

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 932510 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **932510**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D277/54
C07D277/60**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.06.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.06.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.12.1993**

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

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

03.06.1992 CH 1777/92

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, 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

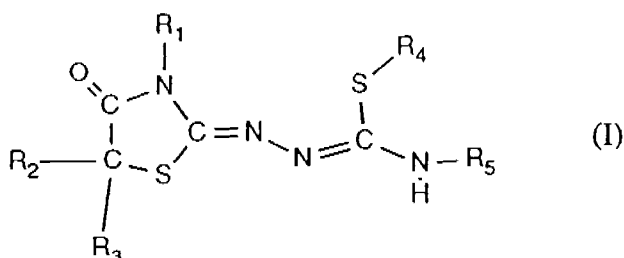
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet tiosemikarbatsonihappoesterit

Nya tiosemikarbazonsyraestrar

Uudet tiosemikarbatsonihappoesterit

Keksintö koskee uusia tiosemikarbatsonihappoestereitä,
joilla on kaava I



jossa R_1 ja R_5 tarkoittavat alempialkyyliä, alempialk-2-en-1-yyliä tai myös alempialk-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä tai ne yhdessä tarkoittavat alempialkylideeniä ja R_4 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialk-2-en-1-yyliä, alempialk-2-yn-1-yyliä, aryylialempialkyyliä, aryylialempialkenyyliä tai myös alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliä, ja niiden suoloja ja tautomeerisia yhdisteitä ja kaksoissidosisomeereja, menetelmää mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi, näitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita ja niiden käyttöä lääkeaktiivina.

Edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa sanonnalla alemmat tähteet ja yhdisteet tarkoitetaan esimerkiksi sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia (C-atomia).

Alempialk-2-en-1-yyli on esimerkiksi C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyli, kuten erityisesti allyyli, metallyyli tai dimetyyliallyyli.

Alempialk-2-yn-1-yyli on esimerkiksi C_3 - C_5 -alk-2-yn-1-yyli, kuten erityisesti prop-2-yn-1-yyli tai myös but-2-yn-1-yyli.

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

5 Alempialkylideeni on esimerkiksi C_1 - C_4 -alkylideeni, kuten erityisesti metyleeni tai etylideeni.

Alempialkoksi on esim. n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi tai tert.-butoksi, mieluummin etoksi ja ennen muuta metoksi.

10

Aryyli, käsitteiden yhteydessä, kuten esim. aryylialempialkyyli tai aryylialempialkenyyli, on esim. fenyyli tai naftyyli, kuten 1- tai 2-naftyyli, tai substituoitu fenyyli tai naftyyli, kuten esim. fenyyli tai naftyyli, joka on substituoitu alempialkyyllillä, halogeenialempialkyyllillä, hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, syanolla ja/tai joka on nitrosubstituoitu. Aryyli on mieluummin substituimaton tai substituoitu edellä fenyyllille esitetyllä tavalla ja erityisesti se on fenyyli.

20

Aryyialempialkyyli on mieluummin fenyylialempialkyyli ja erityisesti bentsyyli.

25 Aryyialempialkenyyli on mieluummin fenyylialempialkenyyli, erityisesti se on fenyyliallyyli tai myös fenyyliivinyyli (fenyylietyleeni).

30 Alempialkoksikarbonyyialempialkyyli on esim. propoksi-karbonyyli- tai butoksikarbonyyli-, mieluummin metoksikarbonyyli- ja erityisesti etoksikarbonyyialempialkyyli, kuten esim. metoksikarbonyyli- tai etoksikarbonylietyyli tai -metyyli.

35 Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat sopivien mineraal-

lihappon, kuten halogeenivetyhappon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, suolat sopivien, alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappon tai N-

5 substituoitujen sulfamiinihappon kanssa, esim. metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit tai N-sykloheksyyliisulfaminaatit (syklamaatit) tai suolat vahvojen, orgaanisten karboksyylihappon, kuten alempi-

10 alkaanikarboksyylihappon tai mahdollisesti tyydyttymätömien tai hydroksyloitujen, alifaattisten dikarboksyylihappon kanssa, esim. asetaatit, oksalaatit, malonaatit, maleinaatit, fumaraatit, maleaatit, tartraatit tai sitronaatit. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi niiden happoadditiosuolat, esimerkiksi niiden

15 farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat sopivien mineraalilhappon, kuten halogeenivetyhappon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, tai suolat sopivien, alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappon tai

20 N-substituoitujen sulfamiinihappon kanssa, esim. metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit tai N-sykloheksyyliisulfaminaatit (syklamaatit).

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti

25 käyttökelpoiset suolat omaavat arvokkaita, farmakologisia ominaisuuksia. Nämä voidaan todeta *in vivo* esimerkiksi rotan apuaine-niveltulehdusmallilla (Modelle der Adjuvans-Arthritis) kuten I.Wiesenberg et al. ovat esittäneet julkaisussa Clin.Exp.Immunol. 78, 245 (1989), annostuksen

30 ollessa noin 0,1 - 10,0 mg/kg p.o. tai i.p., erityisesti annostus on 0,1 mg:sta/kg noin 3,0 mg:aan/kg p.o. tai i.p.

Sen vuoksi kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää

35 hoidettaessa reumaattisten oireiden piiriin kuuluvia sairauksia. Näihin kuuluvat erityisesti nivelreuma,

jäykistävä nikamatulehdus (die ankylosierende Spondylitis) ja muut seronegatiiviset selkärangan niveltulehdukset, esim. selkärangan niveltulehdus haavaisen paksusuolen (Colitis ulcerosa) ja Crohnin taudin yhteydessä,
 5 mutta myös reaktiiviset niveltulehdukset, kollageenisairaudet, kuten punahukka (Lupus erythematosus), degeneraatiiviset, reumaattiset sairaudet, nivelen ulkopuoliset, reumaattiset ja parareumaattiset sairaudet, esim. kihti ja osteoporoosi.

10

Keksintö koskee ensi sijassa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 ja R_2 tarkoittavat C_1-C_4 -alkyyliä, C_3-C_5 -alk-2-en-1-yyliä tai C_3-C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1-C_4 -alkyyliä tai
 15 ne yhdessä tarkoittavat C_1-C_4 -alkylideeniä ja R_4 tarkoittaa C_1-C_4 -alkyyliä, C_1-C_2 -alkoksia, C_3-C_5 -alk-2-en-1-yyliä, C_3-C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, fenyyli- C_1-C_2 -alkyyliä, ja niiden suoloja ja tautomeerisia yhdisteitä ja kaksoissidosisomeereja.

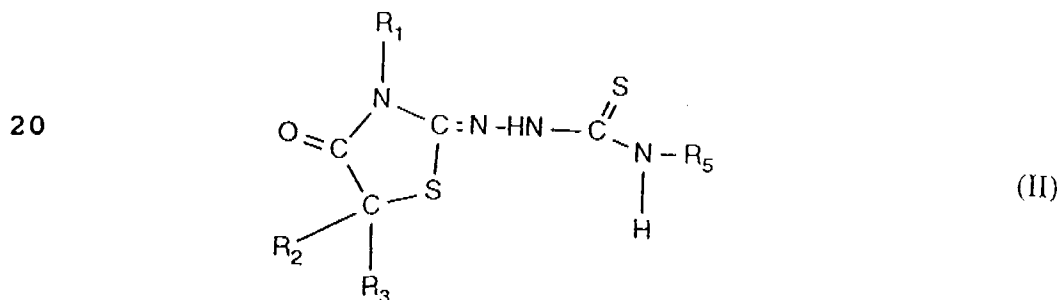
20

Keksintö koskee ennen kaikkea kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa C_3-C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä tai metallyyliä, tai C_3-C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, kuten prop-2-yn-1-yyliä, ja R_2 ja R_3 tarkoittavat molemmat vetyä
 25 tai samanlaisia C_1-C_4 -alkyyliiryhmiä, kuten metyyliiryhmiä, tai ne yhdessä tarkoittavat C_1-C_4 -alkylideeniä, kuten metyleeniä, R_4 tarkoittaa C_1-C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä tai etyyliä, C_1-C_2 -alkoksia, kuten metoksia tai etoksia, C_3-C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä, metallyyliä tai dime-
 30 tyyliallyyliä, C_3-C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, kuten prop-2-yn-1-yyliä, tai fenyyli- C_1-C_2 -alkyyliä, kuten bentsyyliä, ja R_5 tarkoittaa C_3-C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä tai metallyyliä, tai C_1-C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä tai etyyliä, ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti
 35 käyttökelpoisia suoloja ja tautomeerisia yhdisteitä ja kaksoissidosisomeereja.

Erityisesti keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa allyyliä, metallilyyliä tai pro-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat molemmat vetyä tai metyyliä ja R_4 tarkoittaa allyyliä, dimetyyliallyyliä, prop-2-yn-1-yyliä tai bentsyyliä ja R_5 tarkoittaa allyyliä tai metyyliä, niiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja ja tautomeerisia yhdisteitä ja kaksois-sidosisomeereja.

- 10 Keksintö koskee nimenomaan esimerkeissä mainittuja, kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

15 Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa siinänsä tunnetulla tavalla, siten että kaavan II mukainen yhdiste



25 saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



30 jossa X tarkoittaa nukleofuugista poistoryhmää ja R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä.

35 Tähde X kaavan III mukaisessa yhdisteessä on mieluummin halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, mutta myös esim. alifaattisesti tai aromaattisesti substituoitu sulfonyylioksi, esim. metyyllisulfonyylioksi (mesilaatti) tai 4-metyyllifenyyllisulfonyylioksi (tosylaatti). Kaavan III mu-

kaaisessa yhdisteessä R_4-X voidaan käyttää myös muita poistoryhmiä, esim. trifluoriasetaattiryhmää.

5 Kaavan II mukaisen yhdisteen kondensaatio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu emäksisen kondensaatioaineen, kuten esimerkiksi tertiaarisen, orgaanisen emäksen, kuten trialempialkyyliamiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin, Hünig'in emäksen tai orgaanisen typpiemäksen, kuten pyridiinin tai kinoliinin, läsnäollessa lämpötila-
10 alueella, joka on 25 °C:sta - 120 °C:seen, edullisesti liuottimen kiehumispisteessä.

Liuottimina voidaan käyttää proottisia ja aproottisia liuottimia, kuten esim. alifaattisia halogeenihiilivetyjä, esimerkiksi dikloorimetaania, erityisesti metyleenikloridia, tai alifaattisia tai sykloalifaattisia eettereitä, esim. tetrahydrofuraania tai dioksaania. Liuottimi-
15 na voidaan käyttää myös tolueenia tai myöskin etanolia.

20 Reaktiokiihdyttiminä voidaan myös mahdollisesti lisätä suoloja, kuten esim. natrium- tai kaliumjodidia, ja/tai katalyyttisiä määriä dimetyyliaminopyridiiniä.

25 Kaavan II mukaiset yhdisteet ja sinänsä tunnettuihin menetelmiin perustuvat menetelmät niiden valmistamiseksi ovat tunnetut ja ne on kuvattu esim. julkaisuissa GB-1,325,061, US-4,697,020, DE-2,405,395 tai DE-2,632,745 välituotteina kasvaimia estävien lääkeaktiivien valmistuksessa.

30 Menetelmän mukaisesti saatavissa olevat yhdisteet voidaan tavalliseen tapaan muuttaa toisiksi, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

35 Saadut suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, metallikarbonaatilla

5 tai -vetykarbonaatilla tai ammoniakilla, tai jollain muulla, alussa mainitulla, suolaa muodostavalla emäksellä tai hapolla, kuten mineraalihakolla, esim. kloorivetyhapolla, tai jollain muulla, alussa mainitulla suolaa muodostavalla hapolla.

10 Saadut suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla, toisella hapolla sopivassa liuottimessa, johon muodostuva, epäorgaaninen suola on liukenematon ja erottuu siten reaktioseoksesta, ja emässuolat vapauttamalla vapaa happo ja muodostamalla uudestaan suola.

15 Kaavan I mukaiset yhdisteet, mukaan lukien niiden suolat, voidaan saada hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.

20 Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä ja niiden suoloilla samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä tarkoitettavan mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vapaita yhdisteitä.

25 Saadut rasemaatit voidaan erottaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudestaan optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla saatu diastereomeeriseos tai rasemaatti reagoimaan optisesti aktiivisen apuyhdisteen kanssa, esim. vastaavat, kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sisältyvät happamat, emäksiset tai funktionaalisesti muunnettavissa olevat ryhmät saatetaan reagoimaan optisesti aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti
30 aktiivisen alkoholin kanssa, diastereomeeristen suolojen tai funktionaalisten johdannaisten, kuten estereiden, seos erotetaan diastereomeereiksi, joista voidaan vapaut-

taa kulloinkin halutut enantiomeerit kulloinkin tavanomaisella tavalla. Tähän sopivia emäksiä, happoja ja alkoholeja ovat esimerkiksi optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai
 5 D- tai L-(1-fenyyli)etyyliamiini, 3-pipekoliini, efedriini, amfetamiini ja vastaavat, synteettisesti saatavat emäkset, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo tai D- tai L-viinihappo, D- tai L-di-o-toluyyliviinihappo, D- tai L-omenahappo, D- tai L-
 10 mantelihappo tai D- tai L-kamferisulfonihappo tai optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai D- tai L-(1-fenyyli)etanoli.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja,
 15 joissa lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteena saatavissa olevasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöainetta käytetään suolan muodossa tai erityisesti lähtöaine muodostetaan reaktioolosuhteissa.

20 Uudet lähtöaineet, jotka kehitetään erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, erityisesti lähtöainevalinta, jonka seurauksena saadaan alussa edulliseksi mainittuja, kaavan I mukaisia yhdisteitä, menetelmät lähtöaineiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina ovat myös keksinnön kohteena.

Keksinnön mukaisina, farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, kysymykseen tulevat
 30 sellaiset, jotka sopivat enteraaliseen, kuten oraaliseen, myös rektaaliseen ja parenteraaliseen annostukseen lämmi-
 minveriselle (-verisille), jolloin ne sisältävät pelkäs-
 tään farmakologista aktiiviainetta tai aktiiviaineen yh-
 35 dessä farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantoaineen kanssa. Aktiiviaineen päivittäinen annos riippuu potilaan iästä ja yksilöllisestä vasteesta sekä annostustavasta.

Uudet farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. noin 10 %:sta noin 80 %:iin, mieluummin noin 20 %:sta noin 60 %:iin aktiiviainetta. Keksinnön mukaiset, farmaseuttiset valmisteet enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen ovat esim. sellaisia yksikköannosmuotoja kuin rakeet, tabletit, kapselit tai suppositoriot, myös ampulit. Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, granulointi-, rakeistamis-, liuottamis- tai lyofilisoimismenetelmällä. Niinpä farmaseuttiset valmisteet oraaliseen käyttöön voidaan saada siten, että aktiiviyhdistettä kiinteiden kantoainesten kanssa, saatu seos mahdollisesti granuloidaan ja seos tai granulaatti, haluttaessa tai tarvittaessa, sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen, valmistetaan tableteiksi tai raeytimiksi.

Sopivia kantoaineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkarooosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, myös sideaineet, kuten tärkkelystahna, jossa käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, liivate, traggantti, metyyli-selluloosa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidoni, haluttaessa hajottavat aineet, kuten edellä mainitut tärkkelykset, myös karboksimeyyli-tärkkelys, ristiinkytetty polyvinyyli-pyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti, apuaineita ovat ensi sijassa liuottimet, juoksevuutta säätelevät aineet ja voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyetyleeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyyli-pyrrolidonia, polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksia, lakkaliuoksia sopivissa, orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa tai mahanestettä kestävien päällys-

teiden valmistamiseksi käytetään sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyliselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin, liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä, esim. erilaisten aktiiviaiaineannosten identifioimiseksi tai tunnistamiseksi.

Muita oraalisesti käyttökelpoisia, farmaseuttisia valmisteita ovat pistokapselit liivateesta sekä pehmeät, suljetut kapselit liivateesta ja pehmittimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Pistokapselit voivat sisältää aktiiviaiaineen granulaattina, esim. seoksessa täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten, ja/tai liukastusaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin, kanssa ja mahdollisesti ne sisältävät stabilisaattoreita. Pehmeissä kapseleissa aktiiviaiaine on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäiseen polyetyleeniglykoliin, jolloin voidaan myös lisätä stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käyttökelpoisina, farmaseuttisina valmisteina kysymykseen tulevat esim. suppositoriot, jotka muodostuvat aktiiviaiaineen kombitaatiosta suppositorioperusmassan kanssa. Suppositorioperusmassoiksi sopivat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykoli tai korkeammat alkanolit. Voidaan käyttää myös liivate-rektaalikapseleita, jotka sisältävät aktiiviaiaineen kombinaation perusmassan kanssa. Perusmassoina kysymykseen tulevat esim. nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykoli tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraaliseen annostukseen sopivat ensi sijassa aktiiviaiaineen vesiliukoisen muodon, esim. vesiliukoisen suolan vesipitoiset liuokset, myös aktiiviaiaineen suspensiot, kuten vastaavat öljymäiset injektiosuspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai kantoaineita,

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden, mieluiten farmaseuttisten valmisteiden muodossa olevien yhdisteiden käyttöä. Aktiiviaiaineen annostus riippuu lämmiverisen lajista, iästä ja yksilöllisestä vasteesta sekä annostustavasta. Tavallisesti noin 75 kg painavan potilaan oraallinen annos on päivittäin noin 5 mg:sta noin 1000 mg:aan, erityisesti noin 10 mg:sta noin 200 mg:aan. Tämä voidaan antaa yhdellä kertaa tai se voidaan myös jakaa useampaan, esim. kahteen - neljään yksikköannokseen. Näin ollen farmaseuttiset valmisteet annosyksikkömuodossa sisältävät aktiiviaiainetta noin 5 mg:sta noin 250 mg:aan, erityisesti noin 10 mg:sta noin 50 mg:aan.

20 Seuraavat esimerkit ovat tarkoitettut kuvaamaan keksintöä, lämpötilat ovat Celsius-asteita, paineet on annettu Pa- yksiköissä (mbaareissa).

25 Esimerkki 1:

Huoneen lämpötilassa seokseen, jossa on 2,5 g 1-(3-allyyli-4-okso-2-oksotiatsoolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-2-oksotiazolin-5-ylidienin 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,5 g allylibromidia samalla sekoittaen ja saatu seos kuumennetaan liuottimen kiehumispisteeseen ja pidetään 4 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen liuotin poistetaan pyöröhaihduttimessa ja saatu jäännös otetaan talteen metyleenikloridiin, pestään 35 kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja kiteytetään eetterin ja petrolieetterin seoksesta ja edelleen kiteytetään

uudestaan etanolista, jonka jälkeen saadaan puhdas 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-karbatsonihapponallyyliesteri, jonka sul.p. on 117-118 °.

5 Esimerkki 2:

Huoneen lämpötilassa seokseen, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-karbatsonia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,75 g dimetyyliallyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-bromidia sekä 0,5 g trietyyliamiinia ja spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä samalla sekoittaen ja saatu seos kuumennetaan liuottimen kiehumispisteeseen ja pidetään 2 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen liuotin poistetaan pyöröhaihduttimessa ja saatu jäännös otetaan talteen metyleenikloridiin, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan ja kiteytetään metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, jonka jälkeen kiteet liuotetaan asetomiin ja lisätään 1 ml 6 N HCl:ää etanolissa. Suodatetaan ja kuivataan huoneen lämpötilassa suurtyhjössä, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-karbatsonihapponallyyliesterin hydrokloridi, jonka sul.p. on 119-121 °.

25

Esimerkki 3:

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla seokseen, jossa on 2,5 g 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-allyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-karbatsonia 20 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,2 g allyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-bromidia, jonka jälkeen kuumennetaan palautusjäähdyttään 12 tuntia. Sen jälkeen, kun työskentelyä jatketaan esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, saadaan väritön öljy, liuotetaan etanoliin ja lisätään 1,5 ml 6 N HCl:ää ja eetteriä. Suodatetaan, jonka jälkeen saadaan 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-allyyli-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni-karbatsonihapponallyyliesterin hydrokloridi, jonka sul.p. on 119-121 °.

2-ylideeni)-4-allyylitiosesemikarbatsonihappoallyyliesterin hydrokloridin värittömät kiteet, sul.p. on 127-129 °.

Esimerkki 4:

5

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,6 g 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-allyylitiosesemikarbatsonia 25 ml:ssa metyleenikloridia ja johon on lisätty 0,7 g metyylijodidia ja 0,5 g trietyyliamiinia, sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään vielä 0,5 g metyylijodidia ja 0,3 g trietyyliamiinia ja keitetään palautusjäähdyttämällä 5 tuntia. Jatkamalla työskentelyä esimerkissä 2 kuvatulla tavalla ja kromatografoimalla piihappogeelillä eluointiaineena metyleenikloridi ja kiteyttämällä eetterin ja petrolieetterin seoksesta, saadaan 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-allyylitiosesemikarbatsonihappoallyyliesterin hydrokloridi diastereomeerisuhteessa 5:1, sul.p. on 98-104 °.

20

Esimerkki 5:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia 15 ml:ssa metyleenikloridia ja johon on lisätty 0,8 g metyylijodidia ja 1,4 ml trietyyliamiinia, kuumentaan 24 tuntia palautusjäähdyttämällä. Työskentelyä jatketaan edellä esimerkissä 2 kuvatulla tavalla ja kromatografoidaan piihappogeelillä, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappometyyliesteri diastereomeerisuhteessa 3:1, sul.p. on 127-128 °.

30

Esimerkki 6:

35

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikar-

batsonia 30 ml:ssa tetrahydrofuraanija ja johon on lisätty 0,9 g bentsyylibromidia ja 0,5 g trietyyliamiinia, keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kiteytys suoritetaan metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, jonka jälkeen saadut kiteet liuotetaan asetoniin ja lisätään 1 ml 6 N HCl:ää etanolissa, suodattamalla saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappobentsyyliesterin hydrokloridin kiteet diastereomeerisuhteessa 7:1, sul.p. on 139-141 °.

Esimerkki 7:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia 30 ml:ssa etanolia ja johon on lisätty 1,1 g 2-bromimetyylifenyyliieetteriä ja 0,5 g trietyyliamiinia ja 0,3 g natriumjodidia, keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan piilihappogeelillä eluointiaineena metyleenikloridi ja kiteytys suoritetaan eetteristä, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappo-2-fenoksietyyliesterin kiteet, sul.p. on 106-107 °.

Esimerkki 8:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania ja johon on lisätty 1,0 g 3-fenyyliallyyli-1-bromidia ja 0,5 g trietyyliamiinia ja spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään 10 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kiteytys suoritetaan metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, jonka jälkeen kiteet liuotetaan asetoniin ja lisätään 1 ml 6 N HCl:ää etanolissa, eetterilisäyksen jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-

2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappostyroliesterin hydrokloridin värittömät kiteet, sul.p. on 107-110°.

5 Esimerkki 9:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 2,4 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia 30 ml:ssa etanolia ja johon on lisätty 3,2 g 3-(2,4-dihydroksi-3-propyyliasetofenon-4-yyli)-propyylibromidia ja 2,8 ml trietyyliamiinia sekä 0,2 g natriumjodidia, keitetään palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja uudelleenkiteytys suoritetaan kerran etanolista, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappo-3-(2,4-dihydroksi-3-propyyliasetofenon-4-yyli)-propyyliesterin kiteet, sul.p. on 108-110°.

Esimerkki 10:

20 Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia ja 0,7 ml bromimetanolia 30 ml:ssa etanolia ja johon on lisätty 1,4 ml trietyyliamiinia sekä katalyyttinen määrä 25 dimetyyliaminopyridiiniä ja 0,3 g natriumjodidia, keitetään palautusjäähdyttäen 15 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan piihappogeelillä eluointiaineenä etikkaesteri ja kiteytys suoritetaan eetteristä, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappo-2-hydroksietyyliesterin kiteet diastereomeerisuhteessa 10:1, sul.p. on 103-105 °.

Esimerkki 11:

35

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikar-

batsonia ja 1,0 g 4-fluoribentsyylibromidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja johon on lisätty 0,5 g trietyyliamiinia sekä spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä, keitetään palautusjäähdyttären 4 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan piihappogeelillä eluointiaineena metyleenikloridi ja kiteytys suoritetaan metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappo-4-fluoribentsyyliesterin kiteet diastereomeerisuhteessa 6:1, sul.p. on 105-106 °.

Esimerkki 12:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia ja 1,1 g 2-bromimetyylibentsonitriiliä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja johon on lisätty 0,5 g trietyyliamiinia sekä spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä, keitetään palautusjäähdyttären 5 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kiteytys suoritetaan metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, jonka jälkeen saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappo-2-syanobentsyyliesterin värittömät kiteet diastereomeerisuhteessa 4:1, sul.p. on 151-152 °.

25

Esimerkki 13:

Esimerkin 2 mukaisesti seosta, jossa on 1,2 g 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonia ja 0,7 g propargyylibromidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja johon on lisätty 0,5 g trietyyliamiinia sekä spaattelin kärjellinen dimetyyliaminopyridiiniä, keitetään palautusjäähdyttären 4 tuntia. Työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan piihappogeelillä eluointiaineena metyleenikloridi, jonka jälkeen kiteytys suoritetaan metyleenikloridin ja eetterin seoksesta, saadaan 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiose-

mikarbatsonihappo-1-propargyyliesterin värittömät kiteet diastereomeerisuhteessa 3:1, sul.p. on 91-92 °.

Esimerkki 14:

5

Tabletit, joista jokainen sisältää 10 mg 1-(3-allyyli-4-okso-2-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappoallyyliesteriä tai sen suolaa, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

10

Koostumus (10 000 tablettia varten)

	Aktiiviaine	100,0 g
	Laktoosi	450,0 g
	Perunatärkkelys	350,0 g
15	Liivate	10,0 g
	Talkki	60,0 g
	Magnesiumstearaatti	10,0 g
	Piidioksidi (korkeadisperssi)	20,0 g
	Etanoli	q.s

20

Aktiiviaine sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n kanssa perunatärkkelystä, seos kostutetaan liivatteen etanoliliuoksella ja granuloidaan seulan lävitse. Granulaatti kuivataan, jonka jälkeen joukkoon sekoitetaan loput perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa 100,0 mg ja sisältää aktiivianetta 10,0 mg ja jotka haluttaessa voidaan varustaa murtourilla annostuksen hienompijakoisuutta varten.

30

Esimerkki 15:

Liivatepistokapselit, jotka sisältävät 20 mg 1-(3-allyyli-4-okso-2-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappoallyyliesteriä tai sen suolaa, voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla:

35

Koostumus (1000 kapselia varten)

	Aktiiviaine	20,0 g
	Laktoosi	240,0 g
	Mikrokiteinen selluloosa	30,0 g
5	Natriumlauryylisulfaatti	2,0 g
	Magnesiumstearaatti	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti lisätään seulan, jonka silmäkoko on 0,2 mm, lävitse lyofilisoituun aktiiviaineeseen. Molemmat komponentit sekoitetaan hyvin. Sen jälkeen lisätään ensin laktoosi seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm, ja sitten mikrokiteinen selluloosa seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm. Tämän jälkeen sekoitetaan uudestaan hyvin 10 minuutin ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen hyvin 3 minuutin ajan, jonka jälkeen 300 mg saatua koostumusta laitetaan liivatepistokapseleihin, jotka ovat kokoa 0.

20 Esimerkki 16:

Liivatepistokapselit, jotka sisältävät 100 mg aktiivianetta, esim. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyylitiosesemikarbatsonihappoallyyliesteriä tai sen suolaa, voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 kapselia varten)

	Aktiiviaine	100,0 g
	Laktoosi	250,0 g
30	Mikrokiteinen selluloosa	30,0 g
	Natriumlauryylisulfaatti	2,0 g
	Magnesiumstearaatti	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti lisätään seulan, jonka silmäkoko on 0,2 mm, lävitse lyofilisoituun aktiiviaineeseen. Molemmat komponentit sekoitetaan hyvin. Sen jälkeen lisätään ensin laktoosi seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm,

ja sitten mikrokiteinen selluloosa seulalla, jonka silmä-
 koko on 0,9 mm. Tämän jälkeen sekoitetaan uudestaan hyvin
 10 minuutin ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti
 seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen
 5 hyvin 3 minuutin ajan, jonka jälkeen 390 mg saatua koos-
 tumusta laitetaan liivatepistokapseleihin, jotka ovat ko-
 koa 0.

Esimerkki 17:

10 Lakkatabletit, joista jokainen sisältää 50 mg 1-(3-allyy-
 li-4-okso-2-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
 tiosemikarbatsonihappon allyyliesteriä tai sen suolaa, voidaan valmistaa
 seuraavalla tavalla:

15

Koostumus (1000 lakkatablettia varten)

	Aktiiviaine	50,0 g
	Laktoosi	100,0 g
	Maissitärkkelys	70,0 g
20	Talkki	10,0 g
	Kalsiumstearaatti	2,0 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	2,36 g
	Shellakka	0,64 g
	Vesi	q.s
25	Metyleenikloridi	q.s.

Aktiiviaine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoite-
 taan ja kostutetaan liisterillä, joka valmistetaan 15 g:
 sta maissitärkkelystä ja vedestä (kuumentaan), ja granu-
 30 loidaan. Granulaatti kuivataan, lisätään loput maissi-
 tärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti ja sekoite-
 taan granulaatin kanssa. Seos puristetaan tableteiksi
 (paino 240 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyylimetyy-
 liselluloosan ja shellakan metyleenikloridiliuoksella,
 35 lakkatabletin lopullinen paino on 283 mg.

Esimerkki 18:

1-(3-allyyli-4-oksoiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
 tiosemikarbatsonihappoallyyliesterin tai sen suolan
 5 0,2%:inen injektio- tai infuusioliuos voidaan valmistaa
 esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 ampullia varten)

	Aktiiviaine	5,0 g
10	Natriumkloridi	22,5 g
	Fosfaattipuskuri, pH = 7,4	300,0 g
	Demineralisoitu vesi	ad 2500,0 ml

Aktiiviaine ja natriumkloridi liuotetaan 1000 ml:aan vet-
 15 tä ja suodatetaan mikrosuodattimella. Lisätään puskuri-
 liuos ja tilavuus täytetään vedellä 2500 ml:ksi. Annosyk-
 sikkömuotojen valmistamiseksi täytetään lasiampulleihin
 joko 1,0 ml tai 2,5 ml liuosta, jolloin ampullit sisältä-
 vät aktiivianetta joko 2,0 tai 5,0 mg.

20

Esimerkki 19:

1%:isilla salvoilla (öljy/vesi-emulsiot), jotka sisältä-
 vät aktiiviaineena esim. 1-(3-allyyli-4-oksoiatsolidin-
 25 2-ylideeni)-4-metyylitiosemikarbatsonihappoallyyliesterin
 tai sen suolan, on seuraava koostumus:

	Aktiiviaine	1,0 g
	Setyylialkoholi	3,0 g
30	Glyseroli	6,0 g
	Metyyliparabeeni	0,18 g
	Propyyliparabeeni	0,05 g
	Arlacel 60	0,6 g
	Tween 60	4,4 g
35	Steariinihappo	9,0 g

Isopropyylipalmitaatti	2,0 g
Parafiiniöljy, paksujuoksuinen	10,0 g
Vesi, demineralisoitu	q.s. ad 100,0 g

5 Esimerkki 20:

18:isella geelillä, joka sisältää aktiiviaiaineena esim. 1-(3-allyyli-4-okso-2-ylideeni)-4-metyylitiosomikarbatsonihappoallyyliesterin tai sen suolan, on seuraava koostumus:

Aktiiviaiaine	1,0 g
Carbopol 934 P	1,0 g
Glyseroli	3,0 g
15 Isopropanoli	25,0 g
Softigen® 767	0,2 g
Vesi, demineralisoitu	q.s. ad 100,0 g

Esimerkki 21:

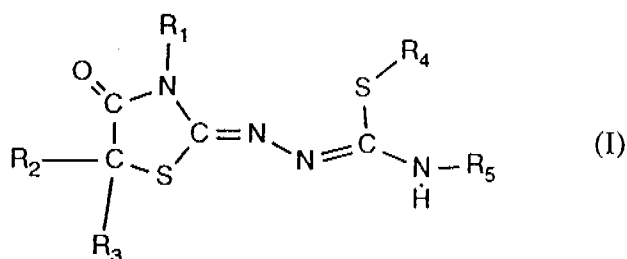
20

Analogisella tavalla, niin kuin edellä olevissa esimerkeissä 14-20 on kuvattu, voidaan valmistaa myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät jonkin toisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan.

25

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava I



jossa R_1 ja R_3 tarkoittavat alempialkyyliä, alempialk-2-en-1-yyliä tai myös alempialk-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä tai ne yhdessä tarkoittavat alempialkylideeniä ja R_4 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialk-2-en-1-yyliä, alempialk-2-yn-1-yyliä, aryylialempialkyyliä, aryylialempialkenyyliä tai myös alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliä, ja niiden suolat ja tautomeeriset yhdisteet ja kaksoissidosisomeerit.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, **tunnettu** siitä, että R_1 ja R_3 tarkoittavat C_1 - C_4 -alkyyliä, C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyliä tai C_3 - C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä tai ne yhdessä tarkoittavat C_1 - C_4 -alkylideeniä ja R_4 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_2 -alkoksia, C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyliä, C_3 - C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, fenyyli- C_1 - C_2 -alkyyliä, ja niiden suolat ja tautomeeriset yhdisteet ja kaksoissidosisomeerit.

25

30

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, **tunnettu** siitä, että R_1 tarkoittaa C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä tai metallyyliä, tai C_3 - C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, kuten prop-2-yn-1-yyliä, R_2 ja R_3 tarkoittavat molemmat vetyä tai samanlaisia C_1 - C_4 -alkyyliiryhmiä, kuten metyyliiryhmiä, tai ne yhdessä tarkoittavat C_1 - C_4 -

35

alkylideeniä, kuten metyleeniä, R_4 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä tai etyyliä, C_1 - C_2 -alkoksia, kuten metoksia tai etoksia, C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä, metallyyliä tai dimetyyliallyyliä, C_3 - C_5 -alk-2-yn-1-yyliä, kuten prop-2-yn-1-yyliä, tai fenyyli- C_1 - C_2 -alkyyliä, kuten bentsyyliä, ja R_5 tarkoittaa C_3 - C_5 -alk-2-en-1-yyliä, kuten allyyliä tai metallyyliä, tai C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä tai etyyliä, ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat ja tautomeeriset yhdisteet ja

10 kaksoissidosisomeerit.

4. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-tiosemikarbatsonihappoallyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

15

5. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-tiosemikarbatsonihappodimetyyliallyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

20 6. 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-allyylitiosemikarbatsonihappoallyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

25 7. 1-(5,5-dimetyyli-3-metallyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-alkyylitiosemikarbatsonihappoallyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

30 8. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-tiosemikarbatsonihappobentsyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

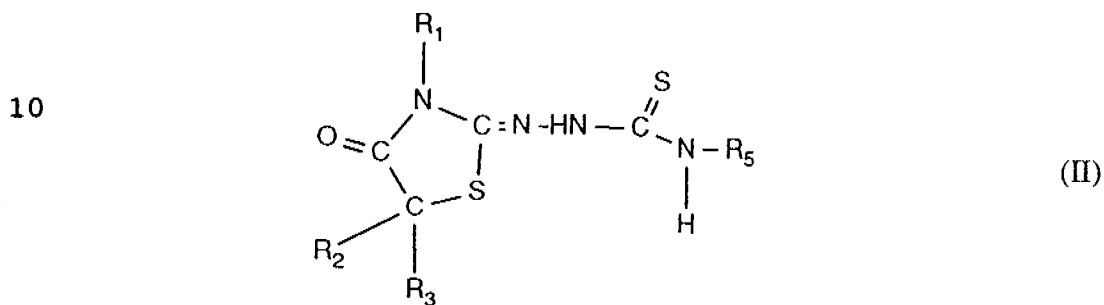
9. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-tiosemikarbatsonihappometyyliesteri tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

35

10. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappo-2-fenoksietyyliesteri tai sen far-
maseuttisesti käyttökelpoinen suola.
- 5 11. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappostyreeniesteri tai sen farmaseutti-
sesti käyttökelpoinen suola.
- 10 12. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappo-3-(2,4-dihydroksi-3-propyyliaseto-
fenon-4-yyli)-propyyliesteri tai sen farmaseuttisesti
käyttökelpoinen suola.
- 15 13. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappo-2-hydroksietyyliesteri tai sen
farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.
- 20 14. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappo-4-fluoribentsyyliesteri tai sen
farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.
- 25 15. 1-(3-allyyli-4-oksotiatsolidin-2-ylideeni)-4-metyyli-
tiosemikarbatsonihappo-2-syanobentsyyliesteri tai sen
farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.
- 30 17. Jonkin patenttivaatimuksista 1-16 mukaiset yhdisteet,
tunnetut siitä, että niitä käytetään menetelmässä ihmi-
sen tai eläimen ruumiin terapeuttiseksi hoitamiseksi.
- 35 18. Farmaseuttiset valmisteet, **tunnetut** siitä, että ne
sisältävät farmaseuttisten apuaineiden lisäksi farmaseut-
tisena aktiiviaineena jonkin patenttivaatimuksista 1-16

mukaisen yhdisteen vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa.

19. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I
5 mukaisten uusien yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että kaavan II mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



- 20 jossa X on nukleofuuginen poistoryhmä ja R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja keksinnön mukaisesti saatavissa oleva isomeeriseos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi ja haluttu isomeeri eristetään ja/tai keksinnön mukaisesti saatavissa oleva vapaa yhdiste
25 te muutetaan suolaksi tai keksinnön mukaisesti saatavissa oleva suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi.

20. Esimerkkien mukainen menetelmä, menetelmän mukaisesti
30 käytetyt uudet lähtöaineet, menetelmän mukaisesti muodostetut uudet välituotteet ja menetelmän mukaisesti saatavissa olevat uudet lopputuotteet.