

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771199 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771199

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.04.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.04.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.10.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

15.04.1976 US 677106

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffman-La Roche Co Ag, Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cohen, Michael Robert, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Kierstead, Richard Wightman, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Tilley, Jefferson Wright, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

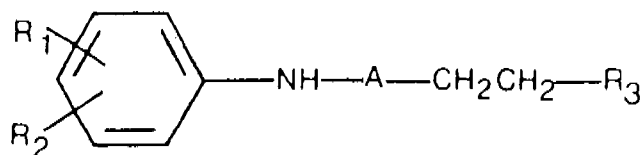
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tiovitrsa-ainejohdannaiset

Tiokarbamidderivat

Tiovirtsa-ainejohdannaiset - Tiokarbamidderivat

Esillä olevan keksinnön yhteydessä todettiin, että tiovirtsa-ainejohdannaisilla, joilla on yleinen kaava



jossa A on ryhmä $\overset{\text{X}}{\text{C}}\text{-NH-}$ tai $\overset{\text{SR}}{\text{C}}\text{=N-}$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R_1 ja R_2 ovat kulloinkin vety, halogeeni tai alempi alkyyli ja R_3 on amino tai piperidino, ja niiden farmaseuttisesti käytettävillä happoadditiosuoloilla on antihypertensiivinen vaikutus.

Esillä olevan keksinnön yksi näkökohta koskee senmukaisesti farmaseuttisia valmisteita, joilla on antihypertensiivinen vaikutus, ja jotka sisältävät vaikuttavana aineena kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

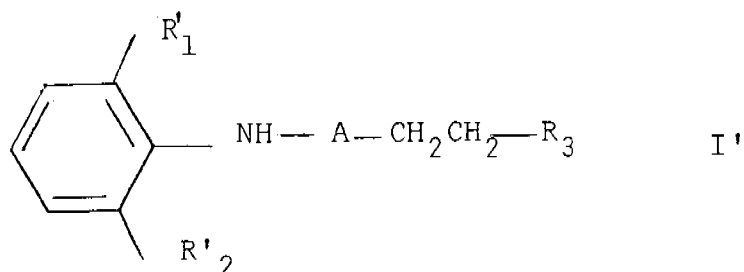
Esillä olevan keksinnön toinen näkökohta koskee tapaa valmis-

taa farmaseuttisia valmisteita, joilla on antihypertensiivinen vaikutus. Tämän menetelmän mukaisesti sekoitetaan kaavan I mukaista tiovirtsa-ainejohdannaisista tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

Tässä kuvauksessa käytetty ilmaisu "alempi alkyyli" käsittää suoraketjuiset tai haarautuneet hiilivedyt, joissa on 1-7 hiiliatomeja, kuten metyylin, etyylin, propyylin, butyylin, isobutyylin, pentyylin, heptyylin ja vastaavat. Ilmaisua "halogeeni" käsittää fluorin, bromin ja kloorin, jolloin klooria pidetään edullisena. Ilmaisua "alempi alkanoyyli" käsittää 1-7 hiiliatomeja sisältävän alifaattisen karbonihapon tähteen, kuten esimerkiksi formyylin, asetyylin, propionyylin ja vastaavat.

Kaavan I mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät jotakin muuta kuin halogeenia 2,6-asemassa, ovat tunnettuja yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, joissa R_1 ja R_2 ovat 2,6-asemassa oleva halogeeni, so. tiovirtsa-ainejohdannaiset, joilla on yleinen kaava



jossa R'_1 ja R'_2 ovat halogeeni ja A ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, ja niiden happoadditiosuolat ovat uusia yhdisteitä ja sellaisenaan samoin esillä olevan keksinnön kohteena. Keksintö koskee edellisen tapaa valmistaa näitä kaavan I' mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja.

Kaavan I' mukaiset tiovirtsa-aineet ovat emäksisiä ja muodostavat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa additiosuoloja. Niinpä ne muodostavat farmaseuttisesti käytettäviä happoadditiosuoloja farmaseuttisesti käytettävien orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa, kuten hydrohalogenideja, esim. hydroklorideja, hydrobromideja, muita mineraalihapposuoloja, kuten sulfaatteja, nitraatteja, fosfaatteja vastaavia, alkyyli- ja mono-aryylisulfonylaatteja, kuten etaanisulfonylaatteja, tolueenisulfonylaatteja, tolueenisulfonylaatteja, bentseenisulfonylaatteja ja vastaavia, muiden orgaanisten

happojen suoloja, kuten formaatteja, tartraatteja, maleaatteja, sitraatteja, bent soaatteja, salisylaatteja, askorbaatteja ja vastaavia. Kaavan I' mukaisten yhdisteiden ei-farmaseuttisesti käytettävät happoadditiosuolat voidaan muuttaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti farmaseuttisesti käytettäväksi happoadditiosuoloiksi. Tämä tapahtuu joko vaihtamalla ei-farmaseuttisesti käytettävä anioni anioni farmaseuttisesti käytettävään anioniin tai neutraloimalla ei-farmaseuttisesti käytettävä happoadditiosuola ja senjälkeen antamalla saadun vapaan emäksen reagoida aineen kanssa, josta saadaan farmaseuttisesti käytettävä anioni.

Edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia tiovirtsa-ainejohdannaisia ovat sellaiset, joissa R_1 ja R_2 ovat 2,6-asemassa oleva halogeeni. Edullisesti on R_1 :llä ja R_2 :llä sama merkitys. Erittäin edullisena pidetään sellaisia kaavan I mukaisia tiovirtsa-ainejohdannaisia, joissa A on ryhmä $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ -C-NH- \end{smallmatrix}$. R_3 on edullisesti amino.

Erittäin edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

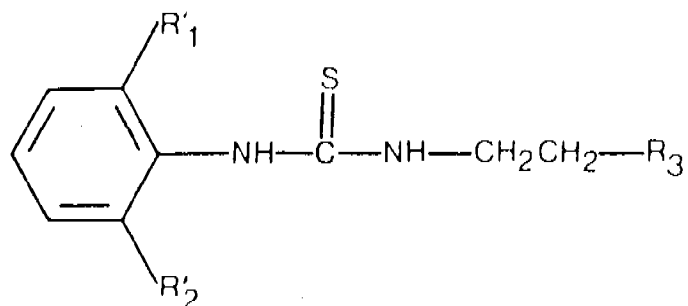
1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenylyli)-tiovirtsa-aine,
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dibromofenylyli)-tiovirtsa-aine,
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-difluorifenylyli)-tiovirtsa-aine,
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenylyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-dihydrokloridi
 1-(2,6-dikloorifenylyli)-3-/2-(1-piperidino)etyyli/-2-tiovirtsa-aine,
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenylyli)-guanidiono,
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,3-dikloorifenylyli)-tiovirtsa-aine ja
 1-(2-aminoetyyli)-3-(2-metyyli-4-kloorifenylyli)-tiovirtsa-aine

Edullisimpana pidetty yhdiste on 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenylyli)-tiovirtsa-aine.

Kaavan I' mukaisia tiovirtsa-ainejohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti siten, että

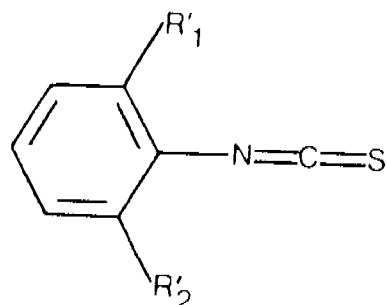
a) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A

on ryhmä $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ -C-NH- \end{smallmatrix}$ ja R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yhdisteiden, joilla on yleinen kaava, valmistamiseksi



Ia

jossa R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava,

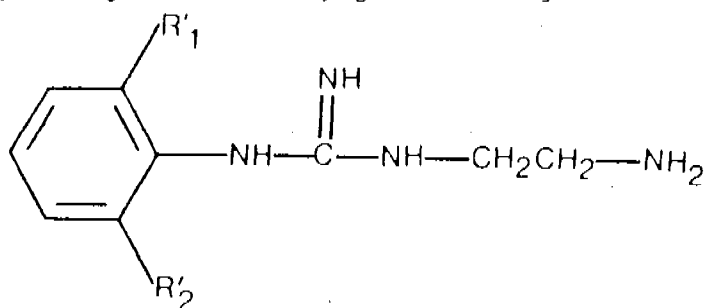


II

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida etyleenidi-amiinin tai aminoetyylipiperidiinin kanssa, tai

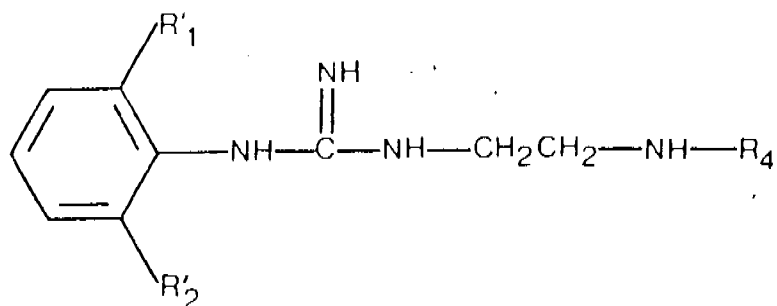
b) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

A on ryhmä $\text{-}\overset{\text{NH}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-NH-}$, R_3 on amino ja R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yhdisteiden, joilla on yleinen kaava, valmistamiseksi



Ib

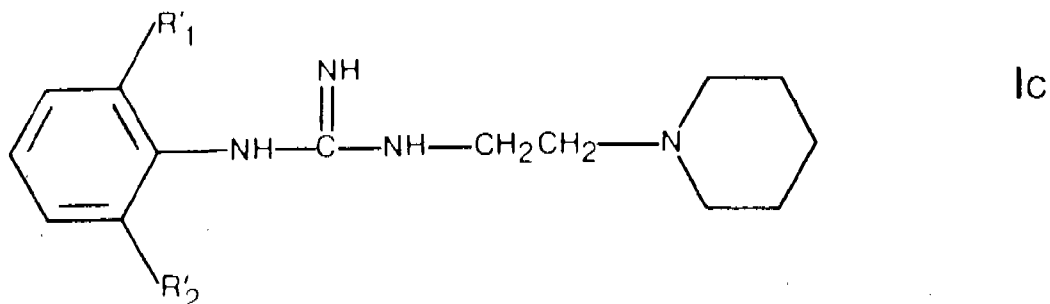
jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, deasyloidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava,



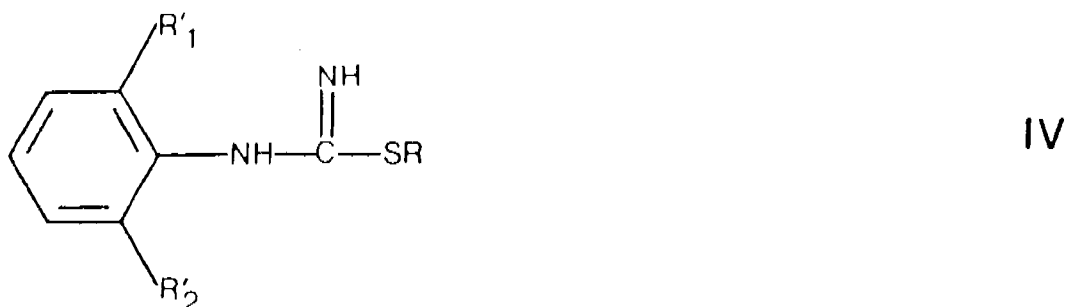
III

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_4 on alempi alkanoyyli, tai

c) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on ryhmä $\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-$, R_3 on piperidino ja R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava,

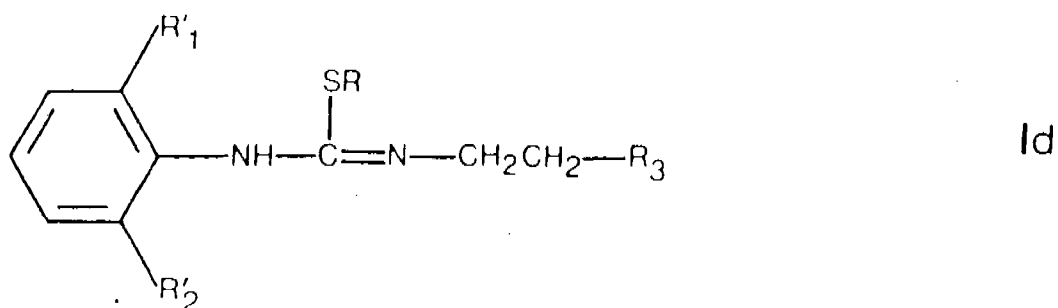


jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaanyhdisteen, jolla on yleinen kaava,



jossa R , R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida amino-etyylipiperidiinin kanssa, tai

d) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on ryhmä $\text{SR}-\text{C}=\text{N}-$ ja R , R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava,



jossa R , R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan kaavan Ia mukaisen yhdisteen reagoida alemman alkylointiaineen kanssa, ja

e) mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I' mukainen tiovirtsa-ainejohdannainen tai sen ei-farmaseuttisesti käytettävänä happoadditiosuola farmaseuttisesti käytettäväksi happoadditiosuolaksi.

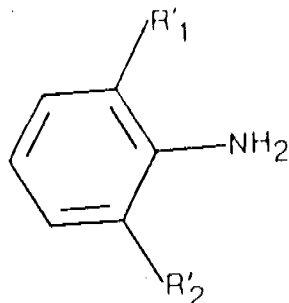
Menetelmävaihtoehdon a) mukainen reaktio tapahtuu sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti antamalla kaavan II mukaisen yhdisteen reagoida etyleenidiamiinin tai aminoetyylipiperidiinin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. bentseenissä tetrahydrofuraanissa, alkoholissa, kuten etanolissa tai vastaavissa, metyleenikloridissa ja vastaavissa. Reaktio tapahtuu huoneenlämpötilassa tai reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa. Kaavan Ia mukainen reaktiotuote voidaan saada kiteyttämällä tai uuttamalla sopivasti, esim. halogenoidulla hiilivedyllä, kuten metyleenikloridilla.

Kaavan III mukainen yhdiste voidaan deasyloida sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi annetaan kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa epäorgaanisen hapon kanssa, esim. halogeenivetyhapon kuten kloorivetyhapon ja vastaavien kanssa, jolloin saadaan kaavan Ib mukainen yhdiste. Haluttu kaavan Ib mukainen yhdiste voidaan saada haihduttamalla reaktioseos ja, jos on tarpeellista, kiteyttämällä.

Kaavan Ic mukaista yhdistettä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla antamalla kaavan IV mukaisen yhdisteen reagoida aminoetyylipiperidiinin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. alkoholissa, kuten amyylialkoholissa, lämpötilassa, joka on noin 150° :een ja noin 200°C :een välillä.

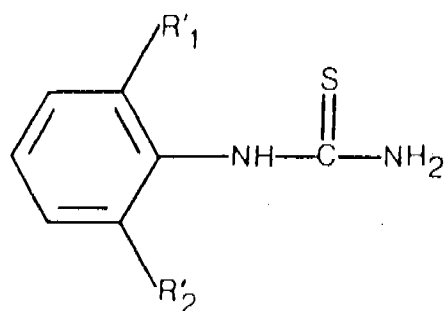
Kaavan Id mukaista yhdistettä voidaan samoin valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi antamalla kaavan Ia mukaisen yhdisteen reagoida alkyylihalogenidin kanssa kuten metyylijodidin kanssa. Reaktio tapahtuu epäorgaanisen hapon läsnäollessa, esim. halogeenivetyhapon kuten kloorivetyhapon läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, esim. alkoholissa kuten metanolissa. Edullisesti reaktio suoritetaan reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa. Haluttu kaavan Id mukainen yhdiste saadaan saattamalla reaktioseos emäksiseksi, esimerkiksi alkalimetallihydroksidilla kuten natriumhydroksidilla tai vastaavalla, ja lopuksi uuttamalla liuottimella, esim. halogenoidulla hiilivedyllä kuten metyleenikloridilla tai vastaavalla.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai tunnettujen yhdisteiden analogeja. Niitä voidaan valmistaa siten, että annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



V

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. asetonissa, klooratussa hiilivedyssä kuten kloroformissa, metyleenikloridissa ja vastaavissa, edullisesti reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa, ammoniumtiosyanaatin ja bentsoyylikloridin kanssa. Reaktiotuotetta käsitellään sen jälkeen alkalimetallihydroksidilla, kuten natriumhydroksidilla, jolloin saadaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



VI

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä.

Kaavan VI mukainen yhdiste muutetaan sen jälkeen tunnettujen menetelmien mukaisesti kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, esimerkiksi siten, että kaavan VI mukainen yhdiste kuumennetaan liuotimen läsnäollessa, esim. halobentseenin kuten klooribentseenin läsnäollessa reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilaan. Sen jälkeen kun liuotin on haihdutettu ja jäännös kiteytetty tai tislattu saadaan kaavan II mukainen yhdiste.

Kaavan V mukainen yhdiste voidaan myös muuttaa edullisesti suoraan kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, siten että tämän annetaan reagoida liuottimessa, esi. halobentseenissä kuten klooribentseenissä tai vastaavassa, joka sisältää dimetyyliformamidia,

reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilassa tiofosgeenin kanssa. Senjälkeen kun liuotin on haihdutettu ja jäännös tislattu saadaan haluttu kaavan II mukainen yhdiste.

Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja.

Kaavan III mukaista yhdistettä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti siten, että annetaan vastaavan kaavan IV mukaisen yhdisteen reagoida alemman alkanoyyli-etyleenidiamiinin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. alkoholissa kuten amyylialkoholissa, lämpötilassa, joka on noin 150°C :een ja noin 200°C :een välillä.

Sen jälkeen kun reaktioseos on jäähdytetty voidaan muodostunut kaavan III mukainen yhdiste erottaa siten, että reaktioseos jaetaan vesipitoisen alkalimetallihydroksidi-liuoksen, kuten natriumhydroksidi-liuoksen, ja halogenoidun hiilivetyliuottimen, kuten metyleenikloridin välillä ja haluttu yhdiste eristetään halogenoidusta hiilivetyliuottimesta.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai tunnettujen yhdisteiden analogeja ja niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kuten jo edellä mainittiin, on kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti käytettävillä happoadditiosuoloilla hypotensiivinen aktiviteetti, so. ne alentavat verenpainetta ja ovat senjohdosta arvokkaita antihypertensiivisiä lääkeaineita.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antihypertensiivinen vaikutus voidaan osoittaa joko geneettisesti tai deoksikortikosteroni/asetaatti/natriumkloridilla ruokituilla 12 - 15 viikon ikäisillä rotilla, joilla on kohonnut verenpaine. Doca-Na hypertensio (kohonnut verenpaine) aiheutetaan Charles River uros-rotille, joiden paino on 170 - 210 g, siten, että niiltä poistetaan toinen munua-
ainen ja senjälkeen istutetaan 25 mg:n deoksikortikosteroni-asetaatti-tabletti subkutaanisesti (ihon alaisesti). Eläimiä pidetään yksittäisissä häkeissä ja ne saavat 0,9 %:sta natriumkloridiliuosta ja dieetti-rotat ruokaa mielen mukaan (ad. lib.). Hypertension kehittymiseen, so. systolisen verenpaineen, joka on enemmän kuin 150 mmHg, kehittymiseen voidaan laskea kuluva 2 viikkoa yksipuolisen munuaisenpoiston jälkeen. Systolinen verenpaine mitataan suoraan ei-narkoosissa olevien rottien hännästä (pidetty 5-10 min. ajan $37 - 38^{\circ}\text{C}$:ssa) käyttäen pneumaattista pulssintarkkailijaa (piezo-sähköinen kide, jossa on painonappi). Pulssintarkkailija ja painonappi kytketään kaksikanavaiseen piirturiin. Mittaukset

suoritetaan ennen testiaineen antoa ja kulloinkin 1, 3, 6 ja 24 tuntia testiaineen antamisen jälkeen.

Kaikki testiyhdisteet annetaan 5 %:sina akaasialiuoksina oraalisesti.

Jos käytetään 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyl)-tiovirtsa-ainetta, jonka LD_{50} on 750-775 mg/kg oraalisesti annettuna ja jonka LD_{50} on 450-550 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna hiirellä, edellä olevassa testausmenetelmässä, annostuksen ollessa 10 mg/kg oraalisesti annettuna, niin voidaan havaita verenpaineen aleneminen 73 mmHg:llä ja sydämen sykkinnän tiheyden aleneminen 81 lyönnillä/minuutissa 6 tunnin kuluttua testiaineen antamisesta.

Jos käytetään 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,3-dikloorifenyyl)-tiovirtsa-ainetta, jonka LD_{50} on >1000 mg/kg oraalisesti annettuna ja jonka LD_{50} on 450 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna hiirellä, edelläolevassa testausmenetelmässä, annostuksen ollessa 10 mg/kg oraalisesti annettuna, niin voidaan havaita verenpaineen aleneminen 51 mmHg:llä ja sydämen sykkinnän tiheyden aleneminen 95 lyönnillä/minuutissa 6 tunnin kuluttua testiaineen antamisesta.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää farmaseuttisina standardiannostuksina. Esimerkiksi voidaan niitä antaa seoksena tavanomaisten farmaseuttisten, orgaanisten tai epäorgaanisten inerttienkantaja-aineiden, kuten esimerkiksi veden, gelatiinien, maitosokerin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasvisöljyn, arabikumin, polyalkyleeniglykolin ja vastaavien kanssa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Farmaseuttisia valmisteita voidaan käyttää kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, pillereinä, suppositorioina, kapsleina tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Tällöin voidaan myös lisätä vielä farmaseuttisia apuaineita, kuten säilöntä-, stabilisointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, suoloja osmoottisenpaineen muuttamiseksi tai puskuria. Ne voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Sopiva farmaseuttinen annostusyksikkö sisältää noin 0,1 - 5 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai ekvivalenttisen määrän farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuola. Sopivat oraaliset annostukset lämminverisille ovat alueella, joka on noin 0,1 mg/kg - noin 5 mg/kg/päivää kohden. Sopivat parenteraaliset annostukset lämminverisille ovat alueella, joka on noin 0,05 mg/kg - noin 2,5 mg/kg/päivää kohden. Spesifinen annostus on kuitenkin määrättävä aina yksilöllisen tarpeen ja asiantuntijan ohjeen mukaisesti. On itsestään selvää,

että edelläolevat annostukset ovat ainoastaan selventäviä ja että ne eivät rajoita keksintöä millään tavalla.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti käytettävillä happoadditiosuoloilla on vaikutus, joka on verrattavissa klonidiinin - tunnetun verenpainelääkkeen - vaikutukseen. Niinpä on keksinnön mukaisilla yhdisteillä vaikutusmalli, joka on verrattavissa tunnetun antihypertensiivisen lääkeaineen vaikutusmalliin.

Kaavan I' mukaisilla yhdisteillä on myös CNS-vaikutus, mukaanluettuna antidepressiivinen vaikutus. Antidepressiivinen vaikutus voidaan osoittaa lämminverisillä. Esimerkiksi voidaan antaa kuudelle hiirelle testiainetta. Tuntia myöhemmin annetaan intraperitoneaalisesti laskeutuman aiheuttava annos tetrabenatsiinia (normaalisti 150 mg/kg). Laskeutuma havaitaan 1 tunnin kuluttua siitä, kun tetrabenatsiini-injektio on annettu. ED_{50} on se annos, joka estää kolmella kuudesta hiirestä laskeutuman. Lasketaan niiden hiirien lukumäärä, joilla laskeutuma havaitaan. ED_{50} lasketaan "Behrens, Arch. Exp. Path. & Pharm. 140, 237 (1929)" menetelmän mukaan.

Niinpä on edellä olevassa testimenetelmässä 1-(2-aminoetyyli-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aineen ED_{50} -arvo 5,7 mg/kg.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä. Kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 350 ml etyleenidiamiinia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään liuos, jossa on 50,0 g 2,6-dikloori-fenyyli-isotiosyanaattia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania 4 tunnin sisällä. Tulokseksi saatua liuosta sekoitetaan yön huoneenlämpötilassa ja tiivistetään. Jäännös jaetaan 1 litran 1N suolahappoa ja 600 ml:n metyleenikloridia välillä. Vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 300 ml:lla metyleenikloridia, saatetaan 4 N natriumhydroksidi-liuoksella emäkseksi ja uutetaan kolme kertaa 500 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt emäksiset uutteen pestään 100 ml:llä vettä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja tiivistetään, jolloin saadaan 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aine, jonka sp. on 136-138°. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saadaan analyysinäyte, jonka sulamispiste on 135 - 137°.

Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

A) Kuiva 500 ml:n kolvi täytetään liuoksella, jossa on 17 g ammoniumtiosyanaattia 100 ml:ssa asetonia. Siihen lisätään 5 minuutin sisällä 23,3 ml bentsoyylidikloridia. Päättäneen lisäyksen jälkeen kuumennetaan seosta 5 min. ajan paluujäähdyttämällä, sitten jäähdytetään ja lisätään liuos, jossa on 320 g 2,6-dikloorianiliinia 100 ml:ssa asetonia 10 min. sisällä. Sen jälkeen kun on sekoitettu 10 min. ajan kaadetaan reaktioseos 1,5 litraan vettä ja keltainen sakka, suodatetaan. Sakka suspensoidaan lopuksi 300 ml:aan 10 %:sta natriumhydroksidiliuosta, ja suspensiota kuumennetaan 15 min. ajan paluujäähdyttämällä ja suodatetaan kuumana, jolloin saadaan 1-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aine, jonka sp. on 158 - 160°.

Liuosta, jossa on 156,9 g 1-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-ainetta 1 litrassa klooribentseeniä kuumennetaan 20 tunnin ajan paluujäähdyttämällä ja lopuksi tiivistetään. Jäljelle jäävää öljyä hierretään 1 litran kuumaa heksaania kanssa ja suodatetaan. Jäähdytettäessä yli yön saostuu 2,6-dikloorifenyyli-isotiosyanaatti, jonka sp. on 41-42°. Tiivistämällä suodos saadaan lisäksi tuote, jonka sp. on 41 - 43° kahtena annoksena. Kiteyttämällä näyte uudelleen heksaanista saadaan analyysinäyte, jonka sp. on 41-42°.

B) Liuosta, jossa on 800 g 2,6-dikloorianiliinia 3,2 litrassa klooribentseeniä, 69 ml dimetyyliformamidia ja 708 ml tiofosgeenia kuumennetaan hitaasti 110°C:een, niin että reaktioseos vaahtoa. Sen jälkeen kun seos on ollut 30 min. ajan 110°:ssa jäähdytetään reaktioseos 70°:een, suodatetaan silikageelin lävitse ja haihdutetaan kuiviin. Jäljellejäävä öljy tislataan, jolloin saadaan 2,6-dikloorifenyyli-isotiosyanaatti, kiehumispiste 100°/0,3 mm; sulamispiste 41 - 42°.

Esimerkki 2

Liuosta, jossa on 12,68 g 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-ainetta 80 ml:ssa etanolia, 4,0 ml konsentroitua suolahappoa ja 12 ml metyylijodidia kuumennetaan 2 tunnin ajan paluujäähdyttämällä. Jäähdyttämällä kaadetaan seos 200 ml:aan vettä ja lisätään riittävä määrä 4N natriumhydroksidiliuosta, niin että pH-arvo on 11. Vesipitoinen liuos uutetaan kolme kertaa 150 ml:lla metyleenidikloridia, ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 100 ml:lla vettä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä kumiainen massa kiinteytyy seistessä ja se koostuu 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aineesta, jonka sp. on 74 - 79° ja jonka spektri-arvot ovat yhtäpitäviä oletetun rakenteen kanssa. Aine on liian labiilia, jotta sitä voitaisiin puhdistaa edelleen ja se saatetaan senvuoksi happameksi suolahapolla ja kitey-

tetään etanoli/eetteristä, jolloin saadaan 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-dihydrokloridi, jonka sp. on 179-184°. Kiteyttämällä edelleen kaksi kertaa etanoli/eetteristä saadaan analyysinäyte, jonka sp. on 179 - 182°.

Esimerkki 3

2,6-dibromifenyli-isotiosyanaatti saatetaan reagoimaan etyleenidiamiinin kanssa esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dibromifenyli)tiovirtsa-ainetta, sp. 155 - 157°.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuos, jossa on 4,6 ml bentsoylikloridia 10 ml:ssa asetonia, lisätään 5 minuutin aikana palautusjäähdytyslämpötilassa liuokseen, jossa on 3,32 g ammoniumtiosyanaattia 60 ml:ssa kuivaa asetonia. Saatua liuosta kuumennetaan 10 minuuttia palautusjäähdyttäen ja sitten siihen lisätään 10 minuutin kuluessa 10,0 g 2,6-dibromianiliniä liuotettuna 40 ml:aan asetonia. 15 minuutin kuumennuksen jälkeen palautusjäähdytyslämpötilassa reaktioseos kaadetaan 300 ml:aan vettä ja suodatetaan. Saatu kiinteä aine suspendoidaan 30 ml:aan 10 %:sta natriumhydroksidiliuosta, ja seosta kuumennetaan 10 minuuttia. Kirkas liuos tehdään happameksi, säädetään sitten ammoniakilla pH 8:aan ja suodatetaan, jolloin saadaan 1-(2,6-dibromifenyli)tiovirtsa-ainetta, sp. 186 - 189°. Analyysinäyte saadaan uudelleen kiteyttämällä metanolista, sp. 192 - 193°.

Suspensiota, jossa on 101 g (0,326 moolia) 1-(2,6-dibromifenyli)tiovirtsa-ainetta 1 litrassa klooribentseeniä, sekoitetaan ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen 20 tuntia. Saatu liuos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saatua kellanrusketa kiintettä ainetta hierotaan kiehuvaassa petrolieetterissä, sitten suodatetaan. Liuoksen jäähtyessä siitä saostuu keltaisina neulasina 2,6-dibromifenyli-isotiosyanaatti, sp. 63 - 65°. Osa kiteytetään uudelleen eetteri/petrolieetteristä, jolloin saadaan analyysinäyte, sp. 65 - 66°.

Esimerkki 4

Liuos, jossa on 11,1 g 2,6-difluorifenyli-isotiosyanaattia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 100 ml etyleenidiamiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania 10 min. sisällä. Reaktioseosta sekoitetaan yli yön huoneenlämpötilassa, sen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa ja jaetaan 50 ml:n metyleeniklooridia ja 200 ml:n vettä välillä. Vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:lla metyleenikloridia ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan vaahdoksi, josta saadaan hiertämällä etanoli/veden

kanssa 1,1-etyleenin bis-/3-(2,6-difluorifenyyli)-2-tiovirtsa-aine/. Kiteyttämällä uudelleen kaksi kertaa etanoli/vedestä saadaan analyysinäyte, jonka sp. on 200-204°.

Vesipitoinen faasi haihdutetaan ruskeaksi öljyksi, joka liuotetaan veteen. Liuos suodatetaan kolonnin lävitse, jossa on 300 ml Dowex-50-W kationinvaihtajahartsia protonoidussa muodossa. Eluomalla 500 ml:n annoksilla vettä, 20 %:sta vesipitoista pyridiiniä ja 20 %:sta vesipitoista trietyyliamiinia saadaan ainoastaan hiukan identifioimatonta ainetta. Eluomalla edelleen 800 ml:lla 1:1:3-seosta, joka koostuu trietyyliamiini/etanoli/vedestä saadaan öljy. Tämä saatetaan happameksi meripihkahapolla ja kiteytetään etanoli/eetteristä, jolloin saadaan 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-difluorifenyyli)-tiovirtsa-aineen meripihkahapposuola, jonka sp. on 74 - 79°. Suodoksesta voidaan vielä saada lisäksi tuote, jonka sp. on 68 - 75°. Kiteyttämällä uudelleen etanoli/eetteristä saadaan analyysinäyte, jonka sp. on 80-84°.

Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 11 g 2,6-difluorianiliinia 100 ml:ssa 1N suolahappoa ja 50 ml:ssa metyleenikloridia lisätään sekoittaen 6,8 ml tiofosgeenia. Senjälkeen kun on annettu seistä 3 tuntia huoneenlämpötilassa, erotetaan molemmat faasit ja vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 50 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäljellejäävä öljy tislataan, jolloin saadaan 2,6-difluorifenyyli-isotiosyanaatti, kp. 160-165°/100 mm.

Esimerkki 5

Liuosta, jossa on 16,57 g 1-(2-asetyyliaminoetyyli)-2-(2,6-dikloorifenyyli)-guanidiiniä 150 ml:ssa konsentroitua suolahappoa kuumennetaan 16 tunnin ajan paluujäähdyttären ja senjälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa. Hiertämällä etanolin kanssa saadaan 24,06 g valkoista kiinteätä ainetta, joka kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanoli/eetteristä jolloin saadaan 1-(2-aminoetyyli)-2-(2,6-dikloorifenyyli)-guanidiini-dihydrokloridi, joka sulaa osaksi 154 - 160°:ssa, ja josta saadaan tulokseksi kirkas sulate 222-224°:sa. Lisäämällä eetteriä saadaan suodoksesta lisäksi tuote, joka sulaa 155-160°:ssa osittain ja josta saadaan tulokseksi kirkas sulate 221-224°:ssa.

Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuosta, jossa on 45,0 g 1(2,6-dikloorifenyyli)-2-metyyliisotiovirtsa-ainetta ja 44,75 g N-asetyylietyleenidiamiinia 35 ml:ssa amyylialkoholia kuumennetaan 180°:een haudelämpötilassa 3 tunnin ajan.

Jäähdyttäen jaetaan seos 250 ml:n annosten 1N-natriumhydroksidiliuosta ja metyleenikloridia välillä. Vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa 250 ml:lla metyleenikloridia ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 200 ml:lla vettä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja haihdutetaan. Hiertämällä jäljellejäävä öljyä eetterin kanssa saadaan 1-(2-asetyyliaminoetyyli)-2-(2,6-dikloorifenyyli)-guanidiini, sp. on 186 - 193°.

Lisäämällä edelleen eetteriä suodokseen saadaan lisäksi tuote, jonka sp. on 184 - 193°. Kiteyttämällä kaksi kertaa metyleenikloridi/heksaanista saadaan analyysinäyte, jonka sp. on 196 - 198°.

Esimerkki 6

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1 kuvattiin annetaan 1-(2-aminoetyyli)-piperidiinin reagoida 2,6-dikloorifenyyli-iso-tiosyanaatin kanssa, jolloin saadaan suoraan (ilman uuttamista) 1-(2,6-dikloorifenyyli)-3-/2-(1-piperidino)etyyli/-2-tiovirtsa-aine, jonka sp. on 165-168°. Hydrokloridisuola sulaa 205-208°:ssa.

Esimerkki 7

Valmistetaan tablettivalmiste, jonka koostumus on seuraavanlainen:

	<u>Tablettia kohden</u>
1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-ainetta	1,00 mg
vedetöntä laktoosia	137,00 mg
mikrokiteistä selluloosaa	40,00 mg
maissitärkkelystä	20,00 mg
magnesiumstearaattia	2,00 mg
kokonaispaino	200,00 mg

Valmistetaan esiseos 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aineesta ja 1 osasta vedetöntä laktoosia ja jauheetaan tämä. Jäljellejäävä laktoosi sekä mikrokiteinen selluloosa ja maissitärkkelys lisätään esiseokseen ja jauhetaan 15 min. ajan. Lisätään magnesiumstearaatti, sekoitetaan 2 min ajan ja puristetaan tableteiksi.

Esimerkki 8

Valmistetaan tablettivalmiste, jolla on seuraavanlainen koostumus:

	<u>tablettia kohden</u>
1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloori-fenyyli)-tiovirtsa-ainetta	1,00 mg
vesipitoista laktoosia	162,00 mg
modifioitua tärkkelystä	15,00 mg
esigelatoitua tärkkelystä	20,00 mg
magnesiumstearaattia	<u>2,00 mg</u>
kokonaispaino	200,00 mg

Valmistetaan esiseos 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aineesta ja 1 osasta vesipitoista laktoosia ja jauhetaan tämä. Saatu esiseos sekoitetaan jäljellejäävän vesipitoisen laktoosin, modifioidun tärkkelyksen ja esigelatoidun tärkkelyksen kanssa ja granuloidaan veden kanssa. Saatua granulaattia kuivataa yön yli, jauhetaan, sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan tableteiksi.

Esimerkki 9

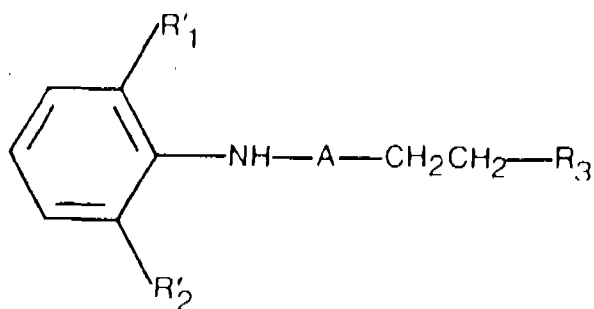
Valmistetaan kapselivalmiste, jonka koostumus on seuraavanlainen:

	<u>kapselia kohden</u>
1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloori-fenyyli)-tiovirtsa-ainetta	1,00 mg
vesipitoista laktoosia	163,00 mg
maissitärkkelystä	30,00 mg
talkkia	5,00 mg
magnesiumstearaattia	<u>1,00 mg</u>
kokonaispaino	200,00 mg

Valmistetaan esiseos 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aineesta ja 1 osasta vesipitoista laktoosia ja jauhetaan tämä. Senjälkeen lisätään jäljellejäävä laktoosi ja maissitärkkelys jauhettuun seokseen ja sekoitetaan hyvin. Senjälkeen lisätään talkki ja magnesiumstearaatti, koko seosta sekoitetaan 5 minuutin ajan ja sitten se täytetään kovagelatiinikapseleihin.

Patenttivaatimukset:

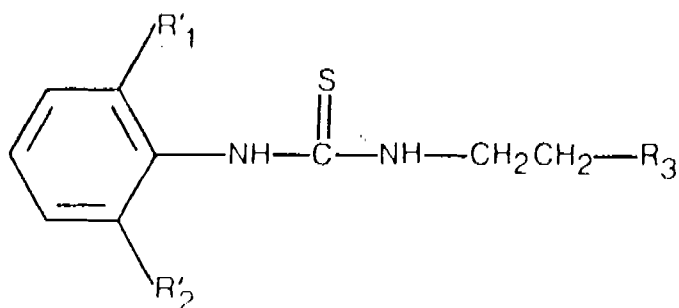
1. Tapa valmistaa tiovirtsa-ainejohdannaisia, joilla on yleinen kaava,



I'

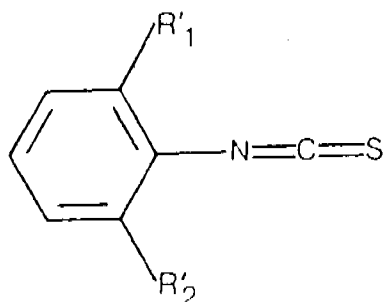
jossa A on ryhmä $\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-NH-$ tai $\overset{\overset{SR}{\mid}}{C}=N-$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R'_1 ja R'_2 ovat halogeeni ja R_3 on amino tai piperidino, ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on ryhmä $\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH-$ ja R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yleisenkaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



Ia

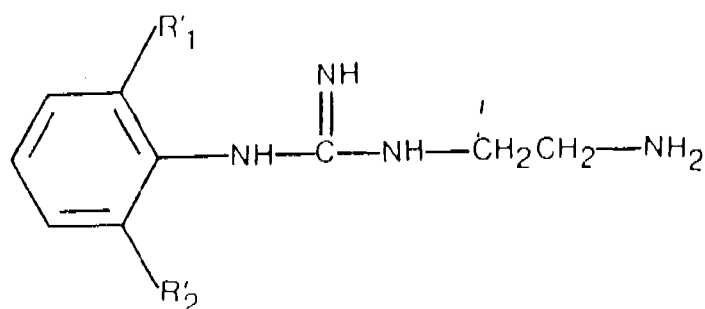
jossa R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava



II

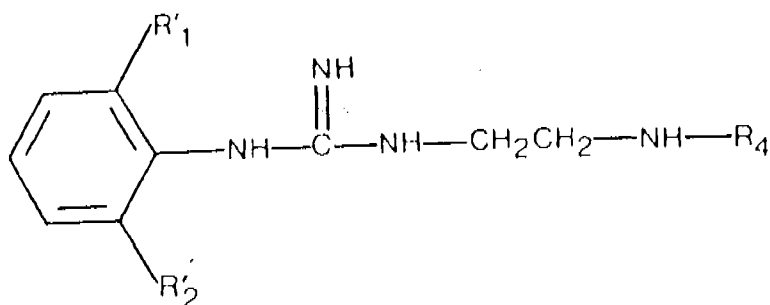
jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida etyleenidi-amiinin tai aminoetyylipiperidiinin kanssa, tai

b) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 NH
 A on ryhmä $-\overset{\text{NH}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{NH}-$, R_3 on amino ja R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



Ib

jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, deasyloidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava,

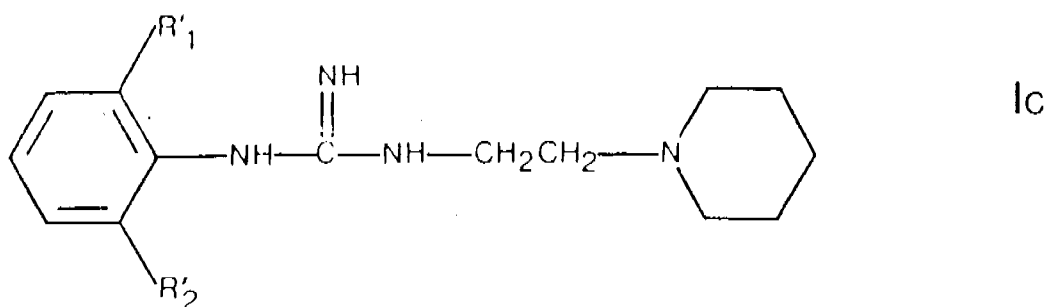


III

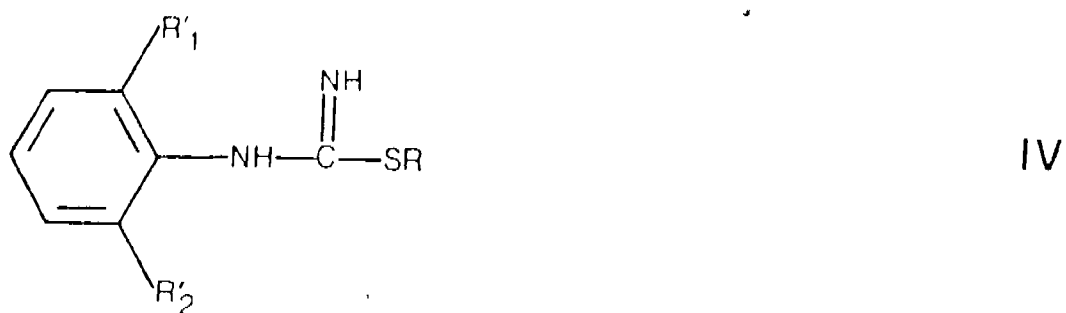
jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_4 on alempi alkanoyyli, tai

c) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 NH
 A on ryhmä $-\overset{\text{NH}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{NH}-$, R_3 on piperidino, ja R'_1 ja R'_2 merkitsevät

samaa kuin edellä, so. yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



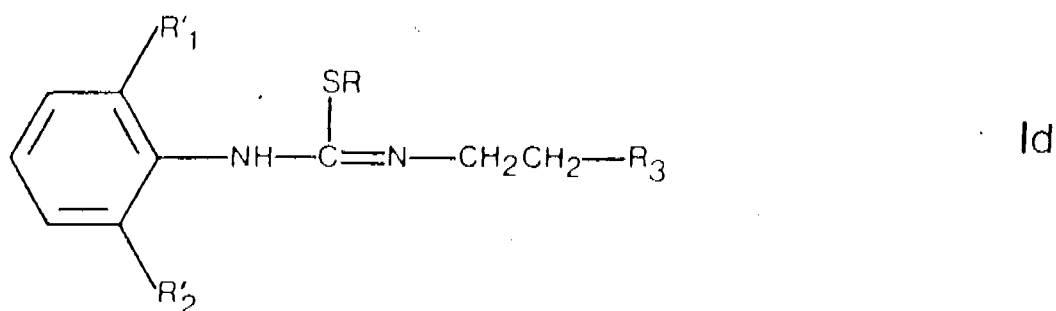
jossa R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava



jossa R , R'_1 ja R'_2 merkitsevät samaa kuin edellä reagoida aminoetyylipiperidiinin kanssa tai

d) kaavan I' mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa

A on ryhmä $\begin{array}{c} \text{SR} \\ | \\ \text{C}=\text{N}- \end{array}$ ja R , R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, so. yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



jossa R , R'_1 , R'_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan kaavan Ia mukaisen yhdisteen reagoida alemman alkylointiaineen kanssa, ja

e) ja mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I' mukainen tio-

virtsa-ainejohdannainen tai sen ei-farmaseuttisesti käytettävä happoadditiosuola farmaseuttisesti käytettäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että työskennellään menetelmävaihtoehtojen a), b) ja e) mukaisesti.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että

A on ryhmä $\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X on rikki.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että

A on ryhmä $\begin{array}{c} \text{SR} \\ | \\ -\text{C}=\text{N}- \end{array}$.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan II mukaista yhdistettä, jossa R'_1 ja R'_2 ovat kloori.

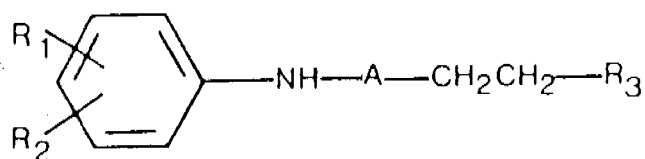
7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa R'_1 ja R'_2 ovat bromi, annetaan reagoida etyleenidiamiinin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa R'_1 ja R'_2 ovat fluori, annetaan reagoida etyleenidiamiinin kanssa.

9. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan III mukaista yhdistettä, jossa R'_1 ja R'_2 ovat kloori.

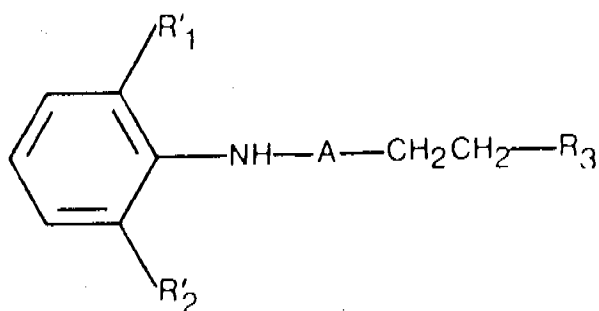
10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että annetaan kaavan Ia mukaisen yhdisteen, jossa R'_1 ja R'_2 ovat kloori ja R_3 on amini, reagoida metylointiaineen kanssa.

11. Tapa valmistaa farmaseuttisia valmisteita, joilla on antihypertensiivinen vaikutus, tunnetaan siitä, että tiiovirtsa-ainejohdannaista, jolla on yleinen kaava,



jossa A on ryhmä $\begin{smallmatrix} X \\ || \\ -C-NH- \end{smallmatrix}$ tai $\begin{smallmatrix} SR \\ | \\ -C=N- \end{smallmatrix}$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R_1 ja R_2 ovat kulloinkin vety, halogeeni tai alempi alkyyli ja R_3 on amino tai piperidino, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tiovirtsa-ainejohdannaista, jolla on yleinen kaava,



jossa A on ryhmä $\begin{smallmatrix} X \\ || \\ -C-NH- \end{smallmatrix}$ tai $\begin{smallmatrix} SR \\ | \\ -C=N- \end{smallmatrix}$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R'_1 ja R'_2 ovat halogeeni ja R_3 on amino tai piperidino, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa R_3 on amino siinä tapauksessa, että X on imino, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa A on $\begin{smallmatrix} X \\ || \\ -C-NH- \end{smallmatrix}$, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa
X on rikki tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa
sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

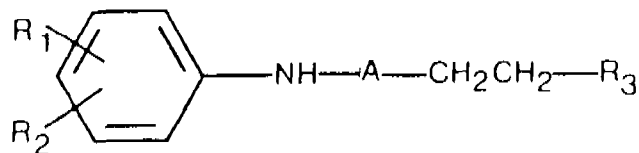
16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa
A on

SR
|
-C=N-

ryhmä -C=N-, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuo-
laa sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

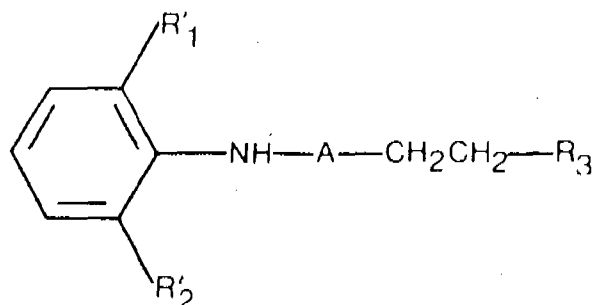
17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenylyli)-tiovirtsa-
ainetta tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa
sekoitetaan farmaseuttisesti käytettävään kantaja-aineeseen.

18. Farmaseuttinen valmiste, jossa on antihypertensiivinen
vaikutus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tiovirtsa-
ainejohdannaista, jolla on yleinen kaava



jossa A on ryhmä $\begin{matrix} X \\ || \\ -C-NH- \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} SR \\ | \\ -C=N- \end{matrix}$, X on rikki tai imino, R on
alempi alkyyli, R_1 ja R_2 ovat kulloinkin vety, halogeeni tai alem-
pi alkyyli ja R_3 on amino tai piperidino, tai sen farmaseuttises-
ti käytettävää happoadditiosuolaa.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen farmaseuttinen val-
miste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tiovirtsa-
ainejohdannaista, jolla on yleinen kaava



jossa A on ryhmä $\overset{\text{X}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-NH-}$ tai $\overset{\text{SR}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{=N-}$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R'₁ ja R'₂ ovat halogeeni ja R₃ on amino tai piperidino, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa siinä tapauksessa, että X on imino, R₃ on amino, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää tiovirtsa-ainejohdannais-
ta, jolla on kaava I',

jossa A on ryhmä $\overset{\text{X}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-NH-}$, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

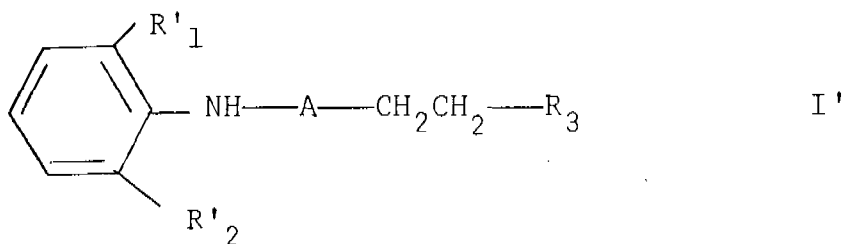
22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen farmaseuttinen valmiste tunnettu siitä, että se sisältää kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa X on rikki, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

23. Patenttivaatimuksen 20 mukainen farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää kaavan I' mukaista tiovirtsa-ainejohdannaista, jossa

A on ryhmä $\overset{\text{SR}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{=N-}$, tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

24. Patenttivaatimuksen 22 mukainen farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyylitiovirtsa-ainetta tai sen farmaseuttisesti käytettävää happoadditiosuolaa.

25. Tiovirtsa-ainejohdannaiset, joilla on yleinen kaava



jossa A on ryhmä $-C-NH-$ tai $-C=N-$, X on rikki tai imino, R on alempi alkyyli, R'_1 ja R'_2 ovat halogeeni ja R_3 on amino tai piperidino, ja niiden farmaseuttisesti käytettävät happoadditiosuolat.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, tunnetaan siitä, että siinä tapauksessa, että X on imino, R_3 on amino.

27. Patenttivaatimuksen 26 mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, tunnetaan siitä, että A on ryhmä $\begin{matrix} X \\ | \\ -C-NH- \end{matrix}$.

28. Patenttivaatimuksen 27 mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, tunnetaan siitä, että X on rikki.

29. Patenttivaatimuksen 26 mukaiset tiovirtsa-ainejohdannaiset, tunnetaan siitä, että A on ryhmä $\begin{matrix} SR \\ | \\ -C=N- \end{matrix}$.

30. 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-tiovirtsa-aine.

31. 1-(2,6-dikloorifenyyli)-3-(2-(1-piperidino)etyyli)-2-tiovirtsa-aine.

32. 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dibromifenyyli)-tiovirtsa-aine.

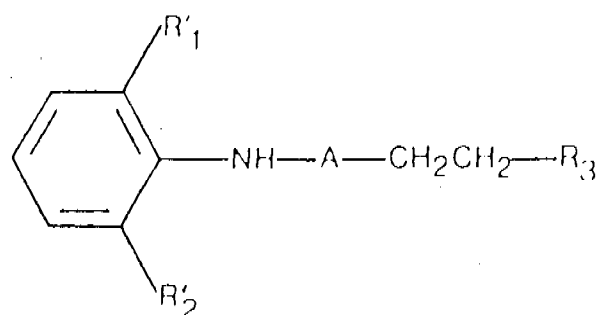
33. 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-difluorifenyyli)-tiovirtsa-aine.

34. 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metyyli-iso-tiovirtsa-aine.

35. 1-(2-aminoetyyli)-3-(2,6-dikloorifenyyli)-guanidiini.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av tiourinämnerivat med den allmänna formeln:

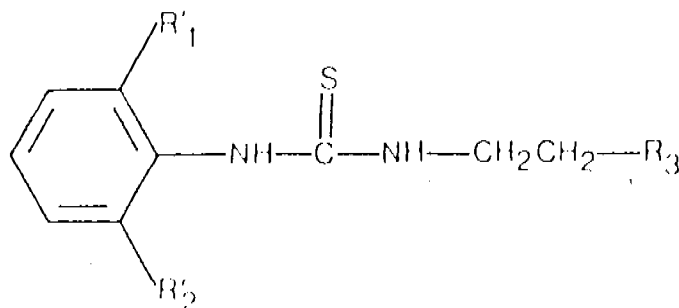


I'

vari A betyder gruppen $\overset{\text{X}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-$ eller $\overset{\text{SR}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}=\text{N}$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R'_1 och R'_2 är halogen och R_3 betecknar amino eller piperidino, jämte farmaceutiskt användbara syraadditionssalter därav, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man

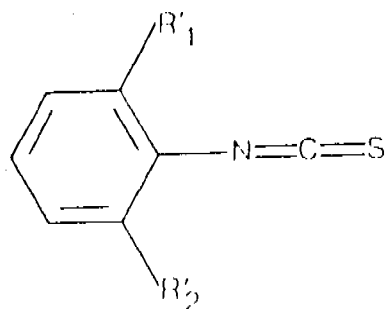
a) för framställning av föreningar med formeln I', vari A är gruppen

$\overset{\text{S}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-$ och R'_1 , R'_2 och R_3 har ovan angivna betydelse, dvs. av föreningar med den allmänna formeln:



Ia

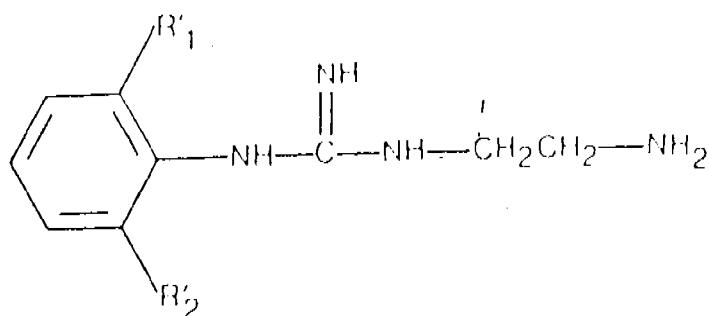
vari R'_1 , R'_2 och R_3 har ovan angivna betydelse, omsätter en förening med den allmänna formeln:



II

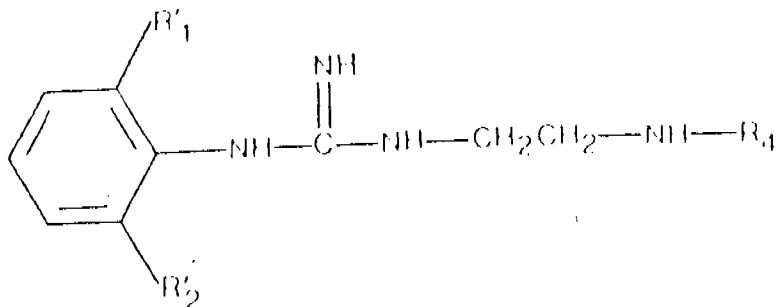
vari R'_1 och R'_2 har ovan angivna betydelse, med etylendiamin eller amino-etylpiperidin, eller

b) för framställning av föreningar med formeln I', vari A är $\overset{\text{NH}}{\text{C}}\text{-NH}$, R_3 är amino och R'_1 och R'_2 har ovan angivna betydelse, dvs. av föreningar med den allmänna formeln:



Ib

vari R'_1 och R'_2 har ovannämnda betydelse, deacylerar en förening med den allmänna formeln:



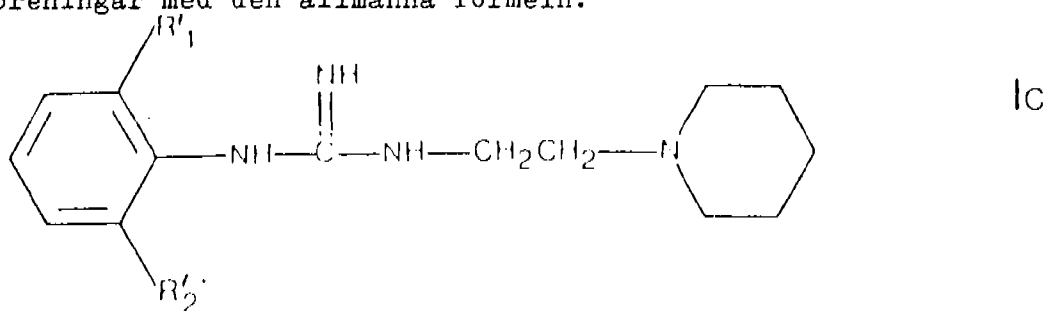
III

vari R'_1 och R'_2 har ovannämnda betydelse och R_4 är lägre alkanoyl, eller

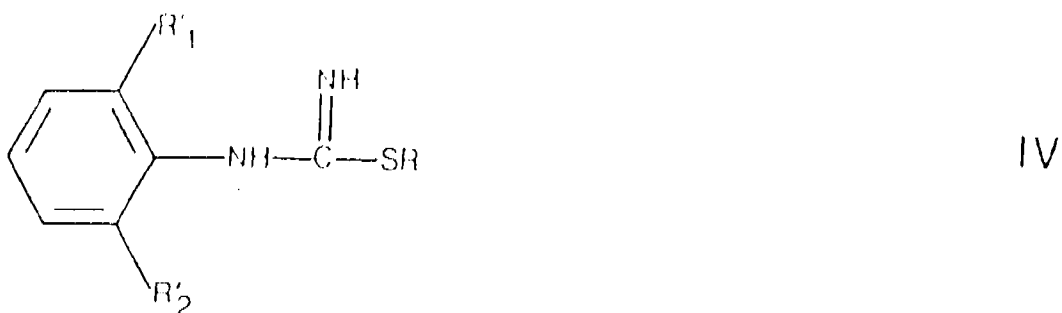
c) för framställning av föreningar med formeln I', vari A är gruppen

$\overset{\text{NH}}{\text{C}}\text{-NH-}$, R_3 är piperidino och R'_1 och R'_2 har ovan angivna betydelse, dvs.

av föreningar med den allmänna formeln:



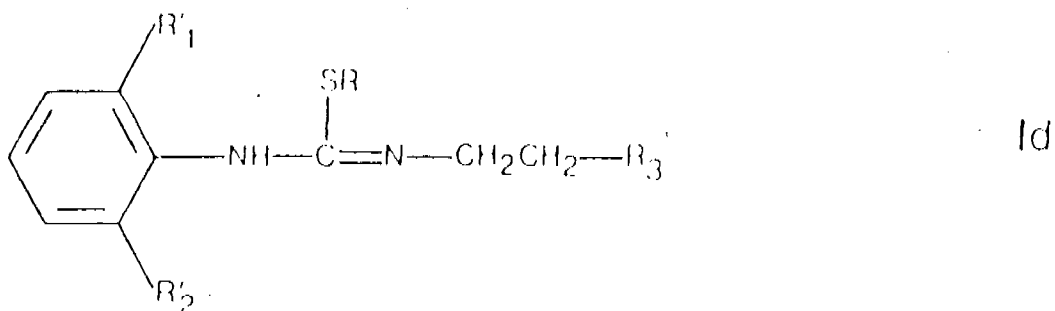
vari R'_1 och R'_2 har ovan angivna betydelse, omsätter en förening med den allmänna formeln:



vari R , R'_1 och R'_2 har ovan angivna betydelse, med aminoetylpiiperidin, eller

d) för framställning av föreningar med formeln I', vari A är gruppen

$\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{N}-$ och R , R'_1 , R'_2 och R_3 har ovan angivna betydelse, dvs. av föreningar med den allmänna formeln:



vari R , R'_1 , R'_2 och R_3 har ovan angivna betydelse, omsätter en förening

med formeln Ia med ett lägre alkyleringsmedel, och

e) ifall önskvärt, överför ett erthållet tiourinämnederivat med formeln I' eller ett icke farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav i ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav i ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt.

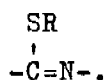
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man arbetar enligt varianterna a), b), d) och e) av förfarandet.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att A betyder gruppen

$$\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att X betyder svavel.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att A betyder gruppen



6. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en förening med formeln II, vari R'_1 och R'_2 betyder klor, som utgångsmaterial.

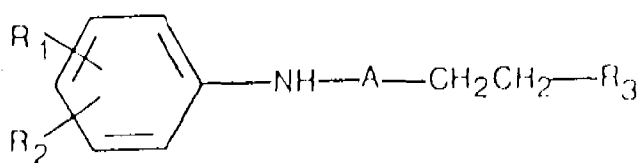
7. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln II, vari R'_1 och R'_2 betyder brom, med etylendiamin.

8. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln II, vari R'_1 och R'_2 betyder fluor, med etylendiamin.

9. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en förening med formeln III, vari R'_1 och R'_2 betyder klor, som utgångsmaterial.

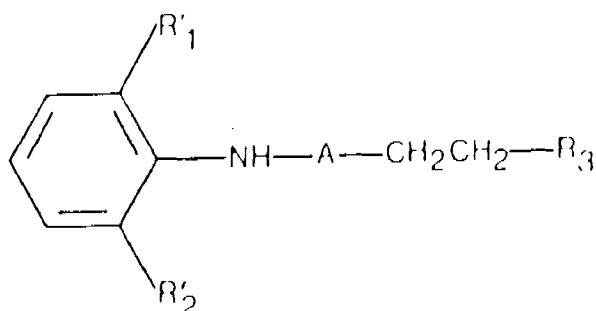
10. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln Ia, vari R'_1 och R'_2 betyder klor och R_3 är amino, med ett metyleringsmedel.

11. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat med anti-hypertensiv verkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnederivat med den allmänna formeln:



vari A är gruppen $\overset{\text{X}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{-NH-}$ eller $\overset{\text{SR}}{\overset{|}{\text{C}}}\text{=N-}$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R_1 och R_2 vardera väte, halogen eller lägre alkyl och R_3 betyder amino eller piperidino, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditions-salt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

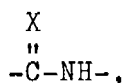
12. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnedderivat med den allmänna formeln:



vari A är gruppen $\overset{\text{X}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{-NH-}$ eller $\overset{\text{SR}}{\overset{|}{\text{C}}}\text{=N-}$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R'_1 och R'_2 är halogen och R_3 betyder amino eller piperidino, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnedderivat med formeln I', vari ifall X betyder imino R_3 betyder amino, eller ett farmaceutiskt användbart syra-additionssalt därav med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

14. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnedderivat med formeln I', vari A betyder gruppen:



eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnerivat med formeln I', vari X betyder svavel, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

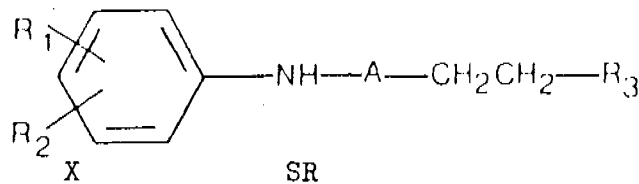
16. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett tiourinämnerivat med formeln I', vari A är gruppen



eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

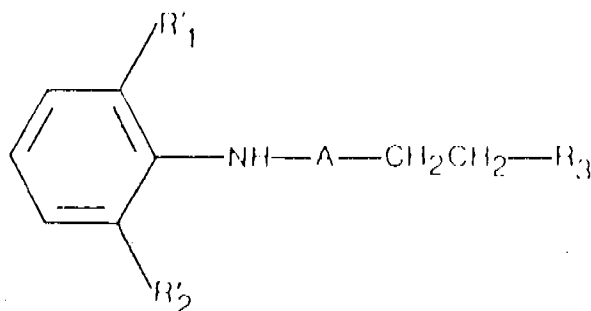
17. Förfarande enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-diklorfenyl)-tiourinämne eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, med ett farmaceutiskt användbart bärarmaterial.

18. Farmaceutiskt preparat med anti-hypertensiv verkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med den allmänna formeln:



vari A är gruppen $-\overset{\text{SR}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}-\text{NH}-$ eller $-\overset{\text{SR}}{\text{C}}=\text{N}-$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R_1 och R_2 vardera väte, halogen eller lägre alkyl och R_3 betyder amino eller piperidino, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav.

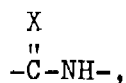
19. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med den allmänna formeln:



vari A är gruppen $\overset{\text{X}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{-NH-}$ eller $\overset{\text{SR}}{\overset{|}{\text{C}}}\text{=N-}$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R'₁ och R'₂ är halogen och R₃ betyder amino eller piperidino, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav.

20. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 19, k ä n n e t e c k-
na t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med formeln I',
vari ifall X betyder imino R₃ betyder amino, eller ett farmaceutiskt använd-
bart syraadditionssalt därav.

21. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 20, k ä n n e t e c k-
na t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med formeln I',
vari A betyder gruppen



eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav.

22. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k-
na t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med formeln I',
vari X betyder svavel, eller ett farmaceutiskt användbart syraadditions-
salt därav.

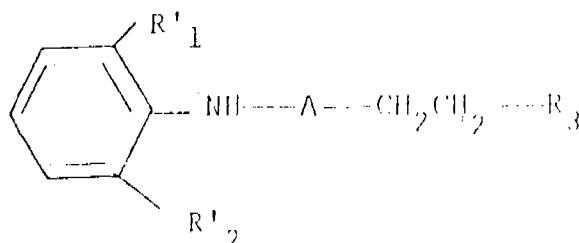
23. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 20, k ä n n e t e c k-
na t därav, att det innehåller ett tiourinämnerivat med formeln I', va-
ri A är gruppen



eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav.

24. Farmaceutiskt preparat enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k-
na t därav, att det innehåller 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-diklorfenyl)-
tiourinämne eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav.

25. Tiourinämnerivat med den allmänna formeln:

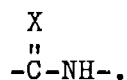


I'

vari A är gruppen $\overset{\text{X}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{NH}-$ eller $\overset{\text{SR}}{\overset{|}{\text{C}}}=\text{N}$, X är svavel eller imino, R är lägre alkyl, R'_1 och R'_2 är halogen och R_3 betyder amino eller piperidino, och farmaceutiskt användbara syraadditionssalter därav.

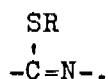
26. Tiourinämnerivat enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att ifall X betyder imino betyder R_3 amino.

27. Tiourinämnerivat enligt patentkravet 26, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att A är gruppen



28. Tiourinämnerivat enligt patentkravet 27, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att X är svavel.

29. Tiourinämnerivat enligt patentkravet 26, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att A är gruppen



30. 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-diklorfenyl)-urinämne.

31. 1-(2,6-diklorfenyl)-3-[2-(1-piperidino)etyl]-2-tiourinämne.

32. 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-dibromfenyl)-tiourinämne.

33. 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-difluorfenyl)-tiourinämne.

34. 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-diklorfenyl)-2-metylisotiourinämne.

35. 1-(2-aminoetyl)-3-(2,6-diklorfenyl)-guanidin.