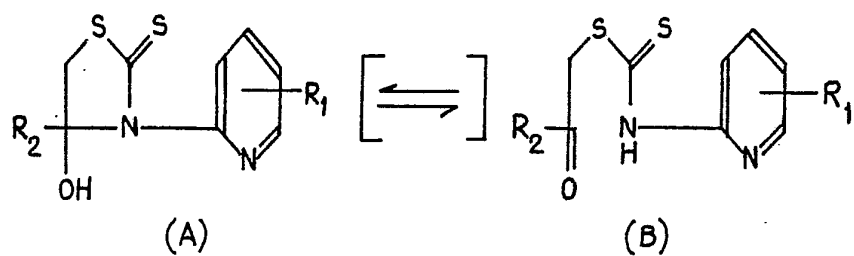
7907862

aanwezigheid van een of meer verbindingen met de algemene formule 1 in zuivere toestand of tezamen met een of meer verdunningsmidde-  
len of toevoegsels, die verenigbaar en farmaceutisch aanvaardbaar  
zijn.

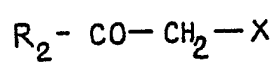
- 5        7. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat,  
m e t   h e t   k e n m e r k, dat men een of meer verbindingen  
met formule 1, waarin de symbolen de bij conclusie. 1 vermelde be-  
tekenissen bezitten, in een voor een dergelijke toepassing ge-  
schikte vorm brengt.

=====

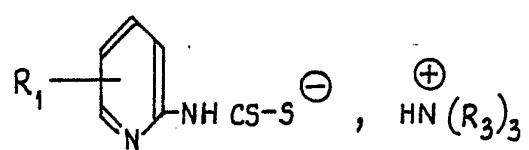
1.



2.



3.



4.

