



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGKNINGSSKRIFT 57942

C (45) Patentti myönnetty 10 11 1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ G 07 D 277/18, 279/06

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	3503/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	03.12.74
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	03.12.74
(41) Tullut julkaistuksi — Blivt offentlig	05.06.75
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.12.73

Unkari-Ungern(HU) GO-1255

(71) EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, 30, Kereszturi ut, Budapest X,
Unkari-Ungern(HU)

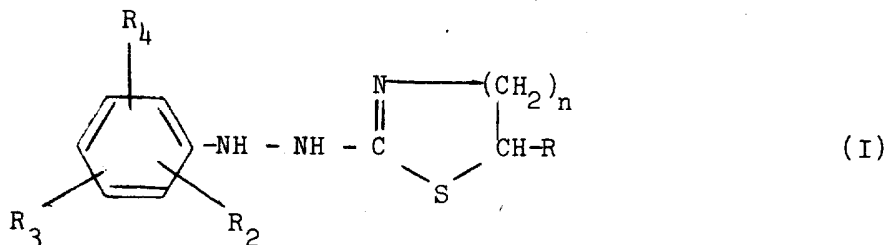
(72) Lajos Toldy, Budapest, István Tóth, Budapest, Béla Rezessy, Budapest,
József Borsi, Budapest, József Székely, Budapest, Ildikó Mankher née
Király, Budapest, István Polgári, Budapest, István Elekes, Budapest,
Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien hypnoottisina ja narkoosia vahvistavina aineina käytettä-
vien 2-fenyyli-hydratsiiniatsoliinien tai -tiatsiiniinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya 2-fenylhydrazinotiazoliner eller -tiazin-
er för användning såsom hypnotiska eller narkotiska medel

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään uusien hypnoottisina ja narkoosia vah-
vistavina aineina käytettävien 2-fenyylihydratsiiniatsoliinien tai -tiatsiiniinien
valmistamiseksi.

Keksinnön mukaan valmistetut 2-fenyylihydratsiiniatsoliinit tai -tiatsii-
nit vastaavat yleistä kaavaa:



jossa R on vetyatomi tai metyyliryhmä; n on 1 tai 2; ja R₂, R₃ ja R₄ ovat vety-
tai halogeeniatomeja tai nitro-, trifluorimetyyli- tai metyyliryhmiä, sillä ehdolla,
että kun n on 1, R on metyyliryhmä ja R₂ on vetyatomi tai metyyliryhmä, R₃ ja R₄
eivät voi olla vetyatomeja.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös ylläesitettyjen yhdisteiden happoadditio-suolat.

Kirjallisuudessa on kuvattu vain hyvin rajoitettu määrä vastaavan rakenteen omaavia yhdisteitä. C. Avenarius (Ber. 24, 269-270 [1890]) on kuvannut 2-orto- ja 2-para-tolyylihydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliinin. Esitetyn viitteen mukaan näitä yhdisteitä valmistettiin syklisoimalla hapolla sopivia 1-fenyyli-4-allyylitiosemi-karbatsideja. Kirjallisuudesta ei voida kuitenkaan löytää tietoja näiden yhdisteiden mahdollisista fysiologisista vaikutuksista.

US-patenttijulkaisu 3 164 605 kuvaa 2-aniliini-2-tiatsoliinin valmistusta 3-(N-fenyyli-tiokarbamoyyli)-2-oksatsolidinonista.

US-patenttijulkaisu 3 328 416 käsittelee 2,2-(disubstituoitu hydratsiini)-2-tiatsoliinin valmistusta antamalla substituotujen hydratsiinien reagoida 2-kloorietyyli-isotiosyanaatin kanssa. US-patenttijulkaisu 3 651 053 käsittelee 2-aniliini-tiatsiinia ja 2-aniliini-tiatsoliinia, jolla on hermosärkyä lieventäviä ja lihasjännitystä laukaisevia ominaisuuksia.

Trav. Soc. Pharm. Montpellier 20 (1960) 245-248 (CA 56 (1962) 13 510i) käsittelee 2-bentsamido-tiatsoliinin ja 2-bentsyyliamino-tiatsoliinin paikallispuudutusvaikutusta.

Julkiseksi tullut ranskalainen patenttihakemus 2 039 748 (CA 75, 112867t) käsittelee mm. 2-hydratsiini-tiatsiinia. Tätä tunnettua yhdistettä voidaan käyttää narkoottisena aineena kuljetettaessa kaloja ja muita vesieläimiä.

Näiden tunnettujen yhdisteiden kemiallinen rakenne eroaa keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen uusien yhdisteiden rakenteesta. Sitä paitsi näillä tunnetuilla yhdisteillä ei ole hypnoottista tai narkoosia vahvistavaa vaikutusta. Tästä johtuen keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden erinomaiset farmakologiset ominaisuudet ovat yllätyksellisiä alan asiantuntijalle.

Nyt on havaittu, että yleisen kaavan (I) mukaisilla uusilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla on arvokkaita biologisia ominaisuuksia ja että niitä voidaan käyttää pääasiallisesti hypnoottisina aineina.

Osa yleisen kaavan (I) mukaisista yhdisteistä aiheuttaa suoneen annettaessa annoksesta riippuvan nukutusvaikutuksen useilla eläinlajeilla, jonka kestoa ja syvyyttä voidaan säätää suhteellisen laajoissa rajoissa. Näiden keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden huomattava etu nykyisin intravenöösisti käytettäviin nukutuslääkkeisiin verrattuna on, että ennen leikkausnarkoosia esiintyy vain vähäistä prenarkoottista jännitystä ja että narkoosin jälkeinen neurologinen lama kestää paljon lyhyemmän ajan kuin tunnetuilla intravenöösisti annetuilla hypnoottisilla aineilla. Keksinnön mukaisten yhdisteiden narkoosialue on myös edullinen, mistä aiheutuu alhainen hengitys- ja kardiotoksisuus. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää hoidossa ensisijaisesti intravenöösisti annettavina hypnoottisina aineina injektoitavien valmisteiden muodossa lyhyen kirurgisen anestesian aikaansaa-

miseksi.

Osalla keksinnön mukaan valmistetuista yhdisteistä on hypnoottinen ja narkoosia vahvistava vaikutus, joka ilmenee selvästi eri eläinlajeilla annettaessa lääke suun kautta. Kuten elektroencefalografiset kokeet ovat osoittaneet, nämä yhdisteet inhiboivat stemaalisen heräämisjärjestelmän (formatio reticularis) aktiivisuutta, ja toisin kuin barbituraatit, eivät aiheuta muutoksia spasmipotentiaalisissa. Koe-eläimet voidaan herättää ulkoisella ärsykkeellä nukutuksen aikana, koska näiden yhdisteiden aiheuttama hypnoottinen aktiivisuus monissa suhteissa muistuttaa fysiologista unta. Näiden yhdisteiden myrkyllisyys on alhainen, niiden imeytymiskyky on hyvä, niiden hypnoottinen aktiivisuus kehittyy nopeasti eikä vähene pitkäsäkään hoitokäsittelyssä, ja siten niihin ei liity juuri lainkaan tottumistaipumusta. Suotuisten ominaisuuksiensa ansiosta näitä yhdisteitä voidaan käyttää hoidossa suun kautta annettavina hypnoottisina aineita, pääasiassa neuropaattisen unettomuuden symptomaattiseen hoitoon. Näitä yhdisteitä voidaan annostella esimerkiksi tablettien tai kapselien muodossa edullisesti 0,1-2,0 g:n päivittäisenä annoksena. Todellinen annos riippuu hoidettavan potilaan iästä, patologisista oloista ja yksilöllisestä herkkydestä.

Taulukoissa 1-3 esitetään keksinnön mukaisesti valmistetuilla uusilla yhdisteillä suoritettujen farmakologisten kokeiden tulokset. Näissä taulukoissa annetaan erilaisten yhdisteiden akuutit myrkyllisyydet, hypnoottiset aktiivisuudet ja narkoosia vahvistavat vaikutukset. Farmakologisissa kokeissa käytettyjä menetelmiä kuvataan seuraavissa viitteissä:

Litchfield and Wilcoxon: J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99 (1948);

Borsi: Arch. Int. Pharmacodyn, 126, 426 (1969);

Dement and Kleitman: EEG Clin. Neurophysiol. 9, 673, (1957);

Faulconer and Bickford: Electroencephalography in Anesthesiology (Ch. Thomas Publ., Springfield, III, 1960).

Taulukko I

Akuutti myrkyllisyys hiirillä ja rotilla eri annostustavoilla

Yhdiste	Myrkyllisyys, LD ₅₀ (mg/kg)		Hiiret		Rotat	
	i.v.	i.p.	i.v.	i.p.	i.v.	i.p.
2-(2,6-dikloorifenyyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini-hydrokloridi	46,0	221	850	63	190	470
2-(2,6-dimetyylifenyyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi	42,5	144	410	45	110	600
2-(2,6-dikloorifenyyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi	76,0	281	1020	120	300	950
2-metyyliamino-2-(2-kloorifenyyli)-sykloheksanoni (ketamiini) (vertailuaine)	48,0	315	680	64	190	398

Taulukko 2

Hypnoottinen aktiivisuus hiirillä ja rotilla annettaessa lääke suoneen

Yhdiste	Hiiret		Rotat		Narkoosin laajuus xxx)	i.v. TD min	i.v. TD min	Narkoosin laajuus xxx)	i.v. TD min	Narkoosin laajuus
	ND ^{x)} min	i.v. TD ^{xx)} min	ND min	i.v.TD min						
2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydratsiini- 5-metyyli-2-tiatsoliini-hydrokloridi	20	40	20	55	2,0					2,75
2-(2,6-dimetyylifenyyl)-hydratsiini -2-tiatsoliini-hydrokloridi	25	35	30	40	1,4					1,33
2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydratsiini 2-tiatsoliini-hydrokloridi	40	60	40	100	1,5					2,5
2-metyyliamino-2-(2-kloorifenyyl)- sykloheksanoni (ketamiini) (vertailuaine)	25	40	25	55	1,6					2,2

Huomautukset:

- x) ND_{min} = annos, joka aikaansaa yli 3 minuuttia kestävä nukuusajan
 xx) TD_{min} = annos, joka aiheuttaa menehtymisen 10 %:lle eläimistä
 xxx) Narkoosin laajuus = TD_{min}/ND_{min}

Taulukko 3

Nukutusajan piteneminen (%) annettaessa rotille 50 mg/kg i.v.-annos heksobartitaalinatriumia, sekä tutkittavaa ainetta.

Yhdiste	Annos (mg/kg)		
	10,0 (i.p.)	20,0 (i.p.)	40,0 (i.p.) 50 (p.o.)
2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydraattisiini-5-metyyli-2-tiatsoliinihydrokloridi	+25	+74	+317 +49
2-(2,6-dimetyylifenyyl)-hydraattisiini-2-tiatsoliinihydrokloridi	+62	+141	+306 +387
2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydraattisiini-2-tiatsoliinihydrokloridi	+39	+80	+265 +194
2-metyyliamino-2-(2-kloorifenyyl)-sykloheksanoni (ketamiini) (vertailuaine)	+9	+17	+125 +59

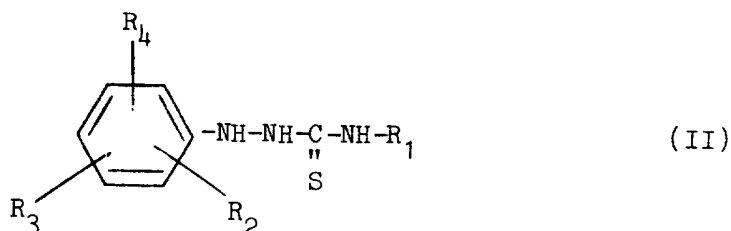
Edelläesitetyistä taulukoista ilmenee, että esitetyistä yhdisteistä 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliinihydrokloridia voidaan käyttää ensisijaisesti suoneen annettavana mukutuslääkkeenä, kun taas 2-(2,6-dimetyyli-fenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliinihydrokloridia voidaan käyttää suun kautta annettavana hypnoottisena aineena suotuisin imeytyvyysominaisuuksin.

Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia yhdisteitä voidaan käyttää hyvin edullisesti hoidossa niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, ei-myrkyllisten happo-additiosuolojen muodossa. Suoloista mainittakoon esim. hydrokloridit, fumaraatit ja tartraatit.

Uudet yhdisteet voidaan käsitellä farmaseuttisiksi valmisteiksi, esim. tableteiksi, päällystetyiksi tableteiksi, pillereiksi, kapsleiksi, siirapeiksi, eliksiireiksi tai injektoitaviksi valmisteiksi tunnetuilla tavoilla sekoittamalla ne tavallisiin farmaseuttisiin kantaja-aineisiin, laimentimina ja/tai lisäaineisiin. Tarvittaessa farmaseuttiset valmisteet voidaan steriloida.

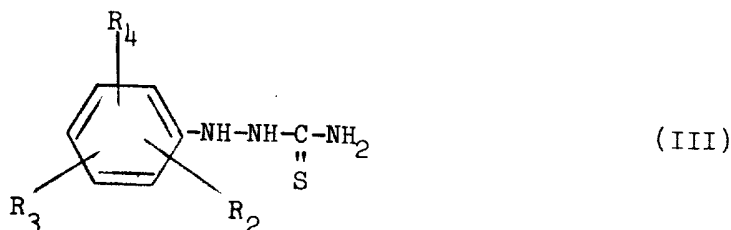
Kaavan (I) omaavia uusia yhdisteitä voidaan valmistaa keksinnön mukaan seuraavasti:

a) Yleisen kaavan (II) mukainen

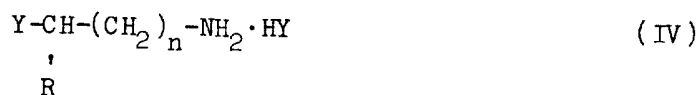


tiokarbatsidi, jossa R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_1 on 2-hydroksietyyli-, 2-hydroksipropyli-, 3-hydroksipropyli- tai allyyliryhmä, saatetaan syklisoitumaan mahdollisesti vahvan hapon läsnäollessa, tai

b) yleisen kaavan (III) mukainen



tiosemikarbatsidi, jossa R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (IV) mukaisen



yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja Y on

halogeeniatomi.

Haluttaessa voidaan mikä tahansa kaavan (I) mukaisista vapaista emäksistä muuttaa niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi, tai tarvittaessa voidaan niiden happoadditiosuoloista vapauttaa emäksiä.

Menetelmävaihtoehdon a) erityisen edullisen suoritusmuodon mukaan yleisen kaavan (II) mukaista tiosemikarbatsidia keitetään mineraalihapon vesiliuoksessa. Mineraalihappona voidaan käyttää ensisijaisesti kloorivetyhappoa, mutta yhtä hyvin voidaan käyttää muitakin happoja. Happo voidaan lisätä myös vesi-alkoholiliuoksena. Tarvittaessa reaktioseos väkevöidään, ja lopputuote eristetään saattamalla seos sellaisenaan tai väkevöitynä emäksiseksi. Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet erottuvat joko kiteisinä kiinteinä aineina tai öljymäisinä aineina. Jälkimmäisessä tapauksessa tuotteet voidaan eristää uuttamalla ja mahdollisesti puhdistaa kiteyttämällä.

Keksinnön menetelmävaihtoehto b) suoritetaan edullisesti saattamalla yleisen kaavan (III) mukaiset semikarbatsidit reagoimaan yleisen kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden kanssa dimetyyliformamidissa vesihauteessa, noin 100°C:n lämpötilassa. Reaktioseos väkevöidään tarvittaessa, ja seos saatetaan sellaisenaan tai väkevöitynä emäksiseksi tuotteen eristämiseksi.

Yleisen kaavan (II) mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Valmistusmenetelmä riippuu ryhmän R_1 luonteesta. Valmistettaessa esimerkiksi sellaista yleisen kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R_1 on allyyli-ryhmä, saatetaan sopiva aryylihydratsiini reagoimaan allyyli-isotiosyanaatin kanssa (kts. Beilstein'in Handbuch 4th ed., Vol. XV, s. 295; Verlag Springer, Berlin, 1932).

Sellaisia yleisen kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on hydroksi-alkyyli-ryhmä, voidaan valmistaa saattamalla sopiva tiokarbatsyylikloridi tai metyyli-ditiokarbatsaatti (valmistettu sopivasta aryylihydratsidista) reagoimaan aminoalkoholin kanssa.

Yleisen kaavan (II) mukaisia lähtöaineina käytettyjä tiosemikarbatsideja voidaan myös valmistaa saattamalla vastaavien aryylihydratsiinien suolat reagoimaan rodanidien kanssa (Liebig's Annalen der Chem. 212, 324 [1882]). Yleisen kaavan (IV) mukaisia haloalkyyliamiineja voidaan myös valmistaa tunnetuilla menetelmillä (Org. Synth. Coll. Vol. II, s. 91).

Keksintöä valaistaan yksityiskohtaisesti seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

2-(2,6-dikloorifenyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliinihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 44 g 1-(2,6-dikloorifenyli)-4-allyylitiosemikarbatsidia, 270 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 800 ml etanolia, keitetään 2 tunnin ajan. Liuos väkevöidään tyhjässä 300 ml:n tilavuuteen, väkevöity liuos jäädytetään, laimennetaan 200 ml:lla jäävettä ja tehdään emäksiseksi väkevällä ammoniakilla.

Tällöin erottuu siirappimainen aines, joka vähitellen kiinteytyy. Aine liuotetaan kloroformiin, kloroformiliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla, ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä. Saadaan 39 g raakaa 2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliinia; sp. 105-107°C. Tuote sulaa 114-116°C:n lämpötilassa kun se on ensin käsitelty asetonilla.

Saatu raaka emäs liuotetaan 370 ml:aan bentseeniä, liuokseen lisätään kloorivetyhappo/etanoli-liuosta jäädyttäen. Saadaan 35 g raakaa hydrokloridia; sp. 242-243°C. Uudelleenkitetyttynä kymmenkertaisesta määrästä etanolin ja eetterin (1:1) seosta hydrokloridi sulaa 243-244°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{11}N_3SCl_2 \cdot HCl$:lle (312,35):

C 38,47 %, H 3,84 %, N 13,45 %, S 10,24 %, Cl 34,05 %

Löydetty:

C 38,62 %, H 4,01 %, N 13,39 %, S 10,33 %, Cl 34,14 %

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat suolat:

2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini-fumaraatti;
sp. 180-181°C (uudelleenkitetytty etanolista).

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{11}N_3SCl_2 \cdot C_4H_4O_4$:lle (391,90):

C 42,87 %, H 3,82 %, N 10,72 %, S 8,16 %, Cl 18,09 %

Löydetty:

C 43,03 %, H 3,95 %, N 10,52 %, S 8,40 %, Cl 18,72 %

2-(2,6-dikloorifenyyl)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini-tartraatti;
sp. 135-137°C (uudelleenkitetytty etanolista).

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{11}N_3SCl_2 \cdot C_4H_6O_6$:lle (425,90):

C 39,44 %, H 3,99 %, N 9,86 %, S 7,51 %, Cl 16,65 %

Löydetty:

C 39,37 %, H 4,05 %, N 9,84 %, S 7,61 %, Cl 16,70 %.

Lähtöaine, 1-(2,6-dikloorifenyyl)-4-allyylitiosemikarbatsidi valmistetaan seuraavasti:

74,4 g 2,6-dikloorifenyylhydratsiinia liuotetaan 500 ml:aan kloroformia, ja liuosta sekoittaen ja jäädyttäen siihen lisätään 0,5 tunnin aikana pienissä erissä liuos, joka sisältää 43,5 g allyyli-isotiosyanaattia 200 ml:ssa kloroformia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa useita tunteja ja keitetään sitten 30 minuttin ajan. Seos jäädytetään jäävedellä, ja erottunut tuote suodatetaan. Saadaan 88,8 g raakaa 1-(2,6-dikloorifenyyl)-4-allyylitiosemikarbatsidia; sp. 175-176°C. Uudelleenkitetyttynä vedettömästä etanolista tuote sulaa 178-180°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 2

2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Seosta, joka sisältää 7,2 g 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidia, 7,5 g 2-aminoetylibromidi-hydrobromidia ja 60 ml dimetyyliformamidia, sekoitetaan 6,5 tunnin ajan höyryhauteella (100°C). Liuotin haihdutetaan tyhjöissä, jäännökseen lisätään 50 ml vettä, ja vesiseos tehdään emäksiseksi ammoniakkin vesiliuoksella seosta samalla jäädyttäen. Erottunut emäs liuotetaan kloroformiin, kloroformiliuos kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä. Saatu 4,6 g 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliinia liuotetaan 25 ml:aan bentseeniä, hydrokloridi saostetaan jäädyttäen kloorivetyhapon etanoliliuoksella. Saadaan 4,8 g 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridia; sp. 241-242°C (hajoten). Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:1) tuote sulaa hajoten 242-243°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_9H_9N_3SCl_2 \cdot HCl$:lle (298,35)

C 36,19 %, H 3,36 %, N 14,07 %, S 10,73 %, Cl 35,65 %

Löydetty:

C 36,42 %, H 3,61 %, N 14,17 %, S 10,71 %, Cl 35,28 %

Toimimalla yllä kuvatulla tavalla, mutta käyttämällä reagenssina 2-aminoisopropylibromidi-hydrokloridia, voidaan valmistaa 2-(substituoitu fenyyli)-hydratsiini-5-metyyli-tiatsoliinijohdannaisia, kuten 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini, sp. 114-116°C, saanto 60 %; hydrokloridi, sp. 243-244°C; fumarraatti, sp. 180-181°C; tartraatti, sp. 135-137°C.

Lähtöaine, 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidi, valmistetaan seuraavasti:

Seosta, joka sisältää 21,4 g 2,6-dikloorifenylylihydratsiini-hydrokloridia, 7,7 g ammoniumrodanidia ja 260 ml absoluuttista etanolia, sekoitetaan ja refluksoidaan 6 tunnin ajan, ja seos jäädytetään sitten huoneen lämpötilaan. Erottunut tuote suodatetaan, siihen lisätään 150 ml vettä ja seosta keitetään. Saadaan 18 g 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidia; sp. 222-223°C.

Esimerkki 3

2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Seosta, joka sisältää 2 g 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(2-hydroksietyyli)-tiosemikarbatsidia, 12 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 36 ml etanolia, keitetään 2,5 tunnin ajan. Etanoli haihdutetaan tyhjöissä, jäännös jäädytetään, laimennetaan 20 ml:lla jäävettä ja tehdään emäksiseksi väkevällä ammoniakilla. Erottunut siirappimainen tuote liuotetaan kloroformiin, kloroformiliuos kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä. Saatu 1,8 g raakaa 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliinia liuotetaan 15 ml:aan bentseeniä, ja hydrokloridi saostetaan kloorivetyhapon etanoliliuoksella jäädyttäen. Saadaan 0,6 g 2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliinihydrokloridia; sp. 241-242°C (hajoten). Uudelleenkiteytettynä

etanolin ja eetterin seoksesta (1:1) tuote sulaa 242-243°C:n lämpötilassa hajoten.

Saadun tuotteen rakenne ja fysikaaliset ominaisuudet ovat samat kuin esi-
merkin 2 mukaan valmistetun tuotteen.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

a) 2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsiinihapon metyyliesteri

6,3 g rikkihiiltä lisätään sekoittaen pienissä erissä 10 minuutin aikana seokseen, joka sisältää 11 g 2,6-dikloorifenyylhydratsiinia ja 120 ml etanolia, huoneen lämpötilassa. 2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsiinihappo erottuu jo reagenssia lisättäessä. Seokseen lisätään liuos, joka sisältää 3,7 g kaliumhydroksidia 8 ml:ssa vettä, 5 minuutin aikana seosta sekoittaen huoneen lämpötilassa, tämän jälkeen seosta sekoitetaan 40°C:n lämpötilassa 2 tunnin ajan. Tällöin muodostunut 2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsaatti liukenee uudelleen. Tämän jälkeen seokseen lisätään 10 minuutin aikana 8,8 g metyylijodidia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Erottunut tuote suodatetaan ja pestään kahdesti 20 ml:lla vettä. Saadaan 14,1 g metyyli-2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsaattia; sp. 140-142°C.

Haluttaessa voidaan kalium-2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsaatti (sp. 164-166°C) erottaa reaktioseoksesta laimentamalla seos 150 ml:lla eetteriä ennen metyylijodidin lisäämistä.

b) 1-(2,6-dikloorifenyyl)-4-(2-hydroksietyyli)-tiosemikarbatsidi

Seosta, joka sisältää 4,3 g metyyli-2,6-dikloorifenyyliditiokarbatsaattia, 10 ml 2-aminoetanolia ja 60 ml:n etanolia, keitetään palautusjäähdyttäen 5,5 tunnin ajan. Liuos jäähdetään ja kaadetaan 200 ml:aan vettä. Tällöin erottuu siirappimainen aine, joka vähitellen kiinteytyy. Saatu 1-(2,6-dikloorifenyyl)-4-(2-hydroksietyyli)-tiosemikarbatsidi suodatetaan, pestään kahdesti 20 ml:lla ja trituroidaan 10 ml:lla etanolia. Saadaan 2,3 g tuotetta; sp. 195-196°C.

Esimerkki 4

2-(4-nitrofenyyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiasoliini

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 1-(2,6-dikloorifenyyl)-4-allylikarbatsidi korvataan 1-(4-nitrofenyyli)-4-allylitiosemikarbatsidilla. Saatu tuote sulaa 128-130°C:n lämpötilassa (uudelleenkiteytetty etanolin ja petrolieetterin seoksesta (1:1)).

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{12}N_4O_2S$:lle (252):

C 47,62 %, H 4,75 %, N 22,23 %, S 12,69 %

Löydetty:

C 47,75 %, H 4,81 %, N 22,08 %, S 12,75 %.

Lähtöaine, 1-(4-nitrofenyyli)-4-allylitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylhydratsiini korvataan 4-nitrofenyylihydratsiinilla. Saatua tuotetta keitetään etanolissa; saatu aine sulaa 192-193°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 5

2-(2,6-dimetyylifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidi korvataan 2,6-dimetyylifenyylitiosemikarbatsidilla. Saatu tuote sulaa 234-236°C:n lämpötilassa hajoten (uudelleenkiteytetty etanolin ja eetterin seoksesta (1:1)).

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{16}N_3SCl_{11}$ e (257,45):

C 51,27 %, H 6,22 %, N 16,32 %, S 12,43 %, Cl 13,77 %

Löydetty:

C 51,26 %, H 6,11 %, N 16,15 %, S 12,31 %, Cl 13,68 %

Lähtöaine, 2,6-dimetyylifenyylitiosemikarbatsidi valmistetaan esimerkissä 2 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylhydratsiini-hydrokloridi korvataan 2,6 dimetyylifenyylhydratsiini-hydrokloridilla. Saatu tuote sulaa 186-188°C:n lämpötilassa (trituroitu etanolilla).

Esimerkki 6

2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(2-hydroksietyyli)-tiosemikarbatsidi korvataan 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(2-hydroksipropyli)-tiosemikarbatsidilla. Saatu tuote sulaa 242-243°C:n lämpötilassa (kiteytetty etanolin ja eetterin seoksesta (1:1)). Sen rakenne ja fysikaaliset ominaisuudet ovat samat kuin esimerkin 1 mukaan valmistetun tuotteen.

Lähtöaine, 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(2-hydroksipropyli)-tiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2-aminoetanolin korvataan 1-amino-2-hydroksipropaanilla. Uudelleenkiteytettynä etanolista tuote sulaa 178-180°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 7

2-(2,6-dikloorifenylyli)-hydratsiini-4H-5,6-dihydro-1,3-tiatsiinihydrokloridi

Esimerkissä 3 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(2-hydroksietyyli)-tiosemikarbatsidi korvataan 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(3-hydroksipropyli)-tiosemikarbatsidilla. Otsikon mukainen yhdiste sulaa 229-230°C:n lämpötilassa (uudelleenkiteytetty etanolin ja eetterin seoksesta (1:1)). Petrolieetterillä käsiteltynä vapaa emäs sulaa 114-115°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{11}N_3SCl_2 \cdot HCl$:lle (312,35):

C 38,47 %, H 3,84 %, N 13,45 %, S 10,24 %, Cl 34,05 %

Löydetty:

C 38,58 %, H 4,00 %, N 13,27 %, S 10,41 %, Cl 34,23 %

Lähtöaine, 1-(2,6-dikloorifenylyli)-4-(3-hydroksipropylyli)-tiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2-aminoetanoli korvataan 3-aminopropanolilla. Uudelleenkiteytettynä etanolista saatu tuote sulaa 189-190°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 8

2-(2,4,6-trimetyylifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidi korvataan 2,4,6-trimetyylifenyylitiosemikarbatsidilla. Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:1) saatu tuote sulaa 222-224°C:n lämpötilassa hajoten.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{17}N_3S \cdot HCl$:lle (271,45):

C 53,05 %, H 6,63 %, N 15,47 %, S 11,79 %, Cl 13,06 %

Löydetty:

C 52,96 %, H 6,37 %, N 15,53 %, S 11,97 %, Cl 12,94 %

Lähtöaine, 2,4,6-trimetyylifenyylitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 2 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylhydratsiini-hydrokloridi korvataan 2,4,6-trimetyylifenyylhydratsiini-hydrokloridilla ja seosta keitetään 12 tunnin ajan. Saatu tuote sulaa 207-209°C:n lämpötilassa hajoten.

Esimerkki 9

2-(3-trifluorimetyylifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidi korvataan 3-trifluorimetyylifenyylitiosemikarbatsidilla. Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:1) saatu tuote sulaa 203-204°C:n lämpötilassa hajoten.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{10}N_3SF_3 \cdot HCl$:lle (297,45):

C 40,34 %, H 3,69 %, N 14,12 %, S 10,76 %, Cl 11,91 %, F 19,16 %

Löydetty:

C 40,56 %, H 3,89 %, N 13,96 %, S 10,68 %, Cl 11,79 %, F 18,99 %

Lähtöaine, 3-trifluorimetyylifenyylitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 2 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylhydratsiini-hydrokloridi korvataan 3-trifluorimetyylifenyylhydratsiini-hydrokloridilla, ja seosta keitetään 12 tunnin ajan. Saatu tuote sulaa 199-200°C:n lämpötilassa hajoten.

Esimerkki 10

2-(2,3-dimetyylifenylyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylitiosemikarbatsidi korvataan 2,3-dimetyylifenyylitiosemikarbatsidilla.

Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:3) saatu tuote sulaa 225-227°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{15}N_3S \cdot HCl$:lle (257,81):

C 51,30 %, H 6,24 %, N 16,30 %, S 12,40 %, Cl 13,75 %

Löydetty:

C 51,48 %, H 6,36 %, N 16,24 %, S 12,44 %, Cl 13,68 %

Lähtöaine, 2,3-dimetyylifenyyliitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 8 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,4,6-trimetyylifenyylihydratsiini-hydrokloridi korvataan 2,3-dimetyylifenyylihydratsiini-hydrokloridilla. Saatu tuote hajoaa 168-170°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 11

2-(2,5-dimetyylifenyyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyyliitiosemikarbatsidi korvataan 2,5-dimetyylifenyyliitiosemikarbatsidilla ja kloroformiliuoksen haihduttamisen jälkeen saatu jäännös liuotetaan 200 ml:aan bentseenin ja eetterin seosta (1:6); saatu tuote hajoaa 222-224°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{15}N_3S \cdot HCl$:lle (257,81):

C 51,30 %, H 6,24 %, N 16,30 %, S 12,40 %, Cl 13,75 %

Löydetty:

C 51,31 %, H 6,29 %, N 16,38 %, S 12,32 %, Cl 13,70 %

Lähtöaine, 2,5-dimetyylifenyyliitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 8 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,4,6-trimetyylifenyylihydratsiini-hydrokloridi korvataan 2,5-dimetyylifenyylihydratsiini-hydrokloridilla. Saatu tuote hajoaa 205-207°C:n lämpötilassa.

Esimerkki 12

2-(2-metyyli-6-kloorifenyyli)-hydratsiini-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyyliitiosemikarbatsidi korvataan 2-metyyli-6-kloorifenyyliitiosemikarbatsidilla. Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:4) saatu tuote hajoaa 245-247°C:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{12}N_3S \cdot Cl \cdot HCl$:lle (278,22):

C 43,15 %, H 4,72 %, N 15,11 %, S 11,53 %, Cl 25,50 %

Löydetty:

C 43,13 %, H 4,90 %, N 15,06 %, S 11,45 %, Cl 25,37 %.

Lähtöaine, 2-metyyli-6-kloorifenyyli-tiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 8 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,4,6-trimetyylifenyylihydratsiini-hydrokloridi korvataan 2-metyyli-6-kloorifenyylihydratsiini-hydrokloridilla. Saatu tuote hajoaa 211^oC:n lämpötilassa.

Esimerkki 13

2-(2,4-dikloorifenyyli)-hydratsiini-5-metyyli-2-tiatsoliini-hydrokloridi

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistetaan sillä erolla, että 1-(2,6-dikloorifenyyli)-4-allyylisemikarbatsidi korvataan 1-(2,4-dikloorifenyyli)-4-allyylitiosemikarbatsidilla. Uudelleenkiteytettynä etanolin ja eetterin seoksesta (1:1) saatu tuote hajoaa 221-223^oC:n lämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{11}N_3SCl_2 \cdot HCl:11e$ (312,68):

C 38,45 %, H 3,86 %, N 13,42 %, S 10,24 %, Cl 34,05 %

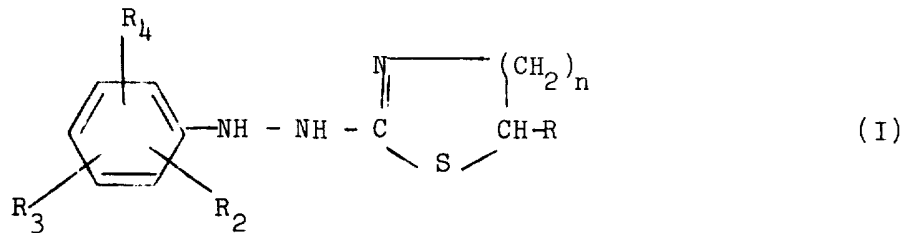
Löydetty:

C 38,60 %, H 3,99 %, N 13,23 %, S 10,18 %, Cl 33,96 %

Lähtöaine, 1-(2,4-dikloorifenyyli)-4-allyylitiosemikarbatsidi, valmistetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla (katso lähtöaineen valmistus) sillä erolla, että 2,6-dikloorifenyylihydratsiini korvataan 2,4-dikloorifenyylihydratsiinilla. Saatu tuote sulaa 142^oC:n lämpötilassa.

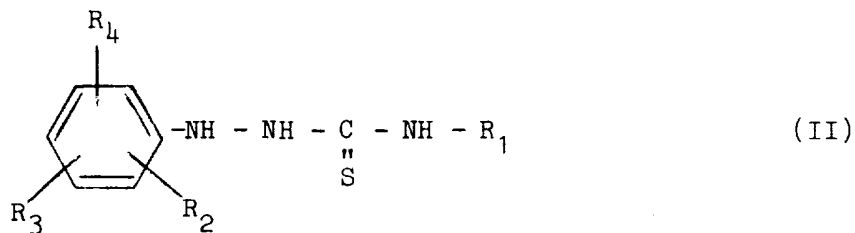
Patenttivaatimus:

Menetelmä hypnoottisena ja narkoosia vahvistavana aineena käytettävän yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi,



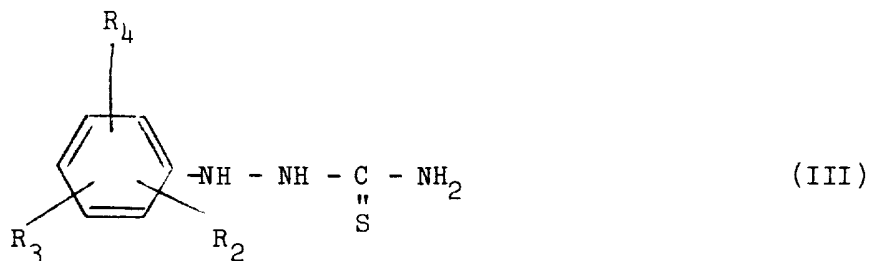
jossa kaavassa R on vetyatomi tai metyyliryhmä, n on 1 tai 2, ja R₂, R₃ ja R₄ ovat vety- tai halogeeniatomeja, nitro-, trifluorimetyyli- tai metyyliryhmiä, sillä ehdolla, että kun n on 1, R on metyyliryhmä ja R₂ on vetyatomi tai metyyliryhmä, R₃ ja R₄ eivät voi olla vetyatomeja, t u n n e t t u siitä, että

a) yleisen kaavan (II) mukainen

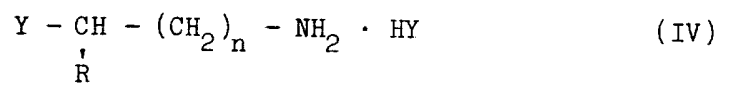


tiosemikarbatsidi, jossa R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin edellä, ja R₁ on 2-hydroksietyyli-, 2-hydroksipropyli-, 3-hydroksipropyli- tai allyyliryhmä, sykli- soidaan mahdollisesti vahvan hapon läsnäollessa, tai

b) yleisen kaavan (III) mukainen



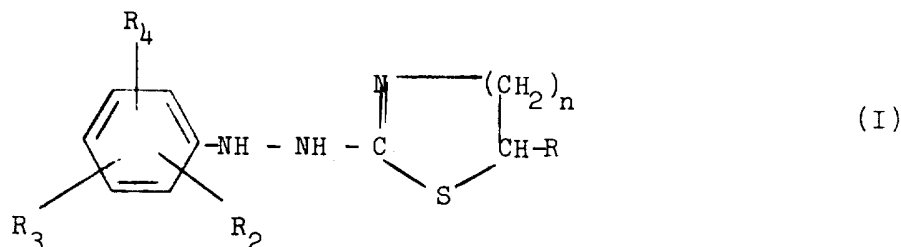
semikarbatsidi, jossa R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan kuumentuen reagoimaan yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa kaavassa R ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja Y on halogeeniatomi; ja haluttaessa muutetaan yleisen kaavan (I) mukainen emäs sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolaksi, tai yleisen kaavan (I) mukainen emäs vapautetaan suolastaan.

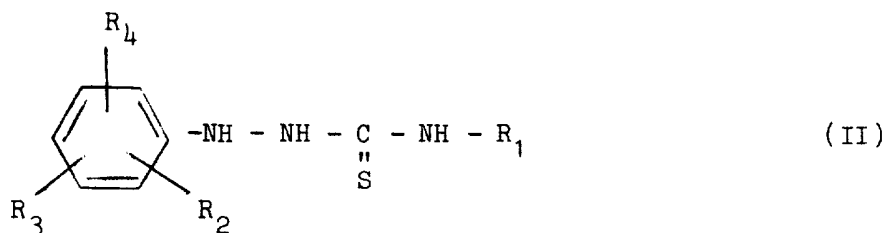
Patentkrav:

Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln (I) för användning som ett hypnotiskt och narkos-potentierande medel



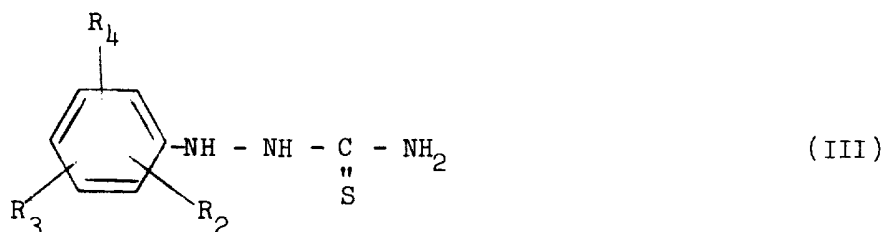
vari R står för en väteatom eller metylgrupp, n är 1 eller 2, och R_2 , R_3 och R_4 var och en betecknar en väte- eller halogenatom, en nitro-, trifluormetyl- eller metylgrupp, under förutsättning att ifall n är 1, R står för en metylgrupp och R_2 är en väteatom eller metylgrupp, kan R_3 och R_4 inte beteckna väteatomer, eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en tiosemikarbazid med den allmänna formeln (II)

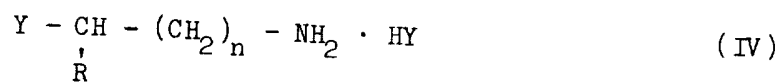


vari R_2 , R_3 och R_4 var och en har samma betydelse som ovan och R_1 står för en 2-hydroxietyl-, 2-hydroxietyl-, 2-hydroxietyl-, 3-hydroxietyl-, eller allylgrupp, ringslutes eventuellt i närvaro av en stark syra, eller

b) en tiosemikarbazid med den allmänna formeln (III)



vari R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, omsättes under uppvärmning med en förening med den allmänna formeln



vari R och n har ovan angivna betydelse, och Y står för halogen, och, ifall önskvärt, en fri bas med den allmänna formeln (I) omvandlas i sitt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt, eller en bas med den allmänna formeln (I) frigörs från sitt salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 328 416, 3 651 053, 3 164 605.
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: CA 56 (1962) 13510i. CA 75 (1971) 112867t.