

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751343 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **751343**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.04.1969**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.05.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.05.1975**

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

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

09.04.1968 GB 6816909

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • John Wyeth & Brother Ltd,** Huntercombe Lane South, Taplow Maidenhead, Berkshire SL6 OPH, United Kingdom,  
ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Newberry, Robert Anthony,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Menetelmä lääkeaineeksi sopivien tiatsolien valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av tiazoler lämpliga såsom läkemedel**

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **690985**

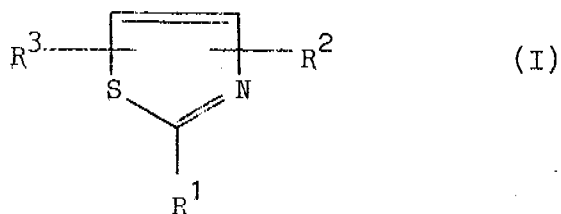
John Wyeth & Brother Limited, Huntercombe Lane South, Taplow Maidenhead, Berkshire,  
Englanti

*method for the preparation of*

Menetelmä lääkeaineiksi sopivien tiatsolien valmistamiseksi - Förfarande för fram-  
ställning av tiazoler lämpliga såsom läkemedel

Erotettu jakamalla hakemuksesta n:o 985/69

Keksinnön kohteena on menetelmä lääkeaineiksi sopivien tiatsolien valmistami-  
seksi, joiden kaava on



jossa R<sup>1</sup> on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraa-  
vista ryhmistä: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, trifluorimetyyli ja amino  
(mukaanluettuna mono- ja dialkyyliamino), tai R<sup>1</sup> on naftyyli-, pyridyyli- tai syklo-

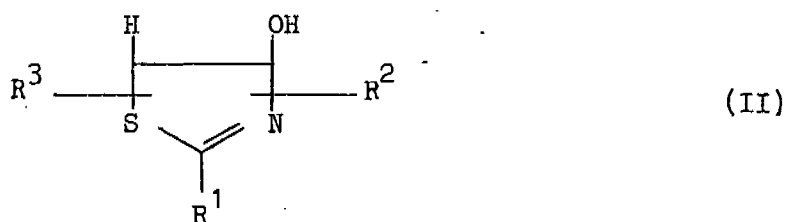
alkyyliryhmä,  $R^2$  on 2-6 hiiliatomia sisältävä alempi alifaattinen happoryhmä tai sen alempi alkyylilesteri,  $R^3$  on naftyyli- tai tienyyliryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi ja trifluorimetyyli, jolloin jommassakuummassa asemista 4 ja 5 on ryhmä  $R^2$  ja jäljelle jääneessä asemista 4 ja 5 on ryhmä  $R^3$ , ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

GB-patenttijulkaisusta 1 099 389 on tunnettua, että p-bromitiobentsamidista kuumentettaessa etyyli-p-bromiasetaatin kanssa muodostuu etyyli-2-(p-bromifenyyli)tiatsoli-4-etyyliasetaatia. Samassa patenttijulkaisussa esitetään myös, että lukuisia samankaltaisia tiatsoleja voidaan valmistaa samalla tavalla käyttämällä muita substituoituja halogeeniketoestereitä ja muita substituoituja tiobentsamideja. Muita tiatsoleja, joita voidaan valmistaa tällä tavalla, on kuvattu GB-patenttijulkaisuissa 1 145 884 (vastaa FI-patenttijulkaisua 50 416), 1 147 626, 1 237 194 ja 1 245 087. Näissä hakemuksissa esitettyjen keksintöjen mukaiset tuotteet käsittävät tiatsoleja, joissa on substituentteina kaksi aryyli- tai heteroaryyliryhmää sekä tiatsoleja, joissa on sykloalkyyliradikaali 2-asemassa.

Nyt on havaittu, että toteutettaessa ylläesitetyn tyyppinen reaktio varovaisesti, on mahdollista eristää uusi tiatsoliinirakenteen sisältävä välituote, ja että tämä välituote voidaan eristää ja dehydratoida vastaavan, tavallisesti farmaseuttisesti aktiivisen tiatsolin valmistamiseksi. FI-patentista 50 416 tunnettuja tiatsoleja voidaan valmistaa tällä tavalla.

Keksinnön etuna on, että 4-hydroksitiatsoliineja voidaan dehydratoida antamaan vastaavia tiatsoleja suurin saannoin.

Keksinnölle on tunnusomaista se, että yhdiste, jonka kaava on

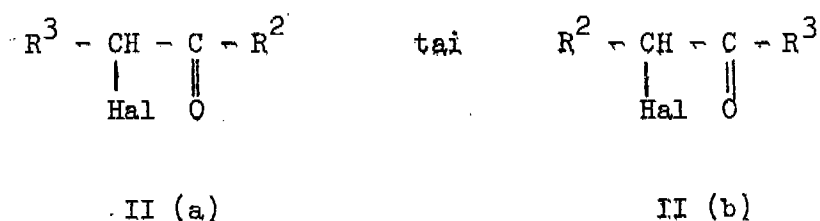


jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydratoidaan, kuumentamalla, ja että saatu yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolakseen.

Termit "alempi alkyyli" ja "alempi alkoksi" käsittävät haarautuneet ja suoraketjuiset radikaalit, joissa on korkeintaan kuusi hiiliatomia.

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet ja niiden valmistusmenetelmät on esitetty hakemuksessa n:o 985/69.

Tiatsoliinit voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava on



reagoimaan lievissä olosuhteissa tiatsmidin kanssa, jonka kaava on



joissa kaavoissa  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on halogeeniatomi. Reaktiossa käytettyjen lämpötilojen täytyy olla tiatsoliinihydrohalogeenidin dehydratoitumislämpötilan alapuolella. Optimilämpötila riippuu käytetyistä lähtöaineista ja voidaan käyttää lämpötiloja aina  $80^\circ\text{C}$ :een saakka, edullisesti useimmissa tapauksissa alle  $50^\circ\text{C}$ :n lämpötiloja. On myös edullista toteuttaa reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, johon muodostunut tiatsoliinihydrohalogenidi on liukenematon.

Tiatsolin vapaita emäksiä voidaan valmistaa hydrohalogenideista emäksen, esim. alkalimetallikarbonaatin kanssa suoritetuissa käsittelyissä.

$\text{R}^1$  voi olla esim. fenyyli, halogeenifenyyli (esim. kloori-, bromi- tai fluorifenyyli), trifluorimetyylifenyyli, alempi alkyyliifenyyli (esim. metyyli- fenyyli), alempi alkoksifenyyli (esim. metoksifenyyli), naftyyli tai sykloheksyyli. Esimerkkejä edullisista  $\text{R}^2$ -radikaaleista ovat etikkahappo, n-propioni- ja isopropionihappo ja niiden metyyli- ja etyyliesterit.  $\text{R}^3$  on edullisesti jokin edellä  $\text{R}^1$ :tä varten luetelluista fenyyli- ja etyyli- radikaaleista tai tienyyli. Vastaavien tiatsolien valmistamiseksi 4-hydroksitiatsoliinit voidaan dehydratoida kuumentamalla dehydratoitumislämpötilan yläpuolelle, erityisesti hapon läsnäollessa. 4-hydroksitiatsoliinit dehydratoituvat helposti kuumentettaessa ollessaan hydrohapon suolan muodossa, kun taas vapaat emäkset ovat pysyvämpiä. Dehydratointi voidaan toteuttaa palautustislaamalla yhdiste orgaanisen liuottimen kanssa tai ilman sitä sulfonihapon, esim. bentseenisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa vedenerotinta käyttäen kunnes vettä ei enää kehity tai yksinkertaisemmin kuumentamalla alkyylikarbonihapossa kuten jääetikassa tai vesipitoisessa etikkahapossa. Kun reaktio on suoritettu loppuun, tiatsoli voidaan ottaa talteen tavanomaisesti, esimerkiksi reaktioseos voidaan haihduttaa pienempään tilavuuteen tai kiteyttää tuote liuottimesta,

esim. alkoholista. Tiatsolit ovat yleensä tulehduksia ehkäiseviä aineita tutkittaessa niitä lämminverisillä eläimillä. Tyypillinen tämän lajin koe perustuu kokeessa aikaansaadun vesipöhön ehkäisyyn rotissa ja koetta kuvaavat Winter et. al. julkaisussa Proc.Soc.Biol. Med. III, 544 (1962) ja Buttle et.al. julkaisussa Nature 179, 629, (1957).

Koska yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat yleensä aktiivisia tulehduksen ehkäisijöitä, keksintö antaa lääkeaineen, joka koostuu yleisen kaavan (I) mukaisesti yhdisteestä tai tästä happoa lisäämällä valmistetusta suolasta ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantaja-aineesta.

Kun tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään tulehdusta ehkäisevinä aineina yhdisteet voidaan antaa lämminverisille eläimille, esim. hiirille, rotille, koirille, kissoille, apinoille jne. yksinään tai farmaseuttisena seoksena yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa. Kantaja-aine voi olla kiinteä, nestemäinen tai emulsion kaltainen ja mitä tahansa sopivaa tekniikan tason mukaista kantaja-ainetta voidaan käyttää. Seos voi olla yksikköannoksen muodossa, esim. tabletteina tai kapseleina tai se voi olla liuosmuodossa. Seokset voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti ruiskeena ja seos voi parenteraalista antamista varten olla steriilin liuoksen muodossa tai muita liuennetta aineita, esim. isotonisen liuoksen aikaansaamiseksi kylliksi suolaliuosta tai rypälesokeria sisältävän suspension muodossa. Kyseisen kantaja-aineen ja kantaja-aineen suhteen aktiiviseen yhdisteeseen määrää yhdisteen laatu, valittu antotapa ja farmaseuttisen käytännön taso.

Tiatsolin annostus vaihtelee valitun antotavan ja kyseisen yhdisteen mukaan. Edelleen annostus vaihtelee kyseisen käsittelyn kohteen mukaan. Käsittely aloitetaan yleensä olennaisesti yhdisteen optimiannosta pienemmillä annostuksilla. Sen jälkeen annostusta lisätään pienin korotuksin kunnes saavutetaan optimivaikutus vallitsevissa olosuhteissa. Yleensä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan toivottavimmin pitoisuuksina, jotka yleensä saavat aikaan tehokkaita tuloksia aiheuttamatta haitallisia tai vahingollisia sivuvaikutuksia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä:

#### Esimerkki 1

4-(p-kloorifenyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo

4-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-2-fenyyli-tiatsoliini-5-etikkahappoa (55 g) palautustislataan tolueenissa tolueenisulfonihapon (0,36 g) läsnäollessa vedenerottimella varustetussa pullossa kunnes vesi lakkaa kehittymästä. Sen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kiteytetään

etanolista 4-(p-kloorifenyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahapon aikaansaamiseksi, sulamispiste 161 - 162°C. Saatu analyysi: C 62,0, H 3,7, N 4,2, S 9,8.  $C_{17}H_{12}ClNO_2S$  vaatii: C 61,9, H 3,7, N 4,2, S 9,7 %.

#### Esimerkki 2

##### 2-fenyyli-4-(p-trifluorimetyylifenyyli)-5-tiatsolietikkahappo

Toistamalla esimerkin 1 mukainen menettely 1,4-hydroksi-2-fenyyli-4-(p-trifluorimetyylifenyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo muutetaan vastaavaksi 2-fenyyli-5-(p-trifluorimetyylifenyyli)-5-tiatsolietikkahapoksi, sulamispiste 168 - 9°C.

#### Esimerkki 3

##### 4-(p-bromifenyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo

4-(p-bromifenyyli)-4-hydroksi-2-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo palautustislataan 50-prosenttisessa vesipitoisessa etikkahapossa yhden tunnin ajan. Pintakerrokseen ilmestyy 4-(p-bromifenyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahapon kiteitä ja ne erotetaan. Sulamispiste 178 - 180°C. 4-(3'-furyyli)-4-hydroksi-2-fenyyli-2-tiatsoliini-5-propionihappo dehydratoidaan, jotta saataisiin aikaan 4-(3'-furyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolipropionihappo toistamalla edellä esitetty menettely.

#### Esimerkki 4

Kun esimerkin 3 mukainen dehydratointimenettely toistetaan, seuraavat 4-hydroksi-2-tiatsoliini-5-alkyylikarbonihapot dehydratoituvat muodostaen niitä vastaavan 5-tiatsoliaalkyylikarbonihapon.

4-hydroksi-2-tiatsoliini-

5-tiatsoliaalkyylikarbonihapot

5-alkyylikarbonihapot

4-hydroksi-4-(2-tionyyli)-2-(o-tolyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-(2-tionyyli)-2-(o-tolyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 136 - 8°C

2-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-4-(o-metoksifenyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2-(p-kloorifenyyli)-4-(p-metoksifenyyli)-5-tiatsolietikkahappo

2-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 153 - 5°C

2-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-4-(2-tionyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2-(p-kloorifenyyli)-4-(2-tionyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 137 - 9°C

4-hydroksi-2,4-bis(p-metoksifenyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2,4-bis(p-metoksifenyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 176 - 8°C

4-hydroksi-4-(p-metoksifenyyli)-2-(o-tolyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-(p-metoksifenyyli)-2-(o-tolyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 140 - 1°C

4-hydroksi-4-fenyyli-2-(o-tolyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-fenyyli-2-(m-tolyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-metoksi-fenyyli)-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2-(o-kloorifenyyli)-4-hydroksi-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-fenyyli-2-(p-tolyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(1-naftyyli)-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-fenyyli-2-(p-trifluorimetyylifenyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-metoksi-fenyyli)-4-(2-tiönyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(2-naftyyli)-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-metoksi-fenyyli)-4-(2-naftyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

2-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-4-fenyyli-2-tiatsoliini-5-propionihappo

4-hydroksi-4-(1-naftyyli)-2-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(2-naftyyli)-2-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2,4-difenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(p-metoksifenyyli)-2-fenyyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-fenyyli-2-(o-tolyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 165 - 7°C

4-fenyyli-2-(m-tolyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 123 - 5°C

2-(p-metoksifenyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 149,5 - 152°C

2-(o-kloorifenyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 168 - 71°C

4-fenyyli-2-(p-tolyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 170 - 1°C

2-(1-naftyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 145 - 8°C

4-fenyyli-2-(p-trifluorimetyylifenyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 143 - 5°C

2-(p-metoksifenyyli)-4-(2-tiönyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 149 - 51°C

2-(2-naftyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 171 - 2°C

2-(metoksifenyyli)-4-(2-naftyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 160 - 2°C

2-(p-kloorifenyyli)-4-fenyyli-5-tiatsolipropionihappo, sulamispiste 177 - 8°C

4-(1-naftyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 166 - 7°C

4-(2-naftyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 168 - 9°C

2,4-difenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 152 - 3°C

4-(p-metoksifenyyli)-2-fenyyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 178,5 - 179,5°C

4-hydroksi- $\alpha$ -metyyli-2,4-difenylyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-fenylyli-4-(2'-tiönyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-fenylyli-4-(p-tolylyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-metoksi-fenylyli)-4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-propionihappo

4-hydroksi-4-fenylyli-2-(o-tolylyli)-2-tiatsoliini-5-propionihappo

4-hydroksi-2,4-difenylyli-2-tiatsoliini-5-propionihappo

4-hydroksi-2-(o-metoksi-fenylyli)-4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(p-kloorifenylyli)-2-(2-pyridyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(p-kloorifenylyli)-2-(4-pyridyyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-bromifenylyli)-4-(p-fluorifenylyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-kumenyyli)-4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(p-kloorifenylyli)-2-(p-metoksifenylyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-4-(p-kloorifenylyli)-2-(p-dimetyyliaminofenylyli)-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2,4-bis(p-kloorifenylyli)-2-tiatsoliini-5-propionihappo

4-hydroksi-2-(6-kloori-o-tolylyli)-4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

4-hydroksi-2-(p-dimetyyliaminofenylyli)-4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-etikkahappo

$\alpha$ -metyyli-2,4-difenylyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 142 - 4°C

2-fenylyli-4-(2'-tiönyyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 134,5 - 135,0°C

2-fenylyli-4-(p-tolylyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 168 - 9°C

2-(p-metoksifenylyli)-4-fenylyli-5-tiatsolipropionihappo, sulamispiste 174 - 5°C

4-fenylyli-2-(o-tolylyli)-5-tiatsoli-propionihappo, sulamispiste 107 - 9°C

2,4-difenylyli-5-tiatsolipropionihappo, sulamispiste 150°C

2-(o-metoksifenylyli)-4-fenylyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 179 - 180,5°C

4-(p-kloorifenylyli)-2-(2-pyridyyli)-5-tiatsoli-etikkahappo, sulamispiste 202°C

4-(p-kloorifenylyli)-2-(4-pyridyyli)-5-tiatsoli-etikkahappo, sulamispiste 215 - 6°C

2-(p-bromifenylyli)-4-(p-fluorifenylyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 192 - 3°C

2-(p-kumenyyli)-4-fenylyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 146 - 7°C

4-(p-kloorifenylyli)-2-(p-metoksifenylyli)-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 173 - 4°C

4-(p-kloorifenylyli)-2-(p-dimetyyliaminofenylyli)-5-tiatsoli-etikkahappo, sulamispiste 205 - 7°C

2,4-bis(p-kloorifenylyli)-5-tiatsolipropionihappo, sulamispiste 179 - 181°C

2-(6-kloori-o-tolylyli)-4-fenylyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 217 - 219°C

2-(p-dimetyyliaminofenylyli)-4-fenylyli-5-tiatsolietikkahappo, sulamispiste 144 - 6°C

4-hydroksi-2-(2,3-ksylyyli)-  
4-fenylyli-2-tiatsoliini-5-  
etikkahappo

2-(2,3-ksylyyli)-4-fenylyli-5-  
tiatsolietikkahappo, sulamis-  
piste 143-5°C

4-hydroksi-4-(o-kloorifenylyli)-  
2-fenylyli-2-tiatsoliini-5-  
etikkahappo

4-(o-kloorifenylyli)-2-fenylyli-  
5-tiatsolietikkahappo, sulamis-  
piste 178-180°C

4-hydroksi-5-fenylyli-  
2-sykloheksyyli-2-  
tiatsoliini-4-etikkahappo

2-sykloheksyyli-5-  
fenylyli-4-tiatsolietikkahappo,  
sulamispiste 162-163°C

#### Esimerkki 5

Toistettaessa esimerkin 3 mukainen dehydratointi hydratoituvat seuraavat 4-hydroksi-2-tiatsoliini-5-alkyylikarbonihappoesterit ja muodostavat vastaavat 5-tiatsoliaalkyylikarbonihappoesterit:

4-hydroksi-2-tiatsoliini-  
5-alkyylikarbonihappoesterit

Etyyli-4-(p-kloorifenylyli)-  
4-hydroksi-2-fenylyli-2-  
tiatsoliini-5-asetaat

Etyyli-2,4-difenylyli-4-  
hydroksi-2-tiatsoliini-5-  
asetaat

Etyyli-4-(p-metoksifenylyli)-2-  
fenylyli-4-hydroksi-2-tiatsoliini-  
5-asetaat

5-tiatsoliaalkyylikarbonihappoesterit

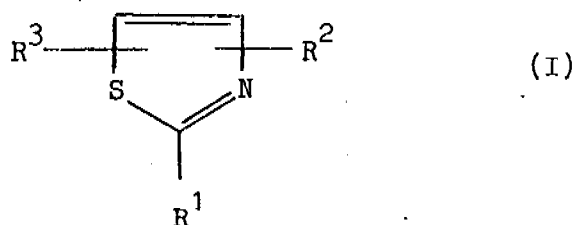
4-(p-kloorifenylyli)-2-fenylyli-  
5-tiatsolietikkahappo-  
etyyliesteri, sulamispiste 69-70°C

2,4-difenylyli-5-tiatsoli-  
etikkahappoetyyliesteri,  
sulamispiste 95-96°C

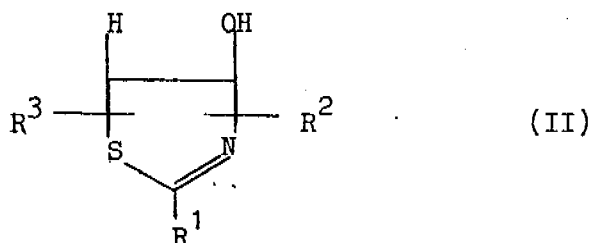
4-(p-metoksifenylyli)-2-fenylyli-  
5-tiatsolietikkahappo-  
etyyliesteri, sulamispiste 67-69°C

## Patenttivaatimus:

Menetelmä lääkeaineiksi sopivien tiatsolien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa  $R^1$  on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, trifluorimetyyli ja amino (mukaanluettuna mono- ja dialkyyliamino), tai  $R^1$  on naftyyli-, pyridyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä,  $R^2$  on 2-6 hiiliatomia sisältävä alempi alifaattinen happoryhmä tai sen alempi alkyylilesteri,  $R^3$  on naftyyli- tai tienyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi ja trifluorimetyyli, jolloin jommassa kummassa asemista 4 ja 5 on ryhmä  $R^2$  ja jäljelle jääneessä asemista 4 ja 5 on ryhmä ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste jonka kaava on



jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  tarkoittavat samaa kuin edellä, dehydratoidaan kuumentamalla, ja että saatu yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolakseen.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkiset, kansalliset patenttihakemukset: - Offentliga finska patent-  
ansökningar: \_\_\_\_\_

Hollanttila, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer,  
utläggningar och patenskrifter: \_\_\_\_\_

Suomi - Finland \_\_\_\_\_

Iso-Britannia - Storbritannien 1099389/107d 91/32), 1137529/107d 91,

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - RBE - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark \_\_\_\_\_

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer: \_\_\_\_\_

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen K ja  
vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P