(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953519 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 953519

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D279/06
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.11.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.07.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.07.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **15.11.1994 PCT/EP1994/003779**

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

25.11.1993 CH 3523/93 03.12.1993 CH 3616/93

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Missbach, Martin, Rheinfelden, SVEITSI, (CH)

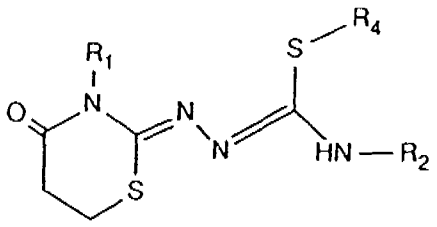
(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Uudet substituoidut tiosemikarbatsonihappoesterit
Nya substituerade tiosemikarbazonsyraestrar

Uudet substituoidut tiosemikarbatsonihappoesterit

Tämä keksintö koskee uusia substituoituja tiosemikarbatsonihappoestereitä joiden kaava I on



(I)

jossa R_1 on alempialkyyli, alempialk-2-en-1-yyli, alempialk-2-yn-1-yyli, tai aryyli-alempialkyyli,
R_2 on vety, alempialkyyli, aryyli, aryyli-alempialkyyli, alempialk-2-en-1-yyli, alempialk-2-yn-1-yyli, tyydyttymätön tai tyydyttynyt heterosyklyyli-alempialkyyli, alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on alempialkyyli, aryyli, aryyli-alempialkyyli, aryyli-alempialkenyyli, heteroaryyli (hetaryyli), aryylioksi, aryyli-alempialkoksi tai alempialk-2-en-1-yylioksi, ja R_4 on alempialkyyli, alempialkoksi, alempialk-en-1-yyli, alempi-alk-2-yn-1-yyli, aryyli-alempialkyyli, aryyli-alempialkenyyli, tai myös alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli ja niiden suoloja, menetelmää sanottujen yhdisteiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia, ja niiden käyttöä lääkeaineina.

Tässä selityksessä sanalla "alempi" määritellyt radikaalit ja yhdisteet tarkoittavat sellaisia, jotka mieluimmin sisältävät enintään 7, edullisesti enintään 4 hiiliatomia.

Alempialk-2-en-1-yyli on tyypillisesti C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, edullisesti allyyli tai metallyyli.

Alempialk-2-yn-1-yyli on tyypillisesti C_3-C_5-alk-2-yn-1-

yyli, edullisesti prop-2-yn-1-yyli tai myös but-2-yn-1-yyli.

Alempialkyyli on C_1-C_4-alkyyli, tyypillisesti metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli.

Alempialkoksi on tyypillisesti n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, tai tert-butoksi, edullisesti etoksi, ja aivan erityisesti metoksi.

Aryyli sellaisenaan ja yhdistelmäradikaalien osana, kuten aryyli-alempialkyylissä, on tyypillisesti fenyyli tai naftyyli, esimerkiksi 1- tai 2-naftyyli, tai substituoitu fenyyli tai naftyyli, tyypillisesti fenyyli tai naftyyli, joka on substituoitu alempialkyylilla, hydroksi-alempialkyylillä, halo-alempialkyylillä, hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, syanolla ja/tai nitrolla. Aryyli on edullisesti substituoimaton fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu edellämainitulla tavalla, ja aivan erityisesti se on fenyyli.

Aryyli-alempialkyyli on mieluimmin fenyyli-alempialkyyli ja aivan erityisesti bentsyyli.

Alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli on tyypillisesti metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyli, tai myös metoksi- tai etoksikarbonyylietyyli.

Alempialkanoyylioksi on tyypillisesti propionyylioksi tai pivaloyylioksi, ja on mieluimmin asetoksi.

Hydroksi-alempialkyyli on tyypillisesti 2- tai 3-hydroksi-alempialkyyli, kuten 2-hydroksipropyyli, 3-hydroksipropyyli tai 3-hydroksi-2-metyylipropyyli.

Halogeeni tarkoittaa halogeenia, jonka atominumero on

enintään 35, tyypillisesti klooria tai fluoria, ja myös bromia.

Halogeeni-alempialkyyli on tyypillisesti 2- tai 3-halo-alempialkyyli, kuten 2-halopropyyli, 3-halopropyyli tai 3-halo-2-metyylipropyyli.

Tyydyttymätön heterosyklyyli-alempialkyyli on tyypillisesti heteroaryyli-alempialkyyli (hetaryyli-alempialkyyli).

Hetaryyli yhdistelmäradikaaleissa, kuten hetaryyli-alempialkyylissä, on mielummin monosyklinen ja myös bisyklinen tai polysyklinen heterosyklinen radikaali, jossa on aromaattisuutta. Bisyklinen ja polysyklinen heteroaryyli voi koostua useista heterosyklisistä renkaista tai edullisesti voi koostua yhdestä heterosyklistä ja yhdestä tai useammasta kuin yhdestä, sopivasti yhdestä tai kahdesta ja mieluimmin yhdestä fuusioidusta karbosyklisestä renkaasta, edullisesti bentseenirenkaasta. Kukin yksittäinen rengas sisältää tyypillisesti 3, 5, 6, tai 7 renkaanjäsentä, ja mieluimmin 5 tai 6 renkaanjäsentä. Hetaryyli on mieluimmin atsasyklinen, tiasyklinen, oksasyklinen, tiatsasyklinen, tiadiatsasyklinen, oksatsasyklinen, diatsasyklinen, triatsasyklinen ja tetratsasyklinen radikaali.

Hetaryyli on edullisimmin monosyklinen monoatsasyklinen, monotiasyklinen tai monoksasyklinen radikaali, kuten pyrryyli, esim. 2- tai 3-pyrryyli, pyridyyli, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyli, tienyyli, esim. 2- tai 3-tienyyli, tai furyyli, esim. 2-furyyli; bisyklinen monoatsasyklinen, monoksasyklinen tai monotiasyklinen radikaali, kuten indolyyli, esim. 2- tai 3-indolyyli, kinolinyyli, kuten 2- tai 4-kinolinyyli, isokinolinyyli, esim. 1-isokinolinyyli, bentsofuranyyli, esim. 2- tai 3-bentsofuranyyli tai bentsotienyyli, esim. 2- tai 3 bentso-

tienyyli; monosyklinen diatsasyklinen, triatsasyklinen, tetratsasyklinen, oksatsasyklinen, tiatsasyklinen tai tiadiatsasyklinen radikaali, kuten imidatsolyyli, esim. 2-imidatsolyyli, pyrimidinyyli, esim. 2- tai 4-pyrimidinyyli, triatsolyyli, esim. 1,2,4-triatsol-3-yyli, tetratsolyyli, esim. 1- tai 5-tetratsolyyli, oksatsolyyli, esim. 2-oksatsolyyli, isoksatsolyyli, esim. 3- tai 4-isoksatsolyyli, tiatsolyyli, esim. 2-tiatsolyyli, isotiatsolyyli, esim. 3- tai 4-isotiatsolyyli tai 1,2,4- tai 1,3,4-tiadiatsolyyli, esim. 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli; tai bisyklinen diatsasyklinen, oksatsasyklinen tai tiatsasyklinen radikaali, kuten bentsimidatsolyyli, esim. bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, esim. 2-bentsoksatsolyyli, tai bentsotiatsolyyli, esim. 2-bentstiatsolyyli.

Hetaryyliradikaalit ovat substituoimattomia tai ne sisältävät substituentteja. Sopivia substituentteja rengashiiliatomeissa ovat sopivasti ne jotka on mainittu edellä aryyliradikaalien yhteydessä, ja lisäksi okso (=O). Rengastyppiatomit voivat olla substituoituja alempialkyylillä, aryylialempialkyylillä, alempialkanoyylillä, bentsoyylilla, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla tai oksidolla ($-\underline{O}^{\ominus}$).

Hetaryyli on aivan erityisesti pyridyyli, tienyyli, pyrryyli tai furyyli.

Hetaryyli-alempialkyyli on aivan erityisesti pyridyylimetyyli, tienyylimetyyli, pyrryylimetyyli tai furyylimetyyli.

Tyydyttynyt heterosyklyyli-alempialkyyli sisältää 5- tai 6-jäsenisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka sisältää typpi- tai happiatomin ja on edullisesti atsasyklinen tai oksasyklinen radikaali, joka voi olla subs-

tituoitu tai substituoimaton.

Tyydyttynyt 6-jäseninen heterosyklinen rengas voi happiatomin lisäksi sisältää typpiatomin.

Tyydyttynyt 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen radikaali on sopivasti pyrrolidinyyli, piperidino, piperidyyli, tetrahydrofuranyyli tai tetrahydropyranyyli, jossa yksi tai myös useampi kuin yksi vetyatomi voi olla korvattu yhdellä tai useammalla kuin yhdellä substituentilla, tyypillisesti alempialkyylillä.

Tyydyttynyt 6-jäseninen heterosyklinen radikaali, joka happiatomin lisäksi sisältää myös typpiatomin, on tyypillisesti morfolino tai myös morfolinyyli.

Tyydyttynyt heterosyklyyli-alempialkyyli on aivan erityisesti pyrrolidinyylimetyyli, tetrahydrofuranyylimetyyli tai myös tetrahydropyranyylimetyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat tyypillisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sopivien mineraalihappojen, kuten halogeenivetyhappojen, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, mukaanlukien hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, suolat sopivien alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen tai N-substituoitujen sulfaamihappojen kanssa, mukaanlukien metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tosylaatit tai N-sykloheksyylisulfamaatit (syklamaatit), tai suolat vahvojen orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen tai tyydyttymättömien tai hydroksyloitujen alifaattisten dikarboksyylihappojen kanssa, mukaanlukien asetaatit, oksalaatit, malonaatit, maleaatit, fumaraatit, tartraatit tai sitraatit. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat tyypillisesti farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sopivien mineraali-

happojen, kuten halogeenivetyhappojen, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, mukaanlukien hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, suolat sopivien alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen tai N-substituoitujen sulfaamihappojen kanssa, mukaanlukien metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tosylaatit tai N-sykloheksyylisulfamaatit (syklamaatit).

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti niillä on korostuneet antiartritisvaikutukset. Nämä ominaisuudet voidaan osoittaa *in vivo* adjuvans-artritis-mallikokeessa rotassa I. Wiesenberg et al.'in kokeen mukaisesti, Clin. Exp.Immunol. 78, 245 (1989) annosalueella noin 0,1 - noin 10,0 mg/kg p.o. tai i.p., edullisesti noin 0,1 - noin 3,0 mg/kg p.o. tai i.p.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan siten käyttää reumalkuperää olevien sairauksien hoitoon. Tällaisia tauteja ovat erityisesti nivelreuma, nuoruusiän reuma, jäykistävä nikamatulehdus (ankylosing spondylitis) ja muut seronegatiiviset nikamatulehdukset (spondylarthrides), esim. nikamatulehdukset haavaisessa paksusuolen tulehduksessa ja Crohn'in taudissa, ja myös reaktiiviset niveltulehdukset, kollageenitaudit, kuten lupus erythematosus, degeneratiiviset reumaattiset taudit, nivelenulkopuoliset reumaattiset ja parareumaattiset taudut, kuten kihti ja osteoporoosi.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on C_1-C_4-alkyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-alempialkyyli, R_2 on vety, C_1-C_4-alkyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, fenyyli, naftyyli, fenyyli-alempialkyyli, pyridyyli-alempialkyyli, tienyyli-alempialkyyli, pyrryy-

li-alempialkyyli tai furyyli-alempialkyyli, pyrrolidinyyli-alempialkyyli, tetrahydrofuranyyli-alempialkyyli tai tetrahydropyranyyli-alempialkyyli, tai C_1-C_4-alkoksikarbonyyli-C_1-C_4-alkyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, naftyyli, pyridyyli, tienyyli, pyrryyli, furyyli, fenoksi, fenyyli-C_1-C_4-alkoksi tai C_3-C_5-alk-2-en-1-yylioksi, fenyyli-alempialkyyli tai fenyyli-alempialkenyyli, ja R_4 on C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-C_1-C_2-alkyyli, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

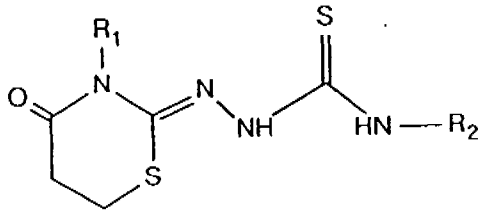
Keksintö koskee aivan erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on C_1-C_4-alkyyli, tyypillisesti metyyli tai etyyli, edullisesti propyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, kuten allyyli tai metallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-alempialkyyli, kuten bentsyyli tai fenyylietyyli, ja R_2 on vety, C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli tai etyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, tyypillisesti allyyli tai metallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, fenyyli, fenyyli-alempialkyyli, kuten bentsyyli tai fenetyyli, pyridyyli-alempialkyyli, tienyyli-alempialkyyli, pyrryyli-alempialkyyli tai furyyli-alempialkyyli, pyrrolidinyyli-alempialkyyli, tetrahydrofuranyyli-alempialkyyli tai tetrahydropyranyyli-alempialkyyli, esimerkiksi pyridyylimetyyli, tienyylimetyyli, pyrryylimetyyli, tai furyylimetyyli, pyrrolidinyylimetyyli, tetrahydrofuranyylimetyyli tai tetrahydropyranyylimetyyli, C_1-C_4-alkoksikarbonyyli-C_1-C_4-alkyyli, kuten metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyli tai metoksi- tai etoksikarbonyylietyyli, tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, fenyyli, pyridyyli, tienyyli, fenoksi, bentsoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yylioksi, kuten allyyli- tai metallyylioksi tai myös bentsyyli tai fenyyliallyyli, ja R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli tai etyyli, C_1-C_2-alkoksi, kuten

metoksi tai etoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, esim. allyyli, metallyyli tai dimetyyliallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-C_1-C_2-alkyyli, kuten bentsyyli, ja niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa R_1 on propyyli, allyyli, metallyyli, prop-2-yn-1-yyli tai bentsyyli, ja R_2 on vety, metyyli, allyyli, prop-2-yn-1-yyli, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, tienyylimetyyli, pyrryylimetyyli tai furyylimetyyli, pyrrolidinyylimetyyli, tetrahydrofuranyylimetyyli tai tetrahydropyranyylimetyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on metyyli, fenyyli, fenoksi, bentsoksi, allyloksi, bentsyyli tai fenyyliallyyli, ja R_4 on allyyli, dimetyyliallyyli, prop-2-yn-1-yyli tai bentsyyli, sekä niiden suoloja, mieluimmin farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksintö koskee erityisesti esimerkeissä mainittuja kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla kaavan II mukainen yhdiste



(II)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

$$R_4\text{-}X \qquad \text{(III)}$$

jossa X on nukleofuginen lähtevä ryhmä.

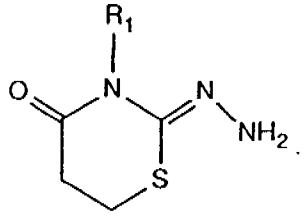
Radikaali X kaavan III mukaisessa yhdisteessä on mieluimmin halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, ja myös esim. sulfonyylioksi, joka on substituoitu alifaattisilla tai aromaattisilla ryhmillä, esim. metyylisulfonyylioksi (mesilaatti) tai 4-metyylifenyylisulfonyylioksi (tosylaatti). Lähtevänä ryhmänä X voi myös olla trifluoriasetaattiryhmä kaavan III mukaisessa yhdisteessä R_4-X.

Kaavan II mukaisen yhdisteen kondensaatio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan emäksisen kondensaatioaineen, sopivasti tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trialempialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin, Hünig-emäksen tai orgaanisen typpiemäksen, kuten pyridiinin tai kinoliinin läsnäollessa, lämpötila-alueella 25 - 120°C, sopivasti liuottimen kiehumalämpötilassa.

Sopivia liuottimia ovat proottiset ja aproottiset liuottimet, tyypillisesti alifaattiset halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, edullisesti metyleenikloridi, tai alifaattiset tai sykloalifaattiset eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani. Muita sopivia liuottimia ovat tolueeni ja myös etanoli.

Joissakin tapauksissa voidaan reaktiokatalysaattoriksi lisätä suolaa, kuten natrium- tai kaliumjodidia, ja/tai katalyyttistä määrää dimetyyliaminopyridiiniä.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa tyypillisesti saattamalla yhdiste, jonka kaava IV on



(IV)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan

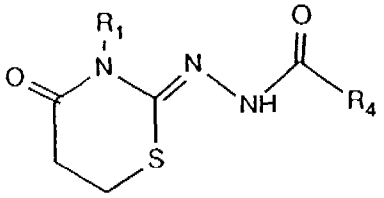
V mukaisen isotiosyanaatin kanssa

$$R_2\text{- NCS} \qquad \text{(V)}$$

jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Yleisen kaavan IV mukaisen hydratsonin reaktio yleisen kaavan V mukaisen isotiosyanaatin kanssa suoritetaan mieluimmin inertissä liuottimessa, sopivasti alempialkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa tai isopropanolissa, eetteriliuottimessa, kuten dietyylieetterissä, dibutyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, hiilivedyssä, kuten bentseenissä, tolueenissa tai heksaanissa, tai halogenoidussa hiilivedyssä, kuten kloroformissa, huoneen lämpötilassa tai kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa aina noin 100°C:seen asti, tai käytetyn liuottimen kiehumalämpötilassa. Riippuen reaktiolämpötilasta ja lähtöaineiden reaktiviteetista reaktioaika on noin ½ - 24 tuntia.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet ovat myös uusia ja ne voidaan valmistaa yleisen kaavan VI mukaisista yhdisteistä



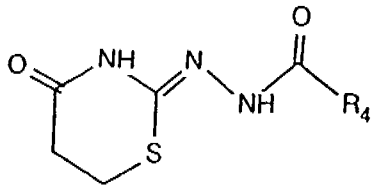
(VI)

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_4 on alempialkyyli- tai aryyli-alempialkyyliradikaali, edullisesti metyyli tai bentsyyli, käsittelemällä mineraalihapolla, mieluimmin kloorivetyhapolla.

Reaktio suoritetaan vedettömässä inertissä liuottimessa kuten on jo mainittu edellä kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktion yhteydessä kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa, mieluimmin vedettömässä alempialkanolissa, sopivasti metanolin ja etanolin vedettömässä seoksessa

huoneen lämpötilassa, suolan, esim. hydrokloridin muodostamiseksi yleisen kaavan IV mukaisesta yhdisteestä, joka suola voidaan muuttaa vapaaksi hydratsiiniksi lisäämällä emästä, sopivasti alkalimetallikarbonaatin tai maa-alkalimetallikarbonaatin liuoksella, mieluimmin natriumkarbonaatin liuoksella.

Yleisen kaavan VI mukaiset yhdisteet voidan puolestaan valmistaa alkyloimalla yleisen kaavan VII mukainen yhdiste



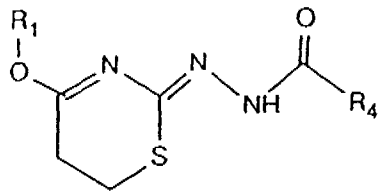
(VII)

jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavalle V on määritelty, kaavan VIII mukaisen vastaavan halidin kanssa

$$R_1\text{-}X \qquad \text{(VIII)}$$

jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin kaavassa I, ja X on halogeeniatomi, mielummin bromiatomi.

Alkylointi suoritetaan inertissä liuottimessa, mieluimmin dimetyyliformamidissa (DMF) vahvan emäksen, sopivasti kalium-tert-butylaatin, natriumhydridin, natriumamidin tai myös litiumdiisopropyyliamidin (LDA) läsnäollessa, yleisen kaavan VI mukaisen N-alkyyliamidin ja yleisen kaavan IX

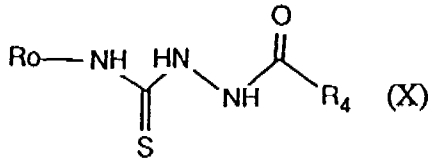


(IX)

mukaisen O-alkyloidun iminoeetterin seoksen muodostamiseksi, jossa kaavassa R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin

kaavassa VI, spesifisessä suhteessa. Saadun, yleisen kaavan VI mukaisen yhdisteen erottaminen yleisen kaavan IX mukaisesta yhdisteestä voi tapahtua fraktioivalla kiteytyksellä ja/tai kromatografialla.

Yleisen kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa syklisoimalla yleisen kaavan X



(X)

mukaiset tunnetut yhdisteet, jossa R_o on akryloyyliryhmä (vinyylikarbonyyliryhmä) tai akryloyyliryhmäksi muutettavissa oleva radikaali, esim. 3-klooripropionyyli, ja R_4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa VI.

Syklisointi suoritetaan kuumentamalla varovasti inertissä liuottimessa kuten on jo mainittu kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktion yhteydessä yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa, edullisesti alempialkanolissa, kuten etanolissa tai myös asetonitriilissä.

Kaavan V mukaiset isotiosyanaatit voidaan tavallisesti valmistaa kaavan XI mukaisista vastaavista amiineista

$$R_2\text{-}NH_2 \qquad \text{(XI)}$$

jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, käsittelemällä tiofosgeenilla.

Muodostuneet suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa muiksi suoloiksi, happoadditiosuolat sopivasti käsittelemällä sopivalla jonkin toisen hapon metallisuolalla, tyypillisesti natrium-, barium- tai hopeasuolalla, sopivassa liuottimessa, johon muodostuva epäorgaaninen suola on liukenematon ja poistuu siten reaktiotasapainosta, ja emästen suolat muodostamalla vapaa happo ja

toistuvalla suolanmuodostuksella.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan myös saada hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteytykseen käytettyä liuotinta.

Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin läheisiä, tässä selityksessä viittaukset vapaisiin yhdisteisiin ja niiden suoloihin koskevat analogisesti vastaavia suoloja ja vapaita happoja.

Rasemaatit voidaan myös erottaa tunnetuilla menetelmillä optisiin antipodeihin, sopivasti uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla diastereoisomeerien seos tai rasemaatti reagoimaan optisesti aktiivisen yhdisteen kanssa, esim. riippuen kaavan I mukaisessa yhdisteessä läsnäolevista happamista, emäksisistä tai funktionaalisesti modifioitavista ryhmistä, optisesti aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti aktiivisen alkoholin kanssa, diastereoisomeeristen suolojen tai funktionaalisten johdannaisten, kuten estereiden seoksiksi, erottamalla sanotut seokset diastereoisomeereihin, joista kukin haluttu enantiomeeri voidaan vapauttaa tavalliseen tapaan. Tarkoitukseen sopivia emäksiä, happoja tai alkoholeja ovat tyypillisesti optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai D- tai L-(1-fenyyli)etyyliamiini, 3-pipekoliini, efedriini, amfetamiini tai vastaavat emäkset, jotka on valmistettavissa synteesillä, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo (quinic acid) tai D- tai L-viinihappo, D- tai L-di-o-toluyyliviinihappo, D- tai L-omenahappo, D- tai L-mantelihappo- tai D- tai L-kamferisulfonihappo, tai optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai D- tai L-(1-fenyyli)etanoli.

Keksintö koskee myös menetelmän sellaisia suoritusmuotoja joissa missä tahansa prosessin vaiheessa saatavaa välituotetta käytetään lähtöaineena ja suoritetaan puuttuvat vaiheet, tai lähtöainetta käytetään suolan muodossa tai, mieluimmin, muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

Keksintö koskee myös uusia lähtöaineita joita on erityisesti kehitetty uusien yhdisteiden valmistusta varten, erityisesti niitä joista saadaan alussa erityisen edullisina pidettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lähtöaineina.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät uutta yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ovat sellaisia jotka on tarkoitettu enteraaliseen, esim. oraaliseen, ja myös rektaaliseen ja parenteraaliseen annostukseen lämminverisille eläimille, ja ne sisältävät farmakologisesti aktiivista yhdistettä yksin tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa. Päivittäinen annos riippuu potilaan iästä, sukupuolesta ja yksilöllisestä kunnosta, sekä annostustavasta.

Uudet farmaseuttset koostumukset sisältävät noin 10 - 80 %, mieluimmin noin 20 - 60% aktiiviyhdistettä. Farmaseuttiset koostumukset enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen ovat tyypillisesti yksikköannosmuodossa, kuten rakeina, tabletteina, kapseleina tai suppositorioina, ja myös ampulleina. Nämä annostusmuodot valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tyypillisesti tavanomaisilla sekoitus-, granulointi-, formulointi-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmillä. Farmaseuttiset koostumukset oraalista annostusta varten voidaan tyypllisesti valmistaa yhdistämällä aktiiviaine kiinteiden kanta-aineiden kanssa, granuloimalla näin saatu seos ja, haluttaessa tai tarvittaessa, käsittelemällä seos tai

granulaatti, sopivien lisäaineiden annostamisen jälkeen, tableteiksi tai raeytimiksi.

Sopivia kantaja-aineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten sokerit, sopivasti laktoosi, sakkaroosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, tyypillisesti trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, ja myös sideaineet, kuten tärkkelystahnat, sopivasti käyttäen maissi-, vilja-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja/tai haluttaessa hajotusaineita, kuten edellä mainittuja tärkkelyksiä, myös karboksimetyylitärkkelystä, ristikytkettyä polyvinyylipyrrolidonia, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia. Lisäaineita ovat erityisesti liukuaineet, valuvuuden säätöaineet ja voiteluaineet, sopivasti silika, talkki, steariinihappo tai sen suolat, tyypillisesti magnesiumstearaatti tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyetyleeniglykoli. Raeytimet voidaan varustaa sopivilla ei-enteerisillä tai enteerisillä päällysteillä, tyypillisesti käyttämällä väkevöityjä sokeriliuoksia, jotka voivat sisältää arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, sellakkaliuoksia sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa, tai enteeristen päällysteiden valmistamiseen, sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyliselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä, sopivasti aktiiviaineen eri annosten identifioimiseksi tai osoittamiseksi.

Muita farmaseuttisia koostumuksia oraaliseen annostamiseen ovat liivatteesta valmistetut kuiva-täytetyt kapselit ja myös pehmeä-suljetut kapselit jotka muodostuvat liivatteesta ja pehmentimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Kuiva-täytetyt kapselit voivat sisältää

aktiiviaineen rakeiden muodossa, sopivasti seoksena täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin kanssa, käyttämällä mukana stabilointiaineita, tai ilman niitä. Pehmeissä kapseleissa aktiiviaine on mieluimmin liuotettu tai suspendoitu sopivaan nesteeseen, tyypillisesti rasvaöljyyn, parafiiniöljyyn tai nestemäiseen polyetyleeniglykoliin, johon myös voidaan lisätä stabilisaattoria.

Sopivia farmaseuttisia koostumuksia rektaalikäyttöä varten ovat tyypillisesti suppositoriot, jotka koostuvat aktiiviaineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Esimerkkejä sopivista suppositorioperusmassoista ovat luonnon tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Rektaaliannostusta varten on myös mahdollista käyttää liivatekapseleita, jotka sisältävät aktiiviyhdisteen ja perusmassan yhdistelmää. Sopivia perusmassoja ovat tyypillisesti nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykoli tai parafiinihiilivedyt.

Sopivimpia parenteraaliseen annostukseen ovat vesiliukoisessa muodossa, esimerkiksi vesiliukoisena suolana olevan aktiiviyhdisteen vesipitoiset liuokset, ja myös aktiiviyhdisteen suspensiot, sopivasti öljy-injektiosuspensioina käyttäen sopivia lipofiilisia liuottimia tai kantajia, kuten rasvaöljyjä, tyypillisesti seesamöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, kuten etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensioit, jotka voivat sisältää viskositeettia nostavia aineita, sopivasti natriumkarboksimetyyliselluloosaa, sorbitolia ja/tai dekstraania, ja myös stabilisaattoreita, tai ilman näitä.

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä, mieluimmin farmaseuttisten valmisteiden muodos-

sa. Aktiiviyhdisteen annostus riippuu lämminverisen eläimen lajista, potilaan iästä ja yksilöllisestä tilasta, ja myös annostustavasta. Ajateltavissa oleva päivittäinen annos oraalisen annostukseen potilaalle, jonka kehonpaino on noin 75 kg, on yleensä noin 5 - 1000 mg, sopivasti noin 10 - 200 mg. Tämä annos voidaan antaa yksittäisenä annoksena tai useampina, tyypillisesti 2-4 yksittäisannoksena. Farmaseuttiset koostumukset yksikköannosmuodossa sisältävät näin ollen noin 5 mg - 250 mg, sopivasti noin 10 - 50 mg, aktiiviyhdistettä.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä. Paineet on ilmoitettu mbar:na.

Esimerkki 1: 1 g 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonia ja 0,6 ml metyylijodidia hämmennetään 15 ml:ssa metyleenikloridia käyttämällä mukana 1,4 ml trietyyliamiinia ja katalyyttistä määrää dimetyyliaminopyridiiniä, 5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään vielä 0,3 ml metyylijodidia ja 0,7 ml trietyyliamiinia ja hämmentämistä jatketaan vielä 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos pestään kahdesti vedellä, kuivataan $MgSO_4$:llä ja väkevöidään. Tuote kiteytetään etanolista 0 °C:ssa, kerätään suodattamalla, pestään petrolieetterillä ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan kiinteä 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-metyyliesteri; sul.p. 112-114 °C.

^{1}H-NMR: 2,45 (s, 3H), 2,9 (m, 7H), 3,75 (d, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,1-5,25 (m, 2H), 5,75-5,95 (m, 2H).

Esimerkki 2: Samalla hämmentäen 0,6 g 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonia ja 0,4 g allyylibromidia keitetään palauttaen 4 tuntia 20 ml:ssa metyleenikloridia, käyttämällä mukana katalyyttistä määrää dimetyyliaminopyridiiniä. Sen jäl-

keen lisätään vielä 0,4 g allyylibromidia ja seosta keitetään palauttaen vielä 8 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan, reaktioseos pestään kahdesti $NaHCO_3$:n kyllästetyllä liuoksella, kuivataan $MgSO_4$:lla ja väkevöidään. Tuote kiteytetään eetteri/petrolieetteristä 0 °C:ssa, kerätään suodattamalla, pestään petrolieetterillä ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan kiinteä 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-allyyliesteri; sul.p. 70-74 °C

^{1}H-NMR: 2,9 (m, 7H), 3,75 (d, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,1-5,4 (m, 4H), 5,7 (m, 1H), 5,8-6,1 (m, 2H).

Esimerkki 3: Samalla hämmentäen 0,5 g 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonia ja 0,35 bentsyylibromidia keitetään palauttaen 4 tuntia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, käyttämällä mukana 0,3 ml trietyyliamiinia ja katalyyttistä määrää dimetyyliaminopyridiiniä. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan liuotin poistetaan pyörivässä haihduttimessa ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Seos pestään kahdesti vedellä, kuivataan $MgSO_4$:lla ja väkevöidään. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen metyleenikloridia eluenttina ja tuote liuotetaan asetoniin. Lisätään HCl:ää etanolissa, minkä jälkeen tuote kiteytetään lisäämällä eetteriä. Kiteinen tuote kerätään suodattamalla, pestään eetterillä, ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-bentsyyliesterin hydrokloridi; sul.p. 124-125 °C

^{1}H-NMR: 2,9 (m, 7H), 4,35 (s, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,1-5,25 (m, 2H), 5,75-5,95 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H).

Esimerkki 4: Tabletit, joista kukin sisältää 10 mg aktiiviainetta, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus: (10000 tablettia)

aktiiviainetta	100,0 g
laktoosia	450,0 g
perunatärkkelysta	350,0 g
liivatetta	10,0 g
talkkia	60,0 g
magnesiumstearaattia	10,0 g
piidioksidia (korkealle disp.)	20,0 g
etanolia	q.s.

Aktiiviaine sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n kanssa perunatärkkelystä. Seos kostutetaan liivatteen etanolisella liuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Granulaatti kuivataan ja loput perunatärkkelyksestä, talkki, magnesiumstearaatti ja piidioksidi lisätään ja seos puristetaan 100,0 mg:n tableteiksi, joista kukin sisältää 10,0 mg aktiiviainetta. Haluttaessa tabletit voidaan varustaa murtouralla annoksen hienosäätöä varten.

Esimerkki 5: Kovaliivatekapselit jotka sisältävät 20 mg aktiiviainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus: (1000 kapselia varten)

aktiiviainetta	20,0 g
laktoosia	240,0 g
mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
natriumlaurylisulfaattia	2,0 g
magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,2 mm ja lisätään lyofilisoituun aktiiviaineeseen ja molemmat komponentit sekoitetaan huolel-

lisesti. Ensin laktoosi viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,6 mm ja sen jälkeen mikrokiteinen selluloosa viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,9 mm. Aineosat sekoitetaan sen jälkeen huolellisesti taas 10 minuuttia. Lopuksi magnesiumstearaatti viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,8 mm. Sekoitetaan kolme minuuttia, minkä jälkeen kokoa 0 olevat kovaliivatekapselit täytetään 300 mg:lla näin saatua valmistetta.

Esimerkki 6: Kovaliivatekapselit jotka sisältävät 100 mg aktiiviainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus: (1000 kapselia varten)

aktiiviainetta	100,0 g
laktoosia	250,0 g
mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
natriumlaurylisulfaattia	2,0 g
magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,2 mm ja lisätään lyofilisoituun aktiiviaineeseen ja molemmat komponentit sekoitetaan huolellisesti. Ensin laktoosi viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,6 mm ja sen jälkeen mikrokiteinen selluloosa viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,9 mm. Aineosat sekoitetaan sen jälkeen huolellisesti taas 10 minuuttia. Lopuksi magnesiumstearaatti viedään seulan läpi jonka silmukkakoko on 0,8 mm. Sekoitetaan kolme minuuttia, minkä jälkeen kokoa 0 olevat kovaliivaekapselit täytetään 390 mg:lla näin saatua valmistetta.

Esimerkki 7: Kalvopäällystetyt tabletit, joista kukin sisältää 50 mg aktiiviainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 kalvopäällystettyä tablettia varten)

aktiiviainetta	50,0 g
laktoosia	100,0 g
maissitärkkelystä	70,0 g
talkkia	10,0 g
kalsiumstearaattia	2,0 g
hydroksipropyylimetyyliselluloosa	2,36 g
sellakkaa	0,64 g
vettä	q.s.
metyleenikloridia	q.s.

Aktiiviaine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelyksestä sekoitetaan ja kostutetaan tahnalla joka valmistetaan 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (samalla lämmittäen), ja seos granuloidaan. Granulaatti kuivataan, loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti lisätään ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Seos puristetaan 240 mg:n tabletiksi jotka päällystetään hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja sellakan liuoksella metyleenikloridissa. Tablettien loppupaino: 283 mg.

Esimerkki 8: Aktiiviaineen 0,2 %:nen injektio- tai infuusioliuos voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 ampullia varten)

aktiiviainetta		5,0 g
natriumkloridia		22,5 g
fosfaattipuskuria, pH 7,4		300,0 g
demineralisoitua vettä	ad	2500,0 ml

Aktiiviaine liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja suodatetaan

mikrosuodattimen läpi. Puskuriliuos lisätään, ja sen jälkeen vesi 2500 ml:aan. Yksikköannosten muodostamiseksi 1,0 tai 2,5 ml liuosta täytetään lasiampulleihin, joista kukin sisältää 2,0 tai 5,0 mg aktiiviainetta.

Esimerkki 9: 1 %:nen voide (O/V-emulsio), joka sisältää aktiiviainetta, jonka koostumus on:

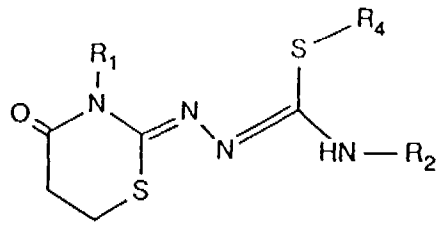
aktiiviainetta	1,0 g
setyylialkoholia	3,0 g
glyserolia	6,0 g
metyyliparabenia	0,18 g
propyyliparabenia	0,05 g
Arlacel 60	0,6 g
Tween 60	4,4 g
steariinihappoa	9,0 g
isopropyylipalmitaattia	2,0 g
parafiiniöljyä, visk.	10,0 g
demin. vettä q.s. ad	100,0 g

Esimerkki 10: 1 %:nen geeli, joka sisältää aktiiviainetta, jolla on seuraava koostumus:

aktiiviainetta	1,0 g
Carbopol 934 P	1,0 g
glyserolia	3,0 g
isopropanolia	25,0 g
Softigen ® 767	0,2 g
demin. vettä q.s. ad	100,0 g

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jonka kaava I on



(I)

jossa R_1 on alempialkyyli, alempialk-2-en-1-yyli, alempialk-2-yn-1-yyli, tai aryyli-alempialkyyli, R_2 on vety, alempialkyyli, aryyli, aryyli-alempialkyyli, alempialk-2-en-1-yyli, alempialk-2-yn-1-yyli, tyydyttymätön tai tyydyttynyt heterosyklyyli-alempialkyyli, alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on alempialkyyli, aryyli, aryyli-alempialkyyli, aryyli-alempialkenyyli, heteroaryyli (hetaryyli), aryylioksi, aryyli-alempialkoksi tai alempialk-2-en-1-yylioksi, ja R_4 on alempialkyyli, alempialkoksi, alempialk-en-1-yyli, alempi-alk-2-yn-1-yyli, aryyli-alempialkyyli, aryyli-alempialkenyyli, tai myös alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli, tai sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on C_1-C_4-alkyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-alempialkyyli, R_2 on vety, C_1-C_4-alkyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, fenyyli, naftyyli, fenyyli-alempialkyyli, pyridyyli-alempialkyyli, tienyyli-alempialkyyli, pyrryyli-alempialkyyli tai furyyli-alempialkyyli, pyrrolidinyyli-alempialkyyli, tetrahydrofuranyyli-alempialkyyli tai tetrahydropyranyyli-alempialkyyli, tai C_1-C_4-alkoksikarbonyyli-C_1-C_4-alkyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on C_1-C_4-alkyyli, fenyyli, naftyyli, pyridyyli, tienyyli,

pyrryyli, furyyli, fenoksi, fenyyli-C_1-C_4-alkoksi tai C_3-C_5-alk-2-en-1-yylioksi, fenyyli-alempialkyyli tai fenyyli-alempialkenyyli, ja R_4 on C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-C_1-C_2-alkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on C_1-C_4-alkyyli, tyypillisesti metyyli tai etyyli, edullisesti propyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, kuten allyyli tai metallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-alempialkyyli, kuten bentsyyli tai fenyylietyyli, ja R_2 on vety, C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli tai etyyli, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, tyypillisesti allyyli tai metallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, fenyyli, fenyyli-alempialkyyli, kuten bentsyyli tai fenetyyli, pyridyyli-alempialkyyli, tienyyli-alempialkyyli, pyrryyli-alempialkyyli tai furyyli-alempialkyyli, pyrrolidinyyli-alempialkyyli, tetrahydrofuranyyli-alempialkyyli tai tetrahydropyranyyli-alempialkyyli, esimerkiksi pyridyylimetyyli, tienyylimetyyli, pyrryylimetyyli, tai furyylimetyyli, pyrrolidinyylimetyyli, tetrahydrofuranyylimetyyli tai tetrahydropyranyylimetyyli, C_1-C_4-alkoksikarbonyyli-C_1-C_4-alkyyli, kuten metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyli tai metoksi- tai etoksikarbonyylietyyli, tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli, fenyyli, pyridyyli, tienyyli, fenoksi, bentsoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yylioksi, kuten allyyli- tai metallyylioksi tai myös bentsyyli tai fenyyliallyyli, ja R_4 on C_1-C_4-alkyyli, kuten metyyli tai etyyli, C_1-C_2-alkoksi, kuten metoksi tai etoksi, C_3-C_5-alk-2-en-1-yyli, esim. allyyli, metallyyli tai dimetyyliallyyli, C_3-C_5-alk-2-yn-1-yyli, kuten prop-2-yn-1-yyli, tai fenyyli-C_1-C_2-alkyyli, kuten bentsyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on propyyli, allyyli, metallyyli, prop-2-yn-1-yyli tai bentsyyli, ja R_2 on vety, metyyli, allyyli, metallyyli, prop-2-yn-1-yyli, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, tienyylimetyyli, pyrryylimetyyli tai furyylimetyyli, pyrrolidinyylimetyyli, tetrahydrofuranyylimetyyli tai tetrahydropyranyylimetyyli tai ryhmä -C(=O)-R_3, jossa R_3 on metyyli, fenyyli, fenoksi, bentsoksi, allyloksi, bentsyyli tai fenyyliallyyli, ja R_4 on allyyli, dimetyyliallyyli, prop-2-yn-1-yyli tai bentsyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-metyyliesteri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-allyyliesteri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. 1-(3-allyyli-4-okso-[1,3]tiatsinan-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappo-bentsyyliesteri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

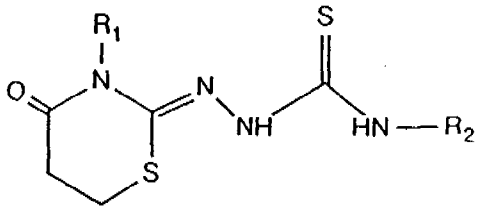
8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen yhdiste käytettäväksi ihmisen tai eläimen kehon terapeuttisessa käsittelymenetelmässä.

9. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää, tavallisten farmaseuttisten lisäaineiden ohella, aktiiviaineena jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukaista yhdistettä vapaassa muodossa, tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana.

10. Farmaseuttinen koostumus joka on sopiva oraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen lämminveriselle reuma-alkuperää olevien sairauksien hoitamiseksi, joka käsit-

tää farmakologisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

11. Menetelmä patenttivaatimuksen 1, kaavan I mukaisen uuden yhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että kaavan II mukainen yhdiste



(II)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen

$$R_4 - X \qquad \text{(III)}$$

kanssa, jossa kaavassa X on nukleofuginen lähtevä ryhmä, ja haluttaessa erotetaan isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi ja eristetään haluttu isomeeri, ja/tai muutetaan saatu suola vapaaksi hapoksi tai muuksi suolaksi.

12. Jonkin tässä kuvatun esimerkin mukainen menetelmä, siinä käytetty uusi lähtöaine, siinä saatu uusi välituote, ja sanotun menetelmän mukaisesti saatava uusi lopputuote.