

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 773561 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 773561

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 24.11.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 24.11.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.05.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

26.11.1976 DE 2653766

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, Carl-Reiss-Platz 7-9 5090 Leverkusen, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Niemers, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Wollweber, Hartmund, Germany, SAKSA, (DE)

3 • Kölling, Heinrich, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Thomas, Herbert, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja bentseenisulfonihappoestereitä, niiden valmistusmenetelmä sekä niiden käyttö lääkkeenä

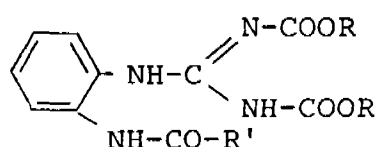
Substituerade bensensulfonsyrastrar, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Länsi-Saksa

Substituoituja bentseenisulfonihappoestereitä, niiden valmistusmenetelmiä sekä niiden käyttö lääkkeenä - Substituerade bensensulfonsyraestrar, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Esillä oleva keksintö käsittelee uusia substituoituja bentseenisulfonihappoestereitä, niiden valmistusmenetelmiä ja niiden käyttöä lääkkeenä, varsinkin matolääkkeenä.

On jo tunnettua, että yleisen kaavan:



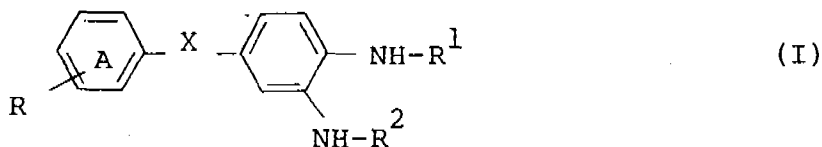
mukaisilla fenyyliguanidineilla, jossa

R tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää ja

R' voi tarkoittaa sekä alempaa alkyyliryhmää että vetyatomia, on matolääkevaikutuksia (kts. saksalainen patenttijulkaisu 2 117 293).

Niillä on kuitenkin se haitta, että ne ovat matolääkkeinä oleellisesti heikompia kuin keksinnön mukaiset substituoidut o-feny-leenidiamiinijohdannaiset.

Keksittiin, että uusilla kaavan:

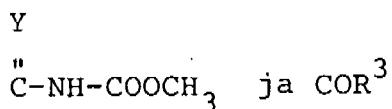


mukaisilla substituoiduilla bentseenisulfonihappoestereillä, jossa

R tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituotua alkyyli-, syaanoalkoksi-, halogeeni-, trifluorimetyyli-, amino-, asyyliamino- tai nitroryhmää.

X tarkoittaa SO_3 , ja

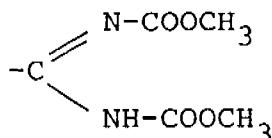
R^1 ja R^2 ovat toisiinsa nähden erilaisia ja tarkoittavat kulloinkin vuorottaisesti ryhmiä



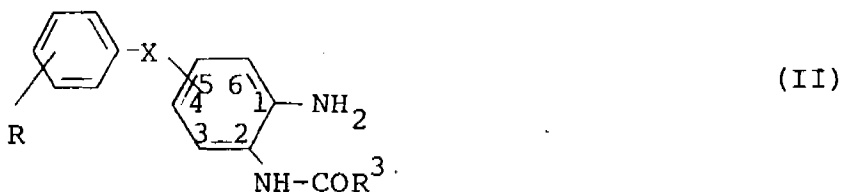
jolloin Y tarkoittaa ryhmää S tai $\text{N}-\text{COOCH}_3$ ja

R^3 tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituotua alkyyli- tai alkoksiryhmää, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla on erittäin hyvä matolääkevaikutus.

Edelleen keksittiin, että kaavan (I) mukaisia substituoituja bentseenisulfonihappoestereitä, joissa toinen ryhmistä R^1 tai R^2 tarkoittaa ryhmää:

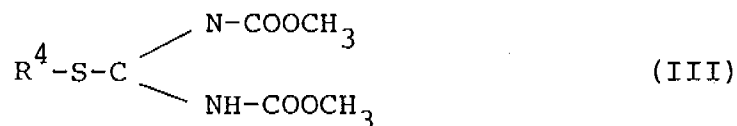


saadaan, kun kaavan (II)



mukaiset fenyyliaminoyhdisteet, jossa

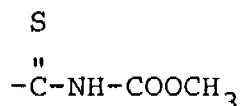
X:llä, R:llä ja R³:lla on yllä annettu merkitys ja jossa substituentti X voi olla sitoutunut kaavan (II) mukaisen 1-amino-fenyyli-ryhmän asemaan 4 tai asemaan 5, saatetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä reagoimaan kaavan:



mukaisten isotioureioitten kanssa,

jossa R⁴ tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, liuottimen ja mahdollisesti hapon läsnäollessa. (Reaktiovaihtoehto a).

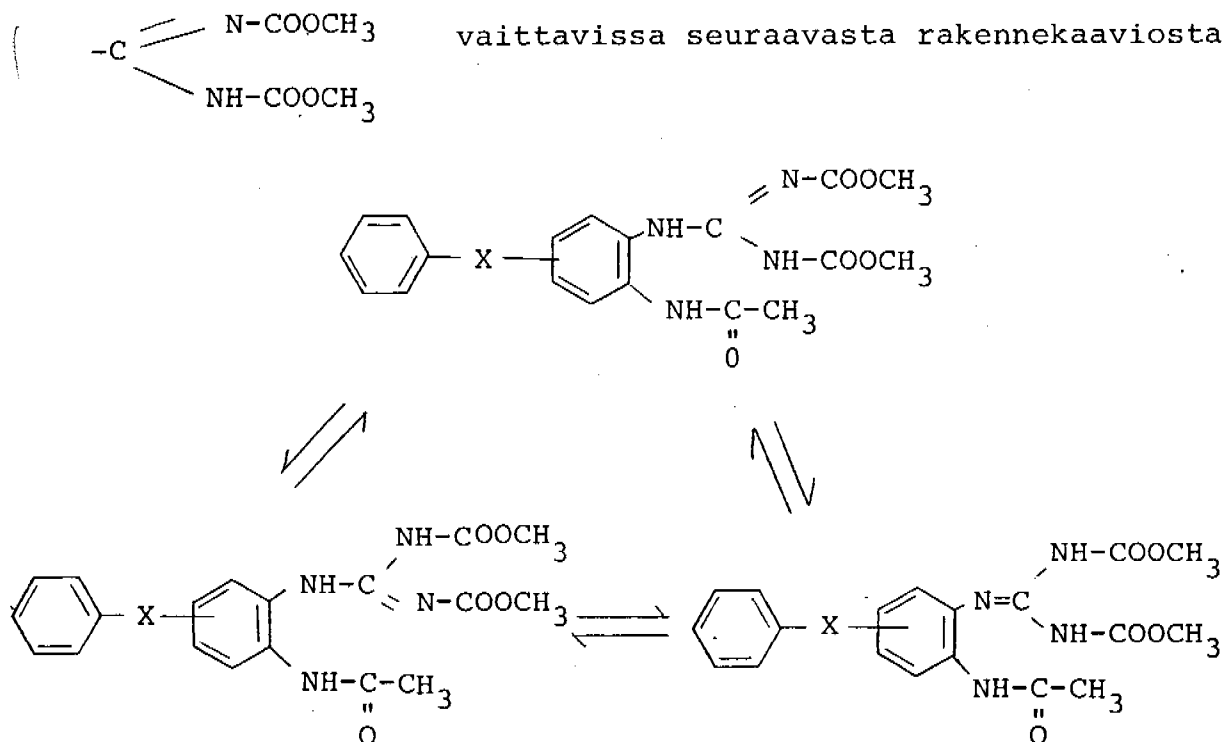
Edelleen keksittiin, että kaavan (I) mukaisia substituoituja bentseenisulfonihappoestereitä, jossa toinen ryhmistä R¹ tai R² tarkoittaa ryhmää



saadaan siten, että kaavan (II) mukaiset fenyyliaminoyhdisteet saatetaan reagoimaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä metoksykarbonyyli-isotiosyanaatin kanssa (Reaktiovaihtoehto b).

Kaavan (I) mukaiset keksinnön yhdisteet voivat siinä tapauksessa, että toinen ryhmistä R¹ tai R² tarkoittaa ryhmää:

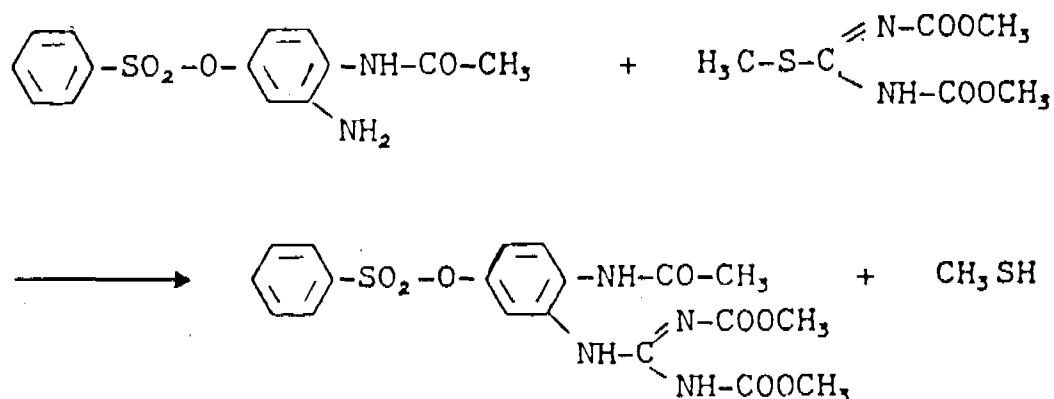
olla tautomeerisissä muodoissa, kuten on havaittavissa seuraavasta rakennekaaviosta:



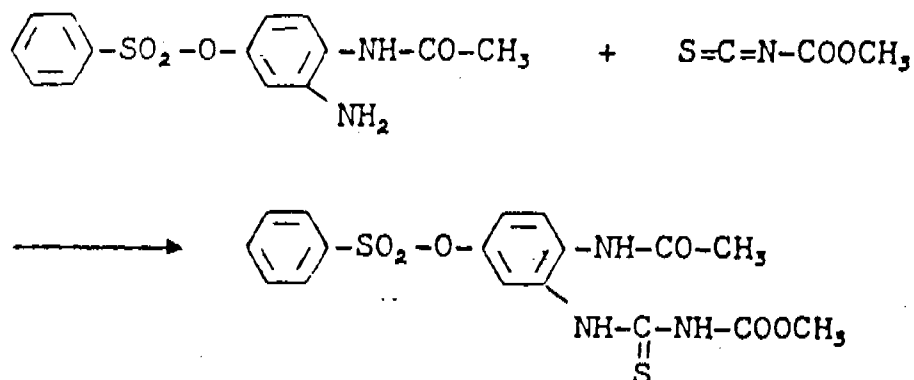
Yllä esitettyssä rakennekaaviossa on X:llä edellä ja patentti-vaatimuksissa annettu merkitys.

Ryhmittymän $X = \text{SO}_2$ kirjoitustavalla $\text{O}-\text{SO}_2$ tai SO_2-O esillä olevan julkaisun yleisissä ja erityisissä kaavoissa pyritään ilmaise-maan sitä, että SO_3 -ryhmän happiatomi on sitoutunut fenyyliyttimeen A ja rikkiatomi fenyyliyttimeen B kaavassa I ja toisaalta SO_3 happi-atomi fenyyliyttimeen B ja SO_3 rikkiatomi fenyyliyttimeen A.

Mikäli lähtöaineina käytetään N,N-bis-metoksikarbonyyli-S-me-tyyli-isotioureaa ja 2-amino-4-fenyyliisulfonyylioksi-asetanilidia, voidaan reaktion kulku toistaa käyttäen seuraavaa reaktiokaaviota:



Mikäli lähtöaineina käytetään metoksikarbonyyli-isotiosyanaat-tia ja 2-amino-4-fenyyliisulfonyylioksi-asetanilidia, voidaan reaktion kulku toistaa käyttäen seuraavaa reaktiokaaviota:

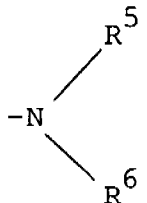


Mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä R kaavassa (I) on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, joka sisältää edullisesti 1-6, varsinkin 1-4 hiiliatomia, jolloin alkyyliosa voi olla substituoitu alkoksi- (C_1-C_4) tai alkyylimerkaptoryhmällä (C_1-C_4), halogeeniatomeilla kuten kloori, fluori tai bromi tai ryhmällä CN. Esimerkkeinä mainittakoot metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, metoksietyyli-, etoksietyyli-, metyylimerkaptometyyli-, metyylimerkaptoetyyli-, etyylimerkaptoetyyli-, metyylimerkaptopropyyli-, kloorimetyyli-, kloorietyyli-, trifluorimetyyli-, syaanimetyyli- ja syaanietyyliryhmät.

Kaavan (I) asyyliaminoryhmä R on edullisesti ryhmä formyylimino-, asetylimino-, n-propionylimino-, i-butyryylimino- ja n-butyryylimino-.

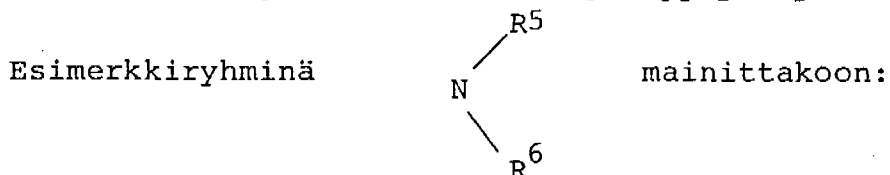
Kaavan (I) mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä R^3 edullisesti 1-6, varsinkin 1-4 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä. Esimerkkeinä mainittakoon substituoitu metyyli-, etyyli- n- ja i-propyyli-, n-, i- ja t-butyyliryhmä.

Substituentteina mahdollisesti substituoidulle alkyyliryhmälle R^3 mainittakoon: alkoksi- (C_1-C_6), halogeeni-, alkyylimerkapto (C_1-C_4), syaanoryhmät, edelleen kaavan:



mukainen ryhmä, jossa

R^5 ja R^6 voivat olla saman- tai erilaisia ja tarkoittavat vetyatomia tai mahdollisesti alkoksi- (C_1-C_4) trifluorimetyyli- tai syaaniryhmän substituoimaa alkyyliryhmää (C_1-C_4), tai jossa molemmat ryhmät R^5 ja R^6 yhdessä typpiätoimin kanssa muodostavat heterosyklisen 5-, 5- tai 7-jäsenisen renkaan, joka voi olla muiden heteroatomien (kuten N, O ja S) katkaisema ja tyydyttetty tai tyydyttämätön.



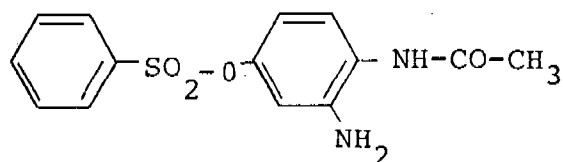
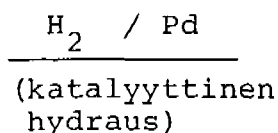
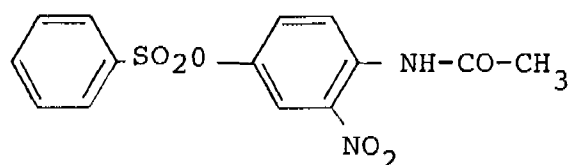
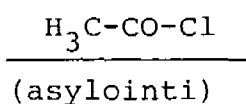
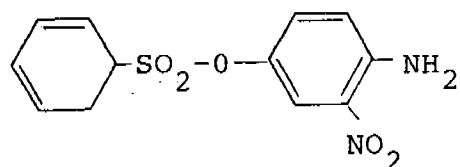
dimetyylimino-, dietyylimino-, dipropylimino-, pyrrolidinyyli-, piperidino- ja heksametyleeni-iminoryhmät, muun heteroatomin kuten

N, O, S katkaisemista renkaista esimerkkeinä morfolino-, tiomorfolino-, piperatsino- ja N-metyylipiperatsinorenkaat.

Muina yksittäisinä substituoituina alkyyliryhminä R^3 mainittakoon:

dimetyyliaminometyyli-, dimetyyliaminoetyyli-, dietyyliaminometyyli-, dietyyliaminoetyyli-, pyrrolidinometyyli-, pyrrolidinoetyyli-, pyrrolidinopropyyli-, piperidinometyyli-, piperidinoetyyli-, heksametyyleeni-iminometyyli-, heksametyyleeni-iminoetyyli-, morfolinometyyli-, morfolinoetyyli-, morfolinopropyyli-, tiomorfolinoetyyli-, piperatsinometyyli-, piperatsinoetyyli-, N-metyylipiperatsinoetyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, propoksimetyyli-, i-propoksimetyyli-, metoksietyyli-, metoksiopropyyli-, etoksietyyli-, metyyli-merkaptometyyli-, etyylimerkaptometyyli-, etyylimerkaptometyyliryhmät.

Kaavan (II) mukaiset lähtöaineina käytetyt substituoidut fenyyliaminoyhdisteet eivät kaikki vielä ole tunnettuja. Ne voidaan kuitenkin helposti valmistaa analogisesti kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaan. Siten saadaan esimerkiksi 2-amino-4-fenyyli-sulfonyylioksi-asetanilidi seuraavan reaktiotien mukaan:



Liuottimina tulevat kysymykseen reaktiovaihtoehtoja a) ja b) suoritettaessa kaikki polaariset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, iso-propanoli, sekä niiden ja veden seokset, ketonit, kuten asetoni (myös vesi-seoksena), mutta myös eetterit kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani. Reaktiota edistävinä katalysaattoreina reaktiovaihtoehdossa a) lisätyt hapot voidaan periaatteessa valita tunnettujen orgaanisten tai epäorgaanisten happojen joukosta vapaasti. Edullisesti käytetään kuitenkin tämän luokan helposti saatavia, teknisesti merkittäviä edustajia. Esimerkkeinä mainittakoon: suolahappo, rikkihappo, typpihappo, muurahaishappo, etikkahappo, p-tolueenisulfonihappo.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella sekä reaktiovaihtoehdossa a) että vaihtoehdossa b) suurella alueella. Yleensä työskennellään välillä $0-120^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä 0 ja 80°C . Reaktio suoritetaan kummassakin reaktiovaihtoehdossa yleensä normaalipaineessa.

Suoritettaessa kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktiota kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa (reaktiovaihtoehto a) käytetään edullisesti ekvimolaariset määrät reagoivia aineita.

Suoritettaessa reaktiota reaktiovaihtoehdon b) mukaan käytetään samoin edullisesti ekvimolaariset määrät reagoivia aineita (kaavan (II) mukaisia yhdisteitä ja metoksikarbonyyli-isotiosyanaattia).

Fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistaminen voi tapahtua puhdistetuista ja mahdollisesti jo uudelleen kiteytetyistä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä lisäämällä vastaava määrä sopivaa happoa tai liuoksessa saostamalla suolat orgaanisissa liuottimissa ja pesemällä nämä suolat inerteillä liuottimilla sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Uudet yhdisteet ovat käytettävissä oraalisesti ja sisältäessään emäksisen keskuksen myös parenteraalisesti, jolloin viimeksi mainittu voidaan käyttää myös fysiologisesti hyväksyttävien suolojensa, kuten hydrohalogenidien- edullisesti hydrokloridin-, sulfaattien, fosfaattien, nitraattien, maleinaattien, fumaraattien, asetaattien, metaanisulfonaattien, naftaliinidisulfonaattien yms. muodossa. Täten keksinnön mukaiset yhdisteet merkitsevät farmasian rikastumista.

Keksinnön mukaisesti esitetyillä yhdisteillä on yllättävän hyvä ja laaja vaikutus alueella $0,1 - 20 \text{ mg/kg}$ ruumiin painosta eri yksiköillä seuraavia sukkulamatoja ja heisimatoja vastaan:

1. Koukkumadot (esim. *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Bunostomum trigenocephalum*),
2. Trichostrongylidit (esim. *Nippostrongylus muris*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*),
3. Strongylidit (esim. *Oesophagostomum columbianum*),
4. Rhabditidit (esim. *Strongyloides ratti*),
5. Suolinkaiset (esim. *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*),
6. Toukkamadot (esim. *Aspiculuris tetraptera*),
7. Heterakidit (esim. *Heterakis spumosa*),
8. Piiskamadot (esim. *Trichuris muris*),
9. Filariat (esim. *litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*),
10. Heisimadot (esim. *Hymenolepis nana*, *Taenia pisiformis*, *Echinococcus multilocularis*),
11. Amumadot (esim. *Fasciola hepatica*)

Vaikutus kokeiltiin eläinkokeissa loisten suuresti saastuttamalla koe-eläimillä oraalisesti ja parenteraalisesti antamalla. Käytetyt annostukset soveltuivat erittäin hyvin koe-eläimille.

Uusia vaikuttavia aineita voidaan käyttää matolääkkeinä sekä ihmis- että eläinlääketieteessä.

Uusista vaikuttavista aineista voidaan tunnetulla tavalla muodostaa tavallisia valmisteita.

Uudet yhdisteet voidaan ottaa käyttöön joko sellaisenaan tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineitten kanssa. Annostelumuotoina yhdessä erilaisten inerttien kantaja-aineitten kanssa tulevat kysymykseen tabletit, kapselit, rakeet, vesisuspensiot, ruiskeliuokset, emulsiot ja suspensiot, eliksiirit, siirapit, tahnat ja sen kaltaiset. Tämän tyyppisiin kantaja-aineisiin kuuluu kiinteitä laimentimia tai täyteaineita, steriili vesipitoinen väliaine sekä erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuottimet ja vastaavat. Luonnollisesti voidaan suun kautta annettaessa kysymykseen tulevat tabletit ja vastaavat varustaa makeutuslisäaineella ja vastaavalla. Terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä on edellä mainitussa tapauksessa oltava kokonaisuudessa väkevyydessä noin 0,5 - 90 paino-%, so. määrä joka riittää yllä mainitun annostelupelivarann saavuttamiseksi.

Valmisteet valmistetaan tunnetulla tavalla, esim. lisäämällä vaikuttaviin aineisiin liuottimet ja/tai kantaja-aineet, mahdollisesti käyttäen emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim.

käytettäessä vettä laimentimena voidaan mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimena.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi: vesi, myrkyttömät orgaaniset liuottimet, kuten parafiini (esim. maaöljyjakeet), kasviöljyt (esim. maapähkinä-/seesamiöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli) ja vesi; kiinteät kantaja-aineet, kuten luonnolliset kiviainejauheet (esim. kaoliini, savet, talkki, liitu), synteettiset kiviainejauheet (esim. hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri); emulgaattorit, kuten ionittomat ja anioniset emulgaattorit (esim. polyoksietyleni-rasvahappoesterit, polyoksietyleni-rasva-alkoholieetterit, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijätelipeät, metyylliselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja liukastimet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Suun kautta annettaessa voivat tabletit luonnollisesti sisältää mainittujen kantaja-aineitten lisäksi myös lisääaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia, yhdessä lisääaineitten, kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen), gelatiinin ja vastaavien kanssa. Edelleen voidaan tabletoinnissa käyttää mukana liukastimia, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia.

Suun kautta käytettäväksi tarkoitettujen vesisuspensioitten ja/tai eliksiirien tapauksessa voidaan vaikuttaviin aineisiin lisätä yllämainittujen apuaineitten lisäksi makua parantavia ja väriaineita.

Parenteraalisesti käytettäessä voidaan vaikuttavan aineen liuokset antaa käyttäen sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

Vaikuttavat aineet voivat olla kapsелеissa, tableteissa, pastilleissa, rakeissa, ampulleissa jne. myös annosyksikkömuodossa, jolloin jokainen annosyksikkö on sovitettu siten, että siitä saadaan yksi annos aktiivista aineosaa.

Uudet yhdisteet voivat valmisteissa olla myös seoksina muiden tunnettujen vaikuttavien aineitten kanssa.

Uusia vaikuttavia aineita voidaan käyttää tavallisella tavalla. Käyttö on edullisesti suun kautta, parenteraalinen, erikoisesti ihon alainen, mutta myös iholle levitys on kuitenkin samoin mahdollinen.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa uusia yhdisteitä määrä noin 0,1 - noin 50 mg kg ruumiin painoa päivää kohti tehokkaitten tulosten saavuttamiseksi.

Siitä huolimatta voi mahdollisesti olla välttämätöntä poiketa mainituista määristä, nimittäin riippuen koe-eläimen painosta tai antotiestä, mutta myös riippuen eläinlajista ja niiden yksilöllisestä suhtautumisesta lääkitykseen tai valmistelajista ja ajankohdasta tai ajan jaksosta, jona anto tapahtuu. Siten voi olla joissakin tapauksissa riittävää selviytyä alle edellä mainittujen vähimmäismäärien, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja on ylitettävä. Suurempia määriä annettaessa voi olla suositeltavaa jakaa nämä useiksi yksittäisannoina pitkin päivää. Ihmis- ja eläinlääketieteessä on tarkoitettu käytettäväksi samaa annosteluasteikkoa. Merkityksen mukaan ovat voimassa myös muut yllä mainitut esitykset.

Keksinnön mukaisten vaikuttavien aineitten vaikutusta mato-
lääkkeenä kuvaavat lähemmin seuraavat käyttöesimerkit.

Esimerkki A

Maha- ja suolistomato-koe/lammas

Kokeellisesti *Haemonchus contortus* tai *Trichostrongylus colubriformis*-lajeilla infektoidut lampaat käsiteltiin loisten prepa-
tenssiajan kuluttua. Vaikuttavan aineen määrä annettiin puhtaana vaikuttavana aineena suun kautta gelatiinikapseleissa.

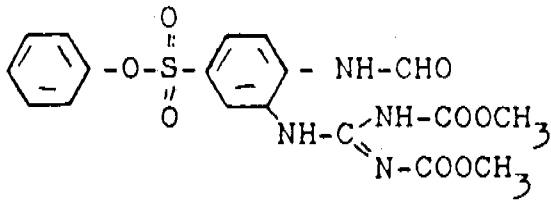
Vaikutusaste määritellään siten, että ulosteen mukana erottuneet madonmunat lasketaan kvantitatiivisesti ennen ja jälkeen käsittelyn.

Munien erottumisen täydellinen lakkaaminen käsittelyn jälkeen tarkoittaa, että madot ajettiin pois ja ovat niin vahingoittuneita, etteivät ne enää voi tuottaa munia (Dosis effectiva).

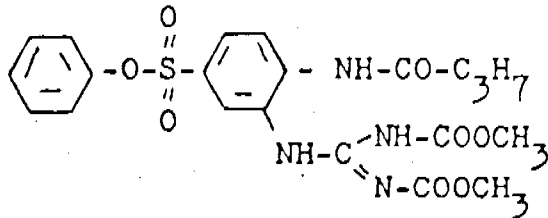
Kokeillut vaikuttavat aineet ja tehokkaat annostukset (Dosis effectiva minima) näkyvät seuraavasta taulukosta.

Taulukko 1 (Esimerkkiin A)

Keksinnön mukainen vaikuttava aine

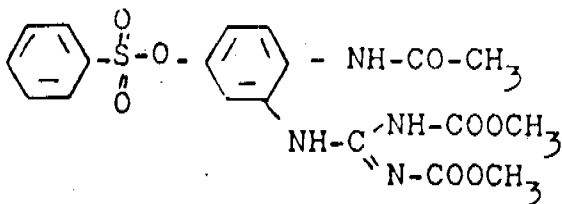
Dosis effective minima (red. > 90%)
mg/kg ruumiin painoa

Trichostrong. col. 0,5



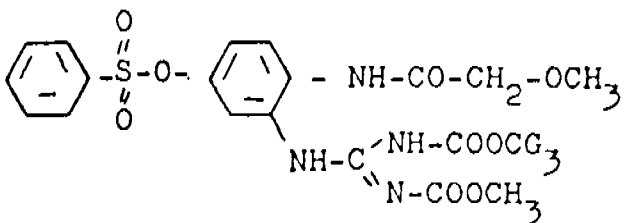
Trichostrong. col. 1

Haemonchus cont. 2,5

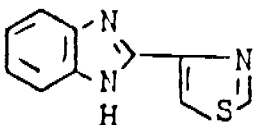


Trichostrong. col. 0,5

Haemonchus cont. 2,5



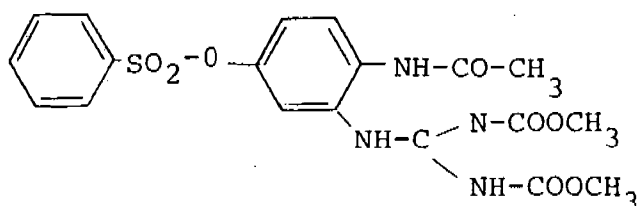
Haemonchus cont. 1

Tunnettu vertailuvalmiste "Thiabendazole"

Haemonchus cont. 50

Trichostrong. col. 25

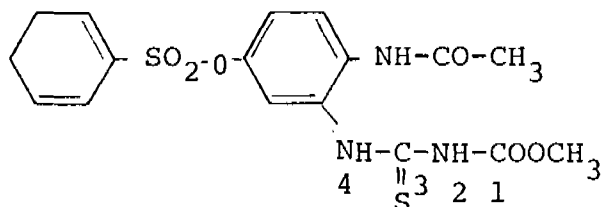
Valmistusesimerkit
Esimerkki 1



10,1 g (0,033 moolia) 2-amino-4-fenyylisulfonyylioksi-asetanilidia 200 ml:ssa metanolia ja 5 ml:ssa jäätikkää sekoitetaan 7,5 g:aan (0,036 moolia) N,N'-bis-metoksykarbonyyli-isotiourea-S-metyyli-eetteriä 15 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sakka imetään pois, pestään eetterillä ja kiteytetään etikkaesteristä. Saadaan 9,8 g N-(2-asetamino-5-fenyylisulfonyylioksi-fenyyli)-N,N'-bis-metoksykarbonyyli-guanidiinia sp. 180°C.

Lähtöaineena käytetty 2-amino-4-fenyylisulfonyylioksi-asetanilidi (sp. 152°C) saadaan katalyyttisesti hydraten 2-nitro-4-fenyylisulfonyylioksi-asetanilidista sp. 110°C. 2-nitro-4-fenyylisulfonyylioksi-asetanilidi puolestaan saadaan saatettaessa 4-hydroksi-2-nitroasetanilidi reagoimaan bentseenisulfokloridin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa tai asetyloimalla 2-nitro-4-fenyyli-sulfonyylioksi-aniliini, sp. 149-150°C, asetyylikloridilla.

Esimerkki 2

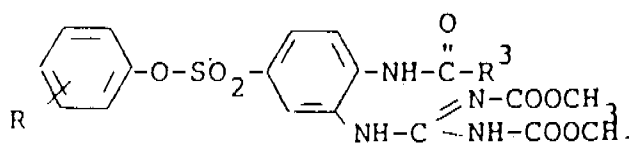
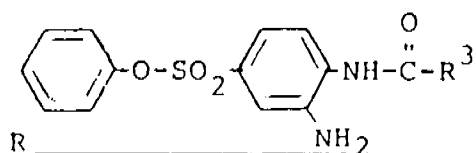


15,3 g (0,05 moolia) 2-amino-4-fenyyli-sulfonyylioksi-asetanilidia 200 ml:ssa asetonia sisältävään liuokseen lisätään 6,05 g kaliumrodanidia ja tiputetaan +5°C:ssa 4,85 g kloorimuurahaishappometyyliesteriä liuotettuna 50 ml:aan asetonia. Sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja saadaan suodatuksen ja tyhjässä väkevöin-

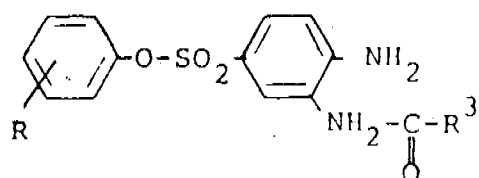
nin jälkeen 14 g 4-(2-asetamido-5-fenyylisulfonyylioksifenyyli)-tioallofaanihappometyyliesteriä, sp. 189°C (haj.).

Esimerkki 3

Esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaan saadaan N,N'-bis-metoksikarbonyyli-S-metyyli-isotioureasta ja 2-amino-4- ja 5-substituoituista anilideista seuraavat yhdisteet:

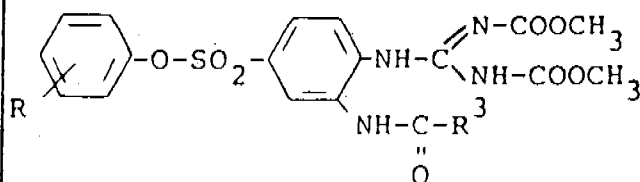
LähtöaineetKeksinnön mukaan valmistetut aineet

R	R ³	Sp. (°C)	R	R ³	Sp. (°C)
H	H	133-134	H	H	168-169
H	CH ₃	-	H	CH ₃	182-183
H	CH ₂ -OCH ₃	-	H	CH ₂ -OCH ₃	132-134
H	C ₂ H ₅	-	H	C ₂ H ₅	
H	C ₃ H ₇	-	H	C ₃ H ₇	148
H	C ₄ H ₉		H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉		H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁		H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂		H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$		H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -CH ₃		H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃		H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅		3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃		3-CF ₃	CH ₃	
3-CF ₃	C ₃ H ₇	160-161	3-CF ₃	C ₃ H ₇	
3-OCH ₃	C ₂ H ₅		3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H		3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇		4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇		4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇		4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅		4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅		4-CN	C ₂ H ₅	
3-Cl	C ₃ H ₇		3-Cl	C ₃ H ₇	
4-CF ₃	C ₃ H ₇		4-CF ₃	C ₃ H ₇	

LähtöaineetKeksinnön mukaan valmistetut aineet

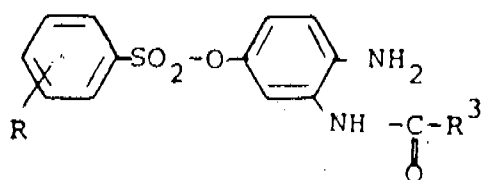
R R³ Sp(°C)

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\bigcirc$
H	CH ₂ -N $\bigcirc$ N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅
3-Cl	C ₃ H ₇



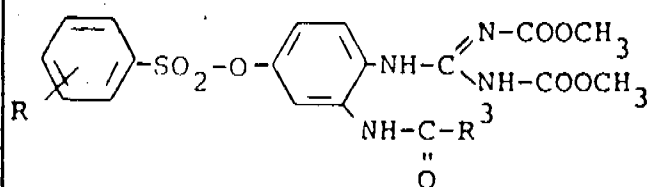
R R³ Sp(°C)

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\bigcirc$
H	CH ₂ -N $\bigcirc$ N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅
3-Cl	C ₃ H ₇

LähtöaineetKeksinnön mukaan valmistetut aineet

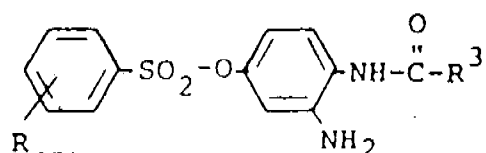
R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\bigcirc$
H	CH ₂ -N $\bigcirc$ N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅
3-Cl	C ₃ H ₇
3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇



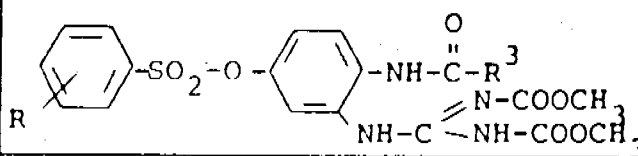
R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\bigcirc$
H	CH ₂ -N $\bigcirc$ N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅
3-Cl	C ₃ H ₇
3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇

Lähtöaineet

R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

H	H	125
H	CH ₂ -OC ₂ H ₅	
H	CH ₂ -OCH ₃	142-143
H	C ₂ H ₅	140-141
H	C ₃ H ₇	80-82
H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\square$	
H	CH ₂ -N $\square$ -N-CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃	103
3-CF ₃	C ₃ H ₇	87
3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅	
4-Cl	C ₃ H ₇	
3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇	

Keksinnön mukaan valmistetut aineet

R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

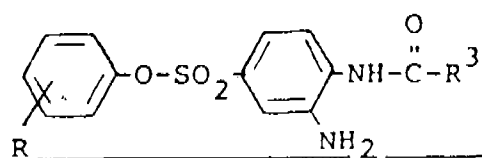
H	H	160-161
H	CH ₂ -OC ₂ H ₅	
H	CH ₂ -OCH ₃	149-150
H	C ₂ H ₅	131-132
H	C ₃ H ₇	160-161
H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\square$	
H	CH ₂ -N $\square$ -N-CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃	177-178
3-CF ₃	C ₃ H ₇	163
3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅	
4-Cl	C ₃ H ₇	
3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇	

Esimerkki 4

Esimerkissä 2 kuvatun menetelmän mukaan saadaan metoksikarbo-
nyyli-isotiosyanaatista ja 2-amino-4- ja 5-substituoiduista anili-
deista seuraavat yhdisteet:

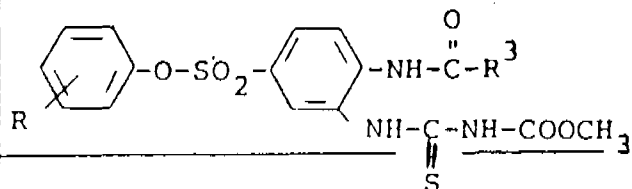
Lähtöaineet

Keksinnön mukaan valmistetut aineet



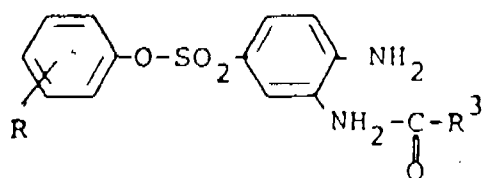
R R³ Sp. (°C)

H	H	133-134
H	CH ₃	
H	CH ₂ -OCH ₃	
H	C ₂ H ₅	
H	C ₃ H ₇	
H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -N-CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃	
3-CF ₃	C ₃ H ₇	
3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅	
3-Cl	C ₃ H ₇	



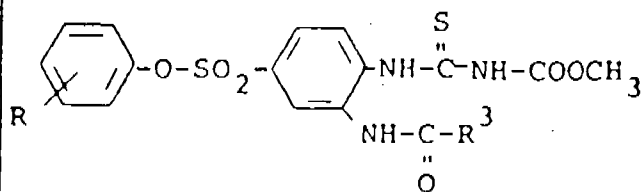
R R³ Sp. (°C)

H	H	196 (haj.)
H	CH ₃	
H	CH ₂ -OCH ₃	
H	C ₂ H ₅	
H	C ₃ H ₇	
H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$	
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -N-CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃	
3-CF ₃	C ₃ H ₇	
3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅	
3-Cl	C ₃ H ₇	

LähtöaineetKeksinnön mukaan valmistetut aineet

R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N _(cyclohexyl)
H	CH ₂ -N _(cyclohexyl) -N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅

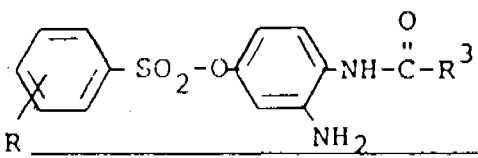
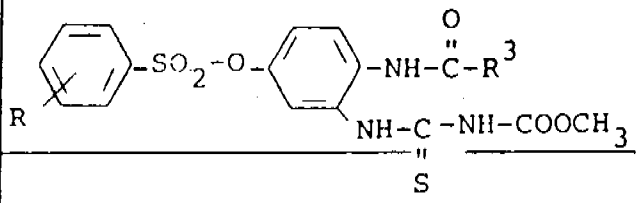


R	R ³	Sp. (°C)
---	----------------	----------

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N _(cyclohexyl)
H	CH ₂ -N _(cyclohexyl) -N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅

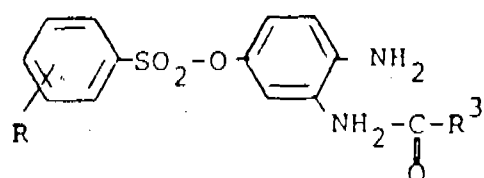
Lähtöaineet

Keksinnön mukaan valmistetut aineet

					
R	R ³	Sp. (°C)	R	R ³	Sp. (°C)
H	H	103	H	H	165 (haj.)
H	CH ₃		H	CH ₃	
H	CH ₂ -OCH ₃		H	CH ₂ -OCH ₃	
H	C ₂ H ₅		H	C ₂ H ₅	
H	C ₃ H ₇		H	C ₃ H ₇	
H	C ₄ H ₉		H	C ₄ H ₉	
H	iso C ₄ H ₉		H	iso C ₄ H ₉	
H	C ₅ H ₁₁		H	C ₅ H ₁₁	
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂		H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂		H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
H	CH ₂ -N $\bigcirc$		H	CH ₂ -N $\bigcirc$	
H	CH ₂ -N $\bigcirc$ -N-CH ₃		H	CH ₂ -N $\bigcirc$ -N-CH ₃	
H	CH ₂ -SCH ₃		H	CH ₂ -SCH ₃	
3-CF ₃	C ₂ H ₅		3-CF ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	CH ₃		3-CF ₃	CH ₃	
3-CF ₃	C ₃ H ₇		3-CF ₃	C ₃ H ₇	
3-OCH ₃	C ₂ H ₅		3-OCH ₃	C ₂ H ₅	
3-CF ₃	H		3-CF ₃	H	
4-CH ₃	C ₃ H ₇		4-CH ₃	C ₃ H ₇	
4-NO ₂	C ₃ H ₇		4-NO ₂	C ₃ H ₇	
4-NH ₂	C ₃ H ₇		4-NH ₂	C ₃ H ₇	
4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅		4-CH ₃ CO-NH	C ₂ H ₅	
4-CN	C ₂ H ₅		4-CN	C ₂ H ₅	
3-Cl	C ₃ H ₇		3-Cl	C ₃ H ₇	
3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇		3-CH ₃ CO-NH	C ₃ H ₇	

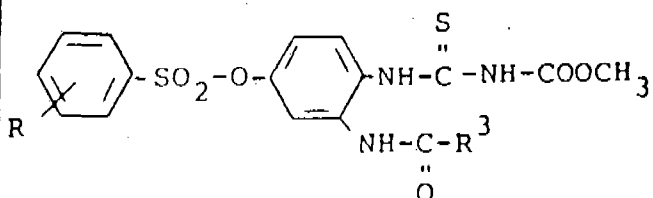
Lähtöaineet

Keksinnön mukaan valmistetut aineet



R R³ S p.(°C)

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅

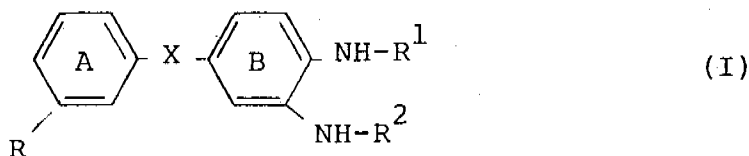


R R³ S p.(°C)

H	H
H	CH ₃
H	CH ₂ -OCH ₃
H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇
H	C ₄ H ₉
H	iso C ₄ H ₉
H	C ₅ H ₁₁
H	CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
H	CH ₂ -N(CH ₃) ₂
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$
H	CH ₂ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ -N-CH ₃
H	CH ₂ -SCH ₃
3-CF ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	CH ₃
3-CF ₃	C ₃ H ₇
3-OCH ₃	C ₂ H ₅
3-CF ₃	H
4-CH ₃	C ₃ H ₇
4-NO ₂	C ₃ H ₇
4-NH ₂	C ₃ H ₇
4-CH ₃ COO-NH	C ₂ H ₅
4-CN	C ₂ H ₅

Patenttivaatimukset:

1. Substituoidut bentseenisulfonihappoesterit, t u n n e t t u siitä, että ne ovat kaavan:

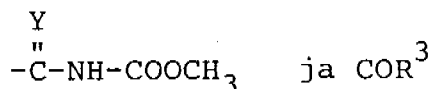


mukaiset, jossa

R tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituoitua alkyyli-, syaano-, alkoksi-, halogeeni-, trifluorimetyyli-, amino-, asyyliamino- tai nitroryhmää,

X tarkoittaa ryhmää SO_3 , ja

R^1 ja R^2 ovat toisiinsa nähden erilaiset ja tarkoittavat vaihtoehtoisesti kulloinkin toista ryhmistä:

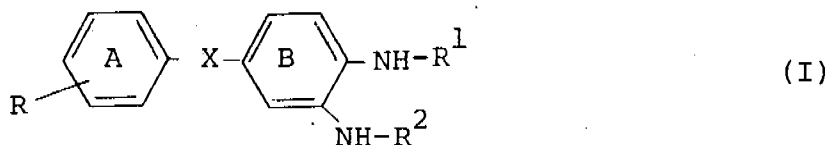


jolloin

Y tarkoittaa S tai $\text{N}-\text{COOCH}_3$, ja

R^3 tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituoitua alkyyli- tai alkoksiryhmää, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

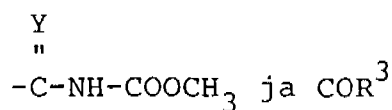
2. Valmistusmenetelmä substituoituille kaavan:



mukaisille bentseenisulfonihappoestereille, jossa

R tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituoitua alkyyli-, syaano-, alkoksi-, halogeeni-, trifluorimetyyli-, amino-, asyyliamino- tai nitroryhmää,

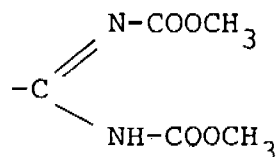
X tarkoittaa ryhmää SO_3 , ja
 R^1 ja R^2 ovat toisiinsa nähden erilaiset ja vaihtoehtoisesti
 tarkoittavat toista ryhmistä



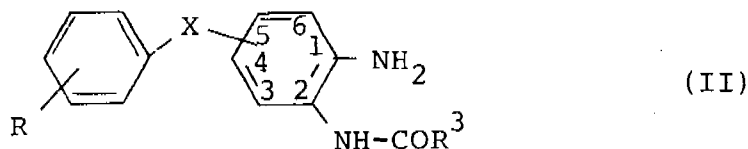
jolloin

Y tarkoittaa S tai $\text{N}-\text{COOCH}_3$ ja
 R^3 tarkoittaa vetyatomia, mahdollisesti substituoitua alkyylili-
 tai alkoksiryhmää, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävälle suoloil-
 le, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (I) mukaisten substituoitujen bentseenisulfonihappo-
 estereiden valmistamiseksi, joissa toinen ryhmistä R^1 tai R^2 tarkoit-
 taa ryhmää

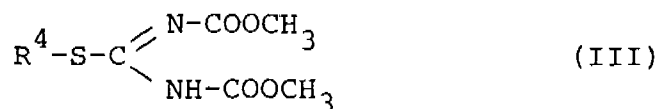


kaavan (II) mukaiset fenyyliaminoyhdisteet,



jossa

X, R ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja jossa substituentti
 X voi olla sitoutunut substituoituneen 1-amino-fenyyli-ryhmän asemaan
 4 tai asemaan 5, saatetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä reagoi-
 maan kaavan

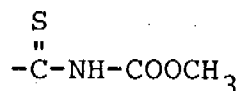


mukaisten isotioureoitten kanssa, jossa

R^4 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, liuot-
 timen ja mahdollisesti hapon läsnäollessa,

näin saadut kaavan (I) mukaiset bentseenisulfonihappoesterit mahdollisesti eristetään ja nämä saatetaan happojen avulla mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävien suolojensa muotoon, tai että

b) kaavan (I) mukaisten substituotujen bentseenihappoestereitten valmistamiseksi, joissa toinen ryhmistä R^1 tai R^2 tarkoittaa ryhmää



kaavan (II) mukaiset fenyyliaminoyhdisteet saatetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä reagoimaan metoksikarbonyyli-isotiosyanaatin kanssa, niin saadut kaavan (I) mukaiset bentseenisulfonihappoesterit mahdollisesti eristetään tai nämä mahdollisesti saatetaan happojen avulla fysiologisesti hyväksyttävien suolojensa muotoon.

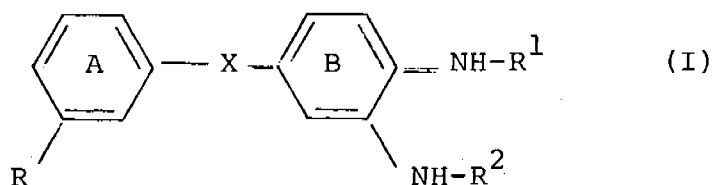
3. Lääkkeet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista substituotua bentseenisulfonihappoesteriä.

4. Matolääkkeitten valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaiset substituoidut bentseenisulfonihappoesterit sekoitetaan inertteihin, myrkyttömiin, farmaseuttisesti soveltuviin kantaja-aineisiin.

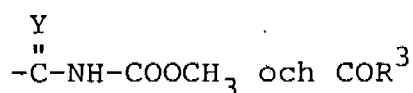
5. Matotautien käsittelymenetelmä, t u n n e t t u siitä, että ihmisiä tai eläimiä, jotka ovat sairastuneet matotauteihin, käsitellään patenttivaatimuksen 1 mukaisilla substituoiduilla bentseenisulfonihappoestereillä.

Patentkrav:

1. Substituerad bensolsulfonsyraester med formeln:

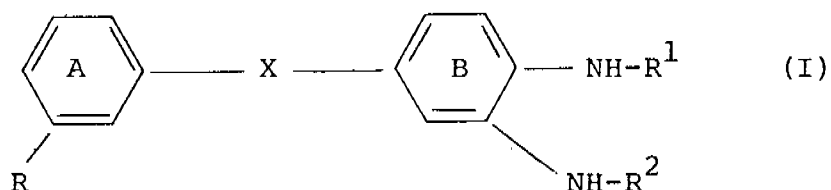


vari R står för väte, eventuellt substituerad alkyl, cyano, alkoxi, halogen, trifluormetyl, amino, acylamino eller nitro, X står för gruppen SO_3 , och R^1 och R^2 är varandra olika och står växelvis i vart och ett fall för någon av resterna

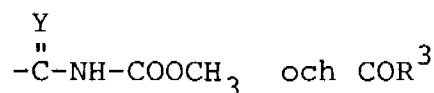


varvid Y står för S eller N- COOCH_3 , och R^3 står för väte, eventuellt substituerad alkyl eller alkoxi, jämte fysiologiskt fördragbara salt därav.

2. Förfarande för framställning av substituerade bensolsulfonsyraestrar med formeln:



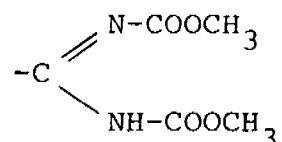
vari R står för väte, eventuellt substituerad alkyl, cyano, alkoxi, halogen, trifluormetyl, amino, acylamino eller nitro, X står för gruppen SO_3 , och R^1 och R^2 är varandra olika och står växelvis i vart och ett fall för någon av resterna:



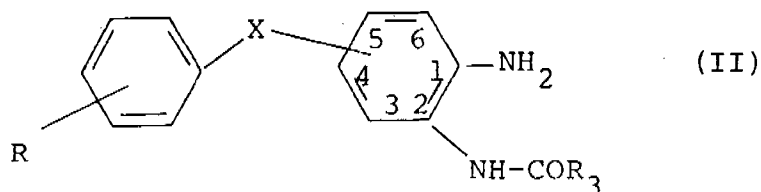
varvid Y står för S eller N- COOCH_3 , och R^3 står för väte, even-

tueellt substituerad alkyl eller alkoxi, jämte fysiologiskt fördragbara salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

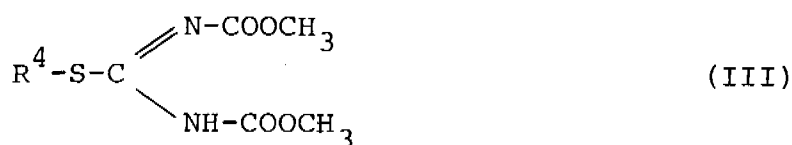
a) för framställning av substituerade bensolsulfonsyraestrar med formeln (I), vari någondera av resterna R^1 eller R^2 står för



omsätter fenylaminoföreningar med formeln (II):

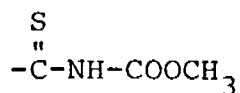


vari X , R och R^3 har ovan angivna betydelse och vari substituenten X kan vara förenad med ställning 4 eller ställning 5 av den substituerade 1-amino-fenylgruppen med formeln (II), enligt i och för sig kända metoder med isotiourinämnen med formeln:



vari R^4 står för alkyl med 1-4 kolatomer, i närvaro av ett utspädningsmedel och eventuellt i närvaro av en syra, varefter den sålunda erhållna bensolsulfonsyraestern med formeln (I) eventuellt isoleras eller denna eventuellt med syror överförs i sina fysiologiskt föredragbara salt, eller att man

b) för framställning av substituerade bensolsulfonsyraestrar med formeln (I), vari någondera av resterna R^1 och R^2 står för gruppen:



omsätter fenylaminoföreningar med formeln (II) enligt i och för sig kända metoder med metoxikarbonylisotiocyanat, eventuellt isolerar den sålunda erhållna bensolsulfonsyraestern med formeln (I) eller eventuellt överför denna med syror i fysiologiskt fördragbara salt därav.

3. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone en substituerad bensolsulfonsyraester enligt patentkravet 1.

4. Förfarande för framställning av antemintiska medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar substituerad bensolsulfonsyraester enligt patentkravet 1 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärarmaterial.

5. Förfarande för behandlande av helmintiaser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man administrerar substituerad bensolsulfonsyraester enligt patentkravet 1 åt människor eller djur, vilka lider av helmintiaser.