

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751474 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **751474**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.05.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.05.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.11.1975**

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

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

21.05.1974 DE 2424742

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Schering AG, Müllerstrasse 170-172, 1000 Berlin 65, SAKSA, (DE)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Ahrens, Hanns, BRD, SAKSA, (DE)**

**2 • Biere, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)**

**3 • Rufer, Clemens, BRD, SAKSA, (DE)**

**4 • Schmiechen, Ralph, BRD, SAKSA, (DE)**

**5 • Schröder, Eberhard, BRD, SAKSA, (DE)**

**6 • Loge, Olaf, BRD, SAKSA, (DE)**

**7 • Losert, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)**

**8 • Schillinger, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Uudet tiofeenijohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi**

**Nya tiofenderivat och förfarande för framställning av dem**

Schering Aktiengesellschaft, Berlin och Bergkamen Müllerstrasse 170-172,  
D-1 Berlin 65, Länsi-Saksa.

Uudet tiofeenijohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Nya tiofenderivat  
och förfarande för framställning av dem

Keksintö koskee uusia, antilipolyttisesti vaikuttavia tiofeenijohdannaisia  
sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

Patologisesti kohonneet veren seerumin triglyseridi-konsentraatiot ovat  
vastuussa mm. verisuontenseinämien arterioskleroottisten muutosten muodostumisesta  
ja jatkumisesta. Paitsi ravinnosta ovat seerumissa olevat triglyseridit peräisin  
maksasta, jossa ne osittain syntetisoituvat käyttäen vapaita rasvahappoja (FFS)ve-  
restä. Seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuuden alenemisesta on seurauksena  
triglyseridi-konsentraation aleneminen maksassa ja veressä (BIZZI, VENERONI und  
GARATTINI, J.Pharm. Pharmac., 18, 611, 1966; PAOLETTI und PUGLISI, Naunyn-  
Schmiedebergs Arch. Pharmac., 269, 317, 1971).

Koska seerumin vapaiden rasvahappojen konsentraatio on ensi sijassa riip-  
puvainen triglyseridien hajoamisen (lipolyysin) määrästä rasvakudoksessa, on tämän  
tapahtuman farmakologinen estyminen tehokas toimenpide seerumin triglyseriditason  
alentamiseksi ja verisuonten arterioskleroottisten muutosten estämiseksi.

Tämä osoitettiin eläinkokeellisesti, (BIZZI, VENERONI und GARATTINI, J.  
Pharm. Pharmac., 18, 611, 1966; BIZZI, GARATTINI, VENERONI, HOWARD, GRESHAM und

JENNINGS, Atherosclerosis, im Druck, 1974). Myös ihmisellä mitattiin triglyseridi-konsentraation aleneminen seerumissa lipolyysin estoaineilla hoidon jälkeen, (BERINGER, BÄNDER, GLANINGER, MAYRHOFER und SCHNACK, Horm. Metab. Res., 2, 81, 1970).

Vapaiden rasvahappojen konsentraation aleneminen seerumissa lipolyysin (rasvan hajautumisen) estymisen johdosta rasvakudoksessa on sen lisäksi myös mie-  
lekäs terapiaperuste sokeritaudin hoidossa. RANDLE'N ja kollegojen tutkimusten mukaan, (RANDLE, P.J. in: B.S. LEIBEL and G.A. WRENSHALL, Editors: On the Nature and Treatment of Diabetes, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam - New York - London - Milan - Tokyo - Buenos Aires, S. 361, 1965) ovat vapaat rasvahapot yhteisvaikutuksessa glukoosin hyväksikäytön kanssa energiansaamisen johdosta ruumiin periferiaan (lihaksistoon). Glukoosin imeytyminen lihassoluihin on insuliinista riippuvainen tapahtuma. Koska insuliini estää samalla myös lipolyysin ja tällöin vapaiden rasvahappojen poistumisen rasvakudoksesta vereen, on sokeritautissa, joka on tunnettu rajoitetusta insuliinin erityksestä ja -tuotannosta, glukoosin hyväksikäyttö ruumiin periferiassa kahdestakin syystä häiriintynyt.

Ensiksikin johtaa insuliininpuute häiriöön glukoosin imeytymisessä lihassoluihin. Se voimistuu samalla muodostuvan vapaiden rasvahappojen konsentraation kohoamisen veressä johdosta ja tällöin esiintyvän kohonneen vapaiden rasvahappojen tuotannon johdosta ruumiinperiferiaan. Estettäessä farmakologisesti lipolyysi rasvakudoksessa jää tämä tekijä pois, glukoosin hyväksikäyttö paranee ja kohonnut verensokerin konsentraatio alenee. Tämä osoitettiin ensiksi eläinkokeellisissa tutkimuksissa rotilla, jotka kärsivät insuliinipuutteesta (FROESCH, WALDVOGEL, MEYER, JAKOB ja LABHART, Mol. Pharmacology, 3, 442, 1967) ja voitiin vahvistaa diabeetikoilla glukoosin toleranssin selvän paranemisen, kohonneen veren sokeripitoisuuden alenemisen ja glukoosin virtsaan erittymisen vähenemisen johdosta. Tällöin osoittautuivat lipolyysin estävät aineet joko yksittäisterapiassa vaikuttaviksi tai ne kykenivät jälleen normalisoimaan raiteiltaan suistuneen hiilihydraattiaineenvaihdunnan  $\beta$ -cytotrooppisilla sulfonyylivirtsa-aineilla tai sulfonyylivirtsa-aineilla ja biguanideilla tapahtuvan terapian sekundääriepäonnistumisen ollessa kysymyksessä kombinaationa näiden lääkeaineiden kanssa, (BERINGER, BÄNDER, GLANINGER, MAYRHOFER und SCHNACK, Horm. Metab. Res., 2, 81, 1970; GEYER und SOKOPP, Wien, klin. Wschr. 81, 701, 1969; GEYER und SOKOPP, Med. u. Ernähr., 10, 115, 1969; NEUMANN, MICHAELIS, BIBERGEIL und WULFERT Dtsch. Ges. Wesen, 27, 972, 1972).

Tähänmennessä tällaisissa tutkimuksissa lipolyysin estoaineina käytetyt yhdisteet, kuten nikotiinihapo, 3-pyridiini-metanoli, 5-(3-pyridyyli-)tetratsoli,

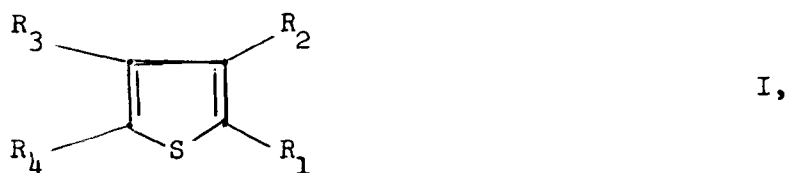
3,5-dimetyylipyratsoli, 3,5-dimetyyli-isoksatsoli, molemmista viimeksimainituista aineista elimistössä muodostuvat aktiiviset aineenvaihdunta-tuotteet 5-metyylipyratsoli-3-karbonihappo ja 5-metyyli-isoksatsoli-3-karbonihappo, erilaiset muut pyratsoli- ja isoksatsolijohdannaiset sekä joukko adensiinijohdannaisia saavat aikaan tosin kaikki aluksi tapahtuvan seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuuden alenemisen, mutta eivät erilaisista syistä tule kysymykseen aineenvaihdunnallisten poikkeuksien jatkuvassa hoidossa. Adensiinijohdannaisia lukuunottamatta johtavat kaikki mainitut aineet, ennen kaikkea nikotiinihappo ja siitä johdetut yhdisteet, niiden vapaita rasvahappoja alentavan vaikutuksen päätyttyä vapaiden rasvahappojen huomattavaan kohoamiseen seerumissa yli lähtötason (Rebound-ilmiö) ja ne kumoavat täten jälleen niiden alkuperäisen vaikutuksen positiiviset seuraukset, (BIZZI und GARATTINI, in: *Metabolic Effects of Nicotinic Acid and Its Derivatives*, Hans Huber-Verlag, Bern, S. 207, 1971). Pyratsoli- ja isoksatsolijohdannaiset sekä myös pyridyylitetratsoli kadottavat sen lisäksi useampien peräkkäisinä päivinä tapahtuneiden antojen jälkeen lyhyemmän tai pitemmän ajan kuluttua kykynsä, estää lipolyysi ja täten alentavaa vapaiden rasvahappojen konsentraatiota seerumissa. Tämä takyfylaksiaksi (pikarokotukseksi) kuvattu käyttäytyminen havaittiin eläinkokeessa, (BIZZI und GARATTINI" IN: *Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivatives*, Hans Huber-Verlag, Bern, 1971, s. 207; FROESCH, WALDVOGEL, MEYER, JAKOB und LABHART, *Mol. Pharmacol.* 3, 442, 1967 SCHILLINGER und LOGE, *Biochem. Pharmacol.*, im Druck, 1974) ja se vahvistettiin 5-metyylipyratsoli-3-karbonihapon ja 5-metyyli-isoksatsoli-3-karbonihapon kliinisessä käytössä ihmisellä, (NEUMANN, MICHAELIS, BIBERGEIL und WULFERT, *Dtsch. Ges. Wesen* 27, 972, 1972; GEYER und SOKOPP, *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl 173, 127, 1973). Takyfylaksian (pikarokotuksen) ilmiön ei aikaisemmin ilmoitettujen löydösten mukaan täydy välttämättä olla yhteydessä Rebound-ilmiön kanssa, aivan kuin tämäkin vaikuttaa se kuitenkin jatkuvassa terapiassa ehkäisevästi.

Antilipolyttisesti vaikuttavat adensiinijohdannaiset eivät kuitenkaan aiheuta aluksi tapahtuneen alenemisen jälkeen vapaiden rasvahappojen merkittävää kohoamista seerumissa yli lähtötason eivätkä vaikutuksen häviämistä useampien antojen jälkeen (SCHILLINGER und LOGE, *Biochem. Pharmacol.*, painettu 1974).

Niillä on kuitenkin ainoastaan hyvin vähäinen terapeuttinen laajuus, koska ne vaikuttavat sydämentoimintaan jo lipolyttisesti vaikuttavina tai ainoastaan vähän sen alapuolella olevina annostuksina ja johtavat sydämen sykintätiheyden alenemiseen (MANNESKANN, *Publikation in Vorbereitung*, 1974). Tämän vaarallisen sydämen verenkiertoon kohdistuvan vaikutuksen johdosta eivät adensiinijohdannaiset tule kysymykseen jatkuvassa hoidossa ihmisellä.

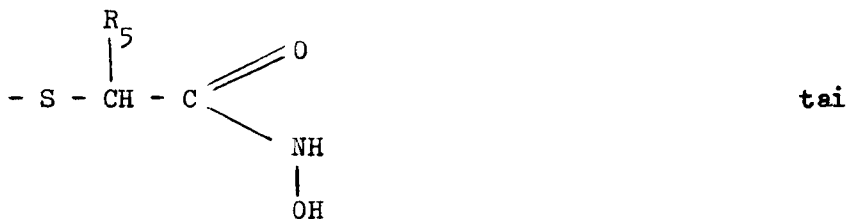
Etsittäessä lipolyysin estoisia, jotka soveltuisivat pitkäaikaiseen käyttöön ihmisellä, todettiin yllättävää kyllä, että uusilla keksinnönmukaisilla tiofeenijohdannaisilla ei ollut takyfylaksian ilmiötä eikä vapaiden rasvahappojen aluksi tapahtuneen laskun jälkeen niiden huomattavaa kohoamista. (Rebound-ilmiö). Senlisäksi ei todettu minkäänlaista vaikutusta sydämen sykinnän tiheyteen; terapeuttinen laajuus on tässä suhteessa erittäin suuri.

Keksinnön kohteena ovat tiofeenijohdannaiset, joilla on yleinen kaava I,

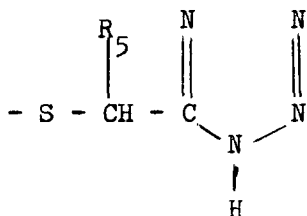


jossa yksi substitueista  $R_1, R_2, R_3$  ja  $R_4$  merkitsee  $R_x$ :ää, 0, 1 tai 2:lla substituentilla on merkitys  $R_y$  ja jäljellejäävät substituentit merkitsevät vetyä, jolloin

$R_x$  on ryhmä,



ryhmä



joissa  $R_5$  merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-6 C-atomia ja  $R_y$  on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 C-atomia, alkoksiryhmä, jossa on 1-6 C-atomia tai halogeeniatomi.

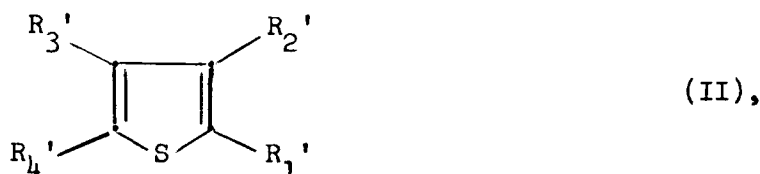
sekä, jos R<sub>5</sub> on alkyyyliryhmä, niiden enantiomeerit ja niiden suolat farmakologisesti sopivien epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

Alkyyyliryhmät, joissa on 1-6 C-atomia voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita ja tyydytettyjä tai tyydyttämättömiä; esim. mainittakoon isopropyyli-, n-butyyli-, isobutyyli-, tert.-butyyli-, n-pentyyli-, n-heksyyyliryhmät. Edullisena pidetään sellaisia alkyyyliryhmiä, joissa on 1-4 C-atomia kuten esim. metyyli-, etyyli- ja n-propyyyliryhmiä.

Alkyyliiryhmät alkoksiryhmissä vastaavat edellämainittuja alkyyliiryhmiä. Alkoksiryhminä tulevat tällöin kysymykseen esim. n-propoksi-, isopropoksi-, n-butoksi-, isobutoksi-, tert.-butoksi-, n-pentyylioksi-, n-heksyylioksi-, mutta edullisesti metoksi- ja etoksi-ryhmät.

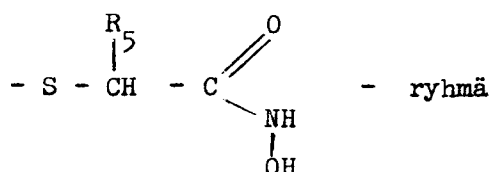
Halogeeniatomeilla ymmärretään fluori- ja jodiatomeja, mutta edullisesti bromi- ja klooriatomeja. Farmakologisesti sopivat suolat johtuvat epäorgaanisista ja orgaanisista emäksistä, kuten asiantuntija niitä tavallisesti käyttää suolanmuodostukseen. Emäksinä tulevat esim. kysymykseen: natriumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, magnesiumhydroksidi, glukamiini, N-metyyli-glukamiini, N,N-dimetyyli-glukamiini, etanoliamiini, dietanoliamiini, 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidioli, morfoliini jne.

Keksinnön kohteena on edelleen tapa valmistaa yleisen kaavan I mukaisia tiofeenijohdannaisia, tunnettu siitä, että annetaan sinänsä tunnetulla tavalla yhdisteen, jolla on yleinen kaava II,



jossa yksi substitueista  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  ja  $R_4'$  merkitsee -S-H-ryhmää, 0, 1 tai 2:lla substitueista on edellä mainittu merkitys  $R_y$  ja jäljellejäävät substituentit merkitsevät vetyä, tai tiolin alkalimetallisuolan

a) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_x$  on



reagoida halogeeniesterin kanssa, jolla on yleinen kaava III,

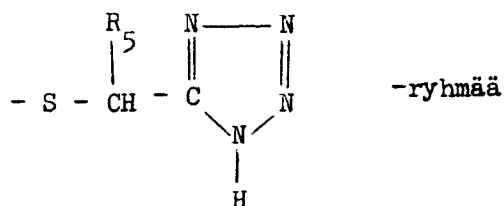


jossa  $R_5$  merkitsee samaa kuin edellä,

X on halogeeniatomi ja

$R_6$  on alkyyliiryhmä, jossa on 1-4 C-atomia, ja saadun esterin annetaan reagoida hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa hydroksaamihappojohdannaiseksi tai

b) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_x$  merkitsee



annetaan reagoida halogeeninitriilin kanssa, jolla on yleinen kaava IV,



jossa X ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin edellä, ja saadun nitriilin annetaan reagoida alkaliatsidin kanssa tetratsolijohdannaiseksi ja mahdollisesti suoritetaan lopuksi kohtien a) ja b) mukaan saadulle yhdisteelle rasemaatti lohkaaisu ja/tai muutetaan emäksellä farmakologisesti sopivaksi suolaksi.

Yleisen kaavan II mukaisen tiolin alkalisuoloilla ymmärretään natrium- ja kaliumsuoloja, edullisesti kuitenkin litiumsuolaa. Halogeeniatomeina halogeeniestereissä ja halogeeninitriileissä tulevat edullisesti kysymykseen kloori- ja bromiatomit.

Tiolin tai sen alkalisuolan reagointi halogeeniesterin kanssa reaktion a) mukaisesti tapahtuu inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, edullisesti käyttäen eetteriä, kuten esim. dietyylieetteriä tai tetrahydrofuraania liuottimena.

Tällöin tapahtuu halogeeniesterin lisäys  $-50^{\circ}\text{C}$ :een ja  $0^{\circ}\text{C}$ :een välisessä lämpötilassa, edullisesti noin  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa. Tapahtuneen lisäyksen jälkeen sekoitetaan reaktioseosta useamman tunnin ajan lämpötilassa, joka on käytetyn liuottimen kiehumispisteen ja huoneenlämpötilan välillä.

Esterin reagointi hydroksyyliamiinin kanssa, jota käytetään edullisesti hydroksyyliamiinihydrokloridina, reaktion a) mukaisesti tapahtuu joko vesipitoisessa alkalilipeässä tai vedettömästi alkoholissa, edullisesti metanolissa tai etanolissa lisäämällä alkalialkoholaattia, edullisesti natriummetylaattia, natriumetylaattia, kaliummetylaattia tai kaliumetylaattia lämpötilassa, joka on  $0-40^{\circ}\text{C}$ :een välillä, edullisesti noin huoneenlämpötilassa.

Tiolin tai sen alkalisuolan reagointi halogeeninitriilin kanssa reaktion b) mukaisesti tapahtuu pääasiallisesti kuten reagointi halogeeniesterin kanssa, ainoastaan lämpötila ei saisi reaktion kuluessa ylittää  $40^{\circ}\text{C}$ . Nitriilin reagointi

alkaliatsidin kanssa tapahtuu joko liuottimessa, kuten esim. toluolissa lämpötilassa, joka on yli  $100^{\circ}\text{C}$  tai etanolissa, propanolissa ja butanolissa kiehumislämpötilassa, mutta edullisesti dimetyyliformamidissa yli  $100^{\circ}\text{C}$ :een olevassa lämpötilassa, edullisesti  $120\text{--}140^{\circ}\text{C}$ :ssa, lisäämällä litiumkloridia ja/tai ammoniumkloridia tai edullisesti liuottimissa, kuten esim. dimetyyliformamidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa, heikon orgaanisen karbonihapon, kuten etikkahapon tai muurahaishapon läsnäollessa.

Jos menetelmän kuluessa muodostuu menetelmätuotteita, joissa on asymmetrinen hiiliatomi, niin voidaan mahdollisesti primäärisesti saadut raseemiset menetelmätuotteet erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti niiden optisesti aktiivisiksi muodoiksi.

Koska menetelmätuotteet reagoivat riittävän happamesti, tarkoituksenmukaisesti muutetaan raseeminen primäärituote optisesti aktiivisella emäksellä sen suolaksi ja erotetaan optisesti aktiiviset muodot fraktio-kiteytyksellä. Tapahtuneen erottamisen jälkeen vapautetaan optisesti aktiivinen menetelmätuote suolasta tavanomaisella tavalla. Edullisenapidettyjä sopivia optisesti aktiivisiä emäksiä ovat esim. bruciini, strykniini,  $\alpha$ -fenyylietyyliamiini,  $\alpha$ -naftyylietyyliamiini jne.

Lähtöaineina käytetyt tiolit tai niiden alkalisuolat ovat joko kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaan.

Erittäin edulliseksi on osoittautunut, litioida vastaavasti substituoitu tiofaanijohdannainen butyyllitiumilla ja lopuksi muuttaa rikillä tioliksi. Tällä menetelmällä on se etu, että litiumsuolana muodostuvaa tiolia ei tarvitse eristää, vaan sitä voidaan käsitellä suoraan edelleen.

Uudet keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat vapaiden rasvahappojen pysyvään alentamiseen veriplasmassa eläimellä ja ihmisellä, ilman, että aluksi tapahtuvan laskun jälkeen tapahtuu huomattavaa uudelleenkuohimista tai olisi odotettavissa ei-toivottuja tai vahingollisia vaikutuksia sydämen verenkiertoon. Yhdisteet avaavat periaatteeltaan täydellisesti uudenlaisen hoitomahdollisuuden aineenvaihduntasairauksissa, kuten esim. Diabetes mellitus'issa (sokeritautissa), hyperlipemiassa (veren runsasrasvaisuudessa) ja arteeriskleroosissa (valtimon kovetustautissa). Hoidettaessa sokeritautia on tämä hoitomahdollisuus asetettava kolmen tavallisen ja lääkkeellisen terapian (insuliinin, sulfonyyliaminoyhdisteiden ja biguanidien) rinnalle samanarvoisena neljäntenä mahdollisuutena.

Tällöin on keksinnön mukaisilla yhdisteillä erityinen merkitys kombinaatio-terapiassa sokeritaudin hoidossa käytettävien tavanomaisten lääkeaineiden kanssa. Seuraavassa taulukossa on vertailtu muutamia keksinnön mukaisista yhdisteistä

esim. standardina kuvattujen vertausaineiden 5-metyyli-isoksatsoli-3-karbonihapon tai 5-metyylipyratsoli-3-karbonihapon kanssa niiden vapaiden rasvahappojen alenemisen (annettaessa kerran) "päiväpoikkileikkauksessa" ja niiden vapaiden rasvahappojen alenemisen poikkileikkauksessa annettaessa yhdisteitä päivittäin useamman päivän ajan -"(takyfylaksia-rokotus)-poikkileikkauksessa".

Keksinnön mukaiset yhdisteet alentavat-annettaessa niitä kerran oraalisesti vapaita rasvahappoja (FFS = VRH) ravinnotta olleiden rottien seerumissa merkittävästi, kuten taulukoista A, B ja C keksinnön mukaisten yhdisteiden (2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihapon ja (2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidin esimerkiksi ilmenee verrattaessa tunnettuun 5-metyylipyratsoli-3-karbonihappoon.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ollessa kysymyksessä ei tapahdu vapaiden rasvahappojen aluksi tapahtuvan alenemisen jälkeen niiden ei-toivottavaa uudelleen-kohoamista, mikä havaitaan vertailuaineella 5-metyyli-pyratsoli-karbonihapolla hoidon jälkeen. Tämä myös muiden alkuperäisten lipolyysin estoaineiden kohdalla havaittu, annostuksesta riippumaton "Rebound"-ilmiö kumoo aluksi tapahtuvan alenemisen positiiviset seuraukset ja saattaa tällaisen yhdisteen terapeuttisen arvon kyseenalaiseksi.

Taulukossa A on esitetty (2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihapon antilipolyttinen vaikutus useamman päivän kestäneen hoidon jälkeen. Yhdisteellä on 5 päivän kuluttua, sinä ajankohtana, jolloin vertailuaine 5-metyyli-isoksatsoli-3-karbonihappo ei jo enää aiheuta vapaiden rasvahappojen alenemista, muuttumaton antilipolyttinen vaikutus. Tämä keksinnön mukaisille yhdisteille luonteenomainen takyfylaktisten (pikarokotuksellisten) vaikutusten puuttuminen on ehdoton edellytys lipolyysinestoaineiden jatkuvalle käytölle.

Taulukko A: Vapaiden rasvahappojen (FFS) päiväprofiili(poikkileikkaus) 24 tuntia ravinnotta olleiden rottien seerumissa sen jälkeen kun niille on annettu oraalisesti (2-tienyyilitio)-asetohydroksaanihappoa (I) ja 5-metyyli-pyratsoli-3-karbonihappoa (II) verrattuna käsittelemättömään kontrolliryhmään (III).

10 eläimen keskiarvot:

| Vapaat rasvahapot tuntien kuluttua | Vapaat rasvahapot m arvo/l kohden, sen jälkeen kun on annettu |              |              |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                    | I, 50 mg/kg                                                   | II, 5 mg/kg  | III          |
| 0,5                                | <u>0,845</u>                                                  | <u>0,350</u> | 1,150        |
| 1                                  | <u>0,715</u>                                                  | <u>0,330</u> | 1,055        |
| 2                                  | <u>0,620</u>                                                  | <u>0,355</u> | 0,945        |
| 3                                  | <u>0,855</u>                                                  | <u>0,395</u> | 1,115        |
| 4                                  | <u>1,055</u>                                                  | <u>0,730</u> | 1,640        |
| 5                                  | <u>0,730</u>                                                  | <u>0,605</u> | 0,875        |
| 6                                  | <u>1,130</u>                                                  | 1,560        | 1,450        |
| 7                                  | 0,605                                                         | <u>1,025</u> | <u>0,775</u> |
| 9                                  | <u>0,610</u>                                                  | 1,150        | 0,940        |
| 11                                 | <u>0,785</u>                                                  | <u>1,315</u> | 1,045        |
| 13                                 | <u>0,640</u>                                                  | 1,170        | 1,140        |
| 16                                 | 0,990                                                         | 1,315        | 1,370        |
| 19                                 | 0,835                                                         | <u>0,985</u> | 0,850        |
| 24                                 | 0,745                                                         | 0,825        | 0,910        |

\_\_\_\_\_: merkittävästi kontrolliryhmästä eroava.

Taulukko B: Vapaiden rasvahappojen (FFS) päiväprofiili (poikkileikkaus) 24 tuntia ravinnotta olleiden rottien seerumissa sen jälkeen kun niille on annettu oraalisesti (2-tienyyilitio)-asetohydroksaanihappoa (I) ja 5-metyylipyratsoli-3-karbonihappoa (II) verrattuna käsittelemättömään kontrolliryhmään (III).

10 eläimen keskiarvot:

| Vapaat rasvahapot<br>tuntien kuluttua | vapaat rasvahapot m arvo/l kohden,<br>sen jälkeen kun on annettu |              |       |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
|                                       | I, 10 mg/kg                                                      | II, 5 mg/kg  | III   |
| 1                                     | 0,775                                                            | <u>0,215</u> | 0,945 |
| 3                                     | <u>0,705</u>                                                     | <u>0,350</u> | 0,870 |
| 5                                     | <u>0,955</u>                                                     | <u>0,940</u> | 1,335 |
| 7                                     | 0,915                                                            | <u>1,320</u> | 0,910 |
| 9                                     | <u>0,645</u>                                                     | <u>1,460</u> | 0,980 |
| 16                                    | 1,195                                                            | 1,270        | 1,300 |
| 19                                    | 1,100                                                            | 1,205        | 1,160 |
| 24                                    | 0,875                                                            | 1,070        | 1,095 |

\_\_\_\_: merkittävästi kontrolliryhmästä eroava.

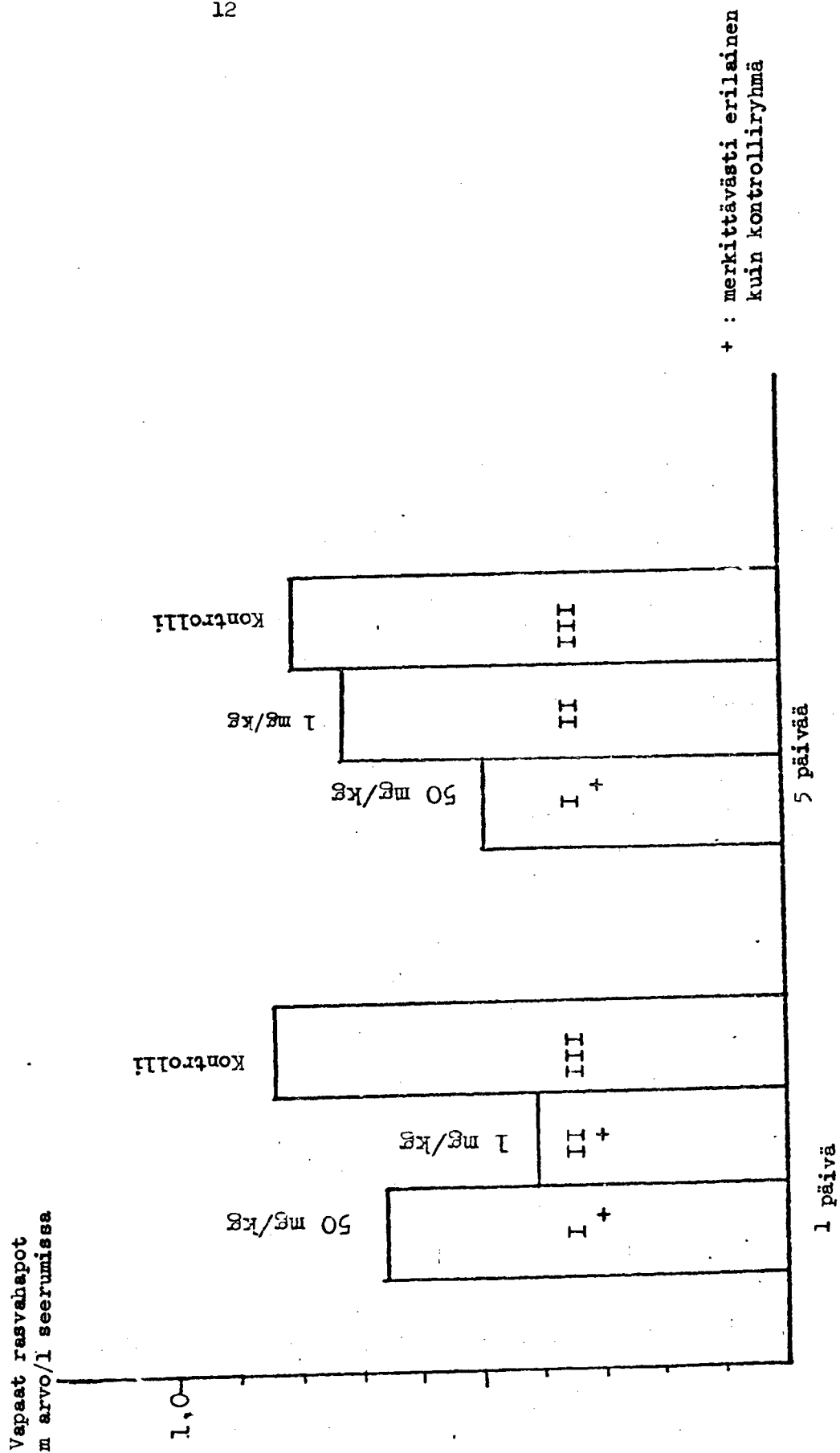
Taulukko C: Vapaiden rasvahappojen (FFS) päiväprofiili (poikkileikkaus) 24 tuntia ravinnotta olleiden rottien seerumissa sen jälkeen kun niille on annettu oraalisesti (2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidia (I) ja 5-metyylipyratsoli-3-karbonihappoa (II) verrattuna käsittelemättömään kontrolliryhmään (III).

9 eläimen keskiarvot:

| Vapaat rasvahapot<br>tuntien kuluttua | Vapaat rasvahapot m arvo/l kohden sen jälkeen kun<br>on annettu |              |       |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|-------|
|                                       | I, 50 mg/kg                                                     | II, 5 mg/kg  | III   |
| 0                                     | 1,168                                                           | 1,188        | 1,296 |
| 1                                     | <u>0,547</u>                                                    | <u>0,304</u> | 1,054 |
| 2                                     | <u>0,551</u>                                                    | <u>0,260</u> | 0,977 |
| 4                                     | <u>0,598</u>                                                    | <u>0,497</u> | 1,004 |
| 7                                     | <u>0,632</u>                                                    | 1,167        | 0,994 |
| 9                                     | <u>0,660</u>                                                    | <u>1,344</u> | 1,019 |
| 14                                    | 1,082                                                           | 1,206        | 1,001 |
| 19                                    | 0,853                                                           | 0,951        | 0,943 |
| 24                                    | 0,692                                                           | 0,805        | 0,862 |

\_\_\_\_\_: merkittävästi erilainen kuin kontrolliryhmä.

Taulukko D: (2-tienyylitio)-asetohydroksaamihapon (I) ja 5-metyyli-isoksatsoli-3-karbonihapon (II) vapaita rasvahappoja (FFS) alentava vaikutus verrattuna käsittelemättömään kontrolliryhmään (III) I- ja 5 päivän kuluttua 24 tuntia ravinnotta olleiden rottien oraaliseen käsittelystä. (Takyfylaksa-pikarokotus-testi).



Uudet vaikuttavat aineet voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti. Valmistus voi tapahtua ilman lisäyksiä tai galeenisessa farmasiassa tavanomaisten lisäaineiden, kantaja-aineiden, makua parantavien aineiden jne. kanssa ja vielä esim. jauheina, tabletteina, lääkerakeina, kapseleina, pillereinä, suspensioina tai liuoksina.

Annettava vaikutusainemäärä voi vaihdella 1-100 mg/kg välillä, edullisesti 1-30 mg/kg välillä ruumiinpainoa kohden päivässä. Annostusyksiköt voivat sisältää 10 mg - 1 g vaikuttavaa ainetta, edullisesti 50-550 mg vaikuttavaa ainetta.

#### Esimerkki 1

(2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Seosta, jossa on 7,76 g (50 mmoolia) tiofeeni-2-tioasetonitriiliä, 4,30 g (66 mmoolia) natriumatsidia, 3,55 g (66 mmoolia) ammoniumkloridia ja 0,38 g (9 mmoolia) litiumkloridia pidetään 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia 5 tunnin ajan 120<sup>o</sup>:ssa. Dimetyyliformamidi tislataan pois vakuumissa, jäännökseen lisätään 500 ml kylmää 0,2 N natronlipeätä ja eetteröidään. Vesifaasin pH-arvo saatetaan 3:ksi ja uutetaan kolme kertaa kulloinkin 150 ml:lla eetteriä. Eetteri-faasista saadaan kuivattamisen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja tiivistämisen jälkeen raaka, kiinteä tetratsoli, joka kiteytetään uudelleen kerran asetonitriili/vedestä ja kerran etanoli/vedestä.

Sulamispiste: 130<sup>o</sup>C

Saalis: 14 % teoreettisesta määrästä

Tiofeeni-2-tioasetonitriilin valmistus:

22,7 g:aan (270 mmoolia) tiofeeniä 50 ml:ssa kuivaa eetteriä lisätään ti-pottain -40<sup>o</sup>C:ssa sekoittaen nopeasti 100 ml noin 22 %:sta (~230 mmoolia) butyy-lilitiumliuosta (heksaanissa). Laite huuhdellaan tällöin kuivalla typellä. 2 tun-tia huoneenlämpötilassa seisottamisen jälkeen jäähdytetään -70<sup>o</sup>C:een ja 15 min. sisällä lisätään 7,5 g (234 mmoolia) rikkiä kiinteäaine-annostelusuppilon kautta. Päättäneen lisäyksen jälkeen annetaan seoksen tulla 0<sup>o</sup>C:een, pidetään sitä 30 min. ajan tässä lämpötilassa, jäähdytetään -10<sup>o</sup> - 20<sup>o</sup>C:een ja lisätään tipottain 17,4 g (230 mmoolia) klooriasetonitriiliä 50 ml:ssa eetteriä. Seosta sekoitetaan 1 1/2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja 15 min. ajan paluujäähdyttäen ja sitten kaadetaan 500 ml:aan 1 N kylmää suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan, vesipi-toinen faasi eetteröidään ja yhdistyneitä orgaanisia faaseja ravistellaan 100 ml:n konsentroitua natriumbikarbonaattiliuosta kanssa ja senjälkeen kolme kertaa kul-loinkin 200 ml:n vettä kanssa. Senjälkeen kun on kuivattu natriumsulfaatilla tislataan eetteri ja heksaani pois ja jäännös fraktioidaan. Kp<sub>0,5</sub>: 85 - 88<sup>o</sup>C. Saalis: 46 % teoreettisesta määrästä (ottaen huomioon klooriasetonitriili).

Esimerkki 2

(5-metyyli-2-tienyyli)-(2-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 5-metyyli-2-tienyyli-tio-asetonitriilistä ( $Kp_{0,001}$ : 78 - 82°C) ja natriumatsidista.

Sulamispiste: 146°C (propanoli)

Saalis: 22 % teoreettisesta määrästä.

5-metyyli-2-tienyyli-tio-asetonitriiliä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 2-metyylitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja klooriasetonitriilistä. Metallointi suoritetaan tässä tapauksessa tetrahydrofuraanissa.

$Kp_{0,001}$ : 78 - 82°C.

Saalis: 58 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 3

(5-metoksi-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 5-metoksi-2-tienyyli-tio-asetonitriilistä ( $Kp_{0,05}$ : 105 - 109°C) ja natriumatsidista.

Sulamispiste: 132-133°C (propanoli).

Saalis: 36 % teoreettisesta määrästä.

5-metoksi-2-tienyyli-tio-asetonitriiliä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 2-metoksitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja klooriasetonitriilistä.

$Kp_{0,05}$ : 105-109°C.

Saalis: 27 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 4

(5-metoksi-2-tienyyli)-[1-(5-tetratsolyyli)-etyyli]-sulfidi

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 2-(5-metoksi-2-tienyyli-tio)-propionitriilistä ( $Kp_{0,001}$  92-94°C) ja natriumatsidista.

Sulamispiste: 116-117°C (n-propanoli/heksaanista)

Saalis: 23 % teoreettisesta määrästä.

2-(5-metoksi-2-tienyyli-tio)-propionitriili valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 2-metoksitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja  $\alpha$ -bromipropionitriilistä.

$Kp_{0,001}$ : 92-94°C.

Saalis: 68 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 5

$\langle(5\text{-bromi-4-metyyli})\text{-2-tienyyilitio}\rangle\text{-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi}$   
 15,7 g (63 mmoolia)  $\langle(5\text{-bromi-4-metyyli})\text{-2-tienyyilitio}\rangle$ asetonitriiliä,  
 16,35 g (252 mmoolia) natriumatsidia ja 23,2 g (504 mmoolia) muurahaishappoa se-  
 koitetaan 200 ml:ssa kuivaa heksametyylifosforihappotriamidia 40 tunnin ajan 60°C:ssa.

Seos kaadetaan 200 g:aan jäitä ja lisätään 1000 ml 0,5N NaOH:ta. Heksametyylifosforihappotriamidi uutetaan kloroformilla (kolme kertaa kulloinkin 250 ml:lla) saatetaan happameksi pH-arvoon 3 ja uutetaan tetratsoli eetterillä (kolme kertaa kulloinkin 500 ml:lla). Eetterifaasit kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, käsitellään aktiivihieillä ja tiivistetään. Jäljellejäävä kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen kerran bentseenistä.

Sulamispiste: 148°C (bentseeni)

Saalis: 93 % teoreettisesta määrästä.

$\langle(5\text{-bromi-4-metyyli})\text{-2-tienyyilitio}\rangle$ -asetonitriili valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 2,5-dibromi-3-metyyli-tiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja klooriasetonitriilistä.

Kp<sub>0,06</sub>: 117°C.

Saalis 68 % teoreettisesta määrästä.

2,5-dibromi-3-metyyli-tiofeeni saadaan bromaamalla 3-metyylitiofeeni jääetikassa 0°C:ssa.

Kp: 102°C.

Saalis: 82 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 6

$\langle(5\text{-bromi-4-metyyli})\text{-2-tienyyilitio}\rangle\text{-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidin}$   
 metyyli-glukamiinisuoletta

Suolet kiteytyy seoksesta, jossa on 291 mg (1 mmoolia) sulfidia ja 195 mg (1 mmoolia) N-metyyli-glukamiinia 5 ml:ssa hiilitetrakloridia sen jälkeen kun on lisätty eetteriä.

Sulamispiste: 131°C.

Saalis: 81 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 7

$(3,4\text{-dimetyyli})\text{-2-tienyyili}\text{-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi}$

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 5.  $\langle(3,4\text{-dimetyyli})\text{-2-tienyyilitio}\rangle$ -asetonitriilistä, natriumatsidista, muurahaishaposta ja heksametyylifosforihappotriamidista. Yhdiste muodostuu ruskeana öljynä, jota ei voida kiteyttää. Massaspektri oli yhtä ilmoitetun rakenteen kanssa.

Saalis: 7 % teoreettisesta määrästä.

[(3,4-dimetyyli)-2-tienyyilitio]-asetonitriili valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 3,4-dimetyylitiofeenistä ( $Kp_{0,05}$ :  $150^{\circ}$ ; kuulaputkitislaus), butyyllitiumista, rikistä ja bromiasetonitriilistä. Ohutlevykromatograafisesti puhdasta, öljymäistä raakatuotetta käytetään ilman tislausta renkaaksi sulkemiseen natriumatsidin kanssa.

#### Esimerkki 8

(3-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 5. (3-tienyyilitio)-asetonitriilistä, natriumatsidista ja muurahaishaposta heksametyylifosforihappotriamidissa.

Sulamispiste:  $102-104^{\circ}\text{C}$  (asetonitriili)

Saalis: 8 % teoreettisesta määrästä.

(3-tienyyilitio)-asetonitriiliä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 3-bromitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja klooriasetonitriilistä.

$Kp_{0,04}$ :  $105-115^{\circ}\text{C}$ .

Saalis: 58 % teoreettisesta määrästä.

#### Esimerkki 9

(5-kloori-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Yhdistettä saadaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. (5-kloori-2-tienyyilitio)-asetonitriilistä ja natriumatsidista.

Sulamispiste:  $135-136^{\circ}\text{C}$  (etikkaesteri-bensiinistä).

Saalis: 51 % teoreettisesta määrästä.

(5-kloori-2-tienyyli)-asetonitriiliä saadaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 25,-diklooritiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja bromiasetonitriilistä.

$Kp_{0,1}$ :  $95-99^{\circ}\text{C}$ .

Saalis: 30 % teoreettisesta määrästä.

#### Esimerkki 10

(3,4-dimetoksi-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi

Yhdistettä saadaan vastaavasti kuten esimerkissä 5. (3,4-dimetoksi-2-tienyyilitio)-asetonitriilistä, muurahaishaposta ja natriumatsidista heksametyylifosforihappotriamidissa.

Sulamispiste:  $129^{\circ}\text{C}$  (vesi)

Saalis: 67 % teoreettisesta määrästä.

(3,4-dimetoksi-2-tienyyilitio)-asetonitriiliä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 1. 3,4-dimetoksitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja klooriaseto-

nitriilistä. Yhdistettä käytetään ilman tislausta raakatuotteena renkaaksisulke-  
mis-reaktioon.

#### Esimerkki 11

(2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.

Seosta, jossa on 13,8 g (60 mmoolia) tiofeeni-2-tioetikkahappobutyylie-  
steriä, 5,25 g (75 mmoolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia, 6,0 g (150 mmoolia)  
NaOH:ta ja 120 ml H<sub>2</sub>O:ta pyörresekoitetaan 20 tunnin ajan. Vesipitoinen-alkalinen  
faasi eetteröidään, jotta poistettaisiin reagoimaton esteri ja sitten lisätään  
kiinteätä ammoniumkloridia kunnes pH-arvo on 8. 2 tunnin kuluttua imusuodatetaan,  
raaka hydroksaamihappo saostetaan kerran etikkahapolla 10 %:sesta soodaliuoksesta  
ja kiteytetään uudelleen asetoni/hiilitetrakloridista.  
Sulamispiste: 108-109°C (asetoni/hiilitetrakloridi).  
Saalis: 17 % teoreettisesta määrästä.

Tiofeeni-2-tioetikkahappobutyyliesteri

Lähtien 22,7 g:sta (270 mmoolia) tiofeeniä menetellään rikin lisäykseen  
saakka samoin kuin valmistettaessa tiofeeni-2-tioasetonitriiliä (esimerkki 1.)  
kuvattiin. Rikin lisäyksen jälkeen pidetään 30 min. ajan 0°C:ssa, sitten jäähdy-  
tetään -20°C:een ja lisätään tässä lämpötilassa tipottain 40,6 g (270 mmoolia)  
kloorietikkahappobutyyliesteriä. Pidetään 1 1/2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja  
keitetään sitten 1 tunti paluujäähdyttäen. Kaadetaan 500 ml:aan jääkylmää suola-  
happoa, uutetaan kolme kertaa kulloinkin 200 ml:lla eetteriä, pestään eetterifaa-  
sit vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, tislataan eetteri pois ja tislataan  
jäljellejäävä öljy vakuuissa.

Kp<sub>05</sub>: 115-116°

Saalis: 81 % teoreettisesta määrästä.

#### Esimerkki 12

(4-metyyli-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11.

(4-metyyli-2-tienyyilitio)-etikkahappo-metyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydroklo-  
ridista ja natronlipeästä.

Sulamispiste: 99,5°C (etikkaesteri)

Saalis: 21 % teoreettisesta määrästä.

(4-metyyli-2-tienyyilitio)-etikkahappo-metyyliesteriä valmistetaan vastaavas-  
ti kuten esimerkissä 11. 3-metyylitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja  
kloorietikkahappometyyliesteristä.

Kp<sub>0,01</sub>: 92-99°C.

Saalis: 65 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 13

## 2-(2-tienyyilitio)-propionihydroksaamihappo

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 2-(2-tienyyilitio)-propionihappoetyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydrokloridista ja natronlipeästä. Sulamispiste: 121-122°C (etikkaesteri).

Saalis: 21 % teoreettisesta määrästä.

## 2-(2-tienyyilitio)-propionihappo-etyyliesteri:

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. tiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja  $\alpha$ -bromipropionihappoetyyliesteristä.

Kp<sub>0,03</sub>: 86°C,

Saalis: 64 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 14

## (5-etyyli-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. (5-etyyli-2-tienyyilitio)-etikkahappo-metyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydrokloridista ja natronlipeästä, jolloin seokseen (40 mmoolia esterä) lisätään 40 ml dioksaania liuotinvälittäjänä. Edelleen käsittelyä varten tiivistetään ensiksi kuiviin, sitten liuotetaan 80 ml:aan vettä, eetteröidään ja sitten lisätään kiinteätä ammoniumkloridia ja käsitellään edelleen kuten esimerkissä 11. kuvattiin. Raakatuotteessa vielä oleva (5-etyyli-2-tienyyilitio)-etikkahappo poistetaan digeroimalla konsentroidulla NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja kiinteä, kuivattu jäännös kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Sulamispiste: 89-90°C (asetonitriili).

Saalis: 11 % teoreettisesta määrästä.

## (2-etyyli-2-tienyyilitio)-etikkahappo-metyyliesteri:

Yhdiste valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 2-etyylitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja kloorietikkahappometyyliesteristä.

Kp<sub>0,4</sub>: 107-109°C.

Saalis: 79 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 15

## 2-(2-tienyyilitio)-valerohydroksaamihappo

Seosta, jossa on 19,5 g (80 mmoolia) 2-(2-tienyyilitio)-valeriaanahappo-etyyliesteriä, 7,0 g (100 mmoolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia, 8,0 g (200 mmoolia) NaOH:ta, 160 ml vettä ja 100 ml etanolia sekoitetaan 30 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Tiivistetään 80 ml:aan, ravistellaan kaksi kertaa 100 ml:n eetteriä

kanssa ja lisätään vesipitoiseen-alkaliseen faasiin kiinteätä ammoniumkloridia, kunnes pH-arvo on 8. Erottunut öljy tulee jäähauteessa kiinteäksi. Senjälkeen kun on digeroitu konsentroidulla  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella imusuodatetaan kiinteä jäännös, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Sulamispiste:  $134-135^\circ\text{C}$  (asetonitriili)

Saalis: 27 % teoreettisesta määrästä.

2-(2-tienyyilitio)-valeriaanahappoetyyliesteriä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. tiofeenistä, butyyllilitiumista, rikistä ja  $\alpha$ -bromivaleriaanahappoetyyliesteristä.

$\text{Kp}_{0,03}$ :  $105-107^\circ\text{C}$ .

Saalis: 75 % teoreettisesta määrästä.

#### Esimerkki 16

2-(3,5-dibromi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 2-(3,5-dibromi-2-tienyyilitio)-etikkahappoetyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydrokloridista ja natronlipoesta.

Sulamispiste:  $121-122^\circ\text{C}$  (asetonitriili/vesi)

Saalis: 9 % teoreettisesta määrästä.

2-(3,5-dibromi-2-tienyyilitio)-etikkahappoetyyliesteriä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 2,3,5-tribromitiofeenistä, butyyllilitiumista, rikistä ja kloorietikkahappoetyyliesteristä. Senjälkeen kun on kaadettu laimennettuun suolahappoon ravistellaan kolme kertaa eetterin kanssa ja orgaanista faasia kulloinkin 50 ml:n kyllästettyä  $\text{NaHCO}_3$ -liuosta kanssa ja kolme kertaa kulloinkin 50 ml:n kyllästettyä keittosuolaliuosta kanssa. Senjälkeen kun on kuivattu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä tislataan eetteri pois ja ohutlevykromatograafisesti yhtenäistä esterä käytetään suoraan ilman tislausta reagointiin hydroksaamihapoksi.

#### Esimerkki 17

(3-metoksi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. (3-metoksi-2-tienyyilitio)-etikkahappoetyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydrokloridista ja natronlipoesta.

Sulamispiste:  $134-135^\circ\text{C}$  (etikkaesteri)

Saalis: 19 % teoreettisesta määrästä.

(3-metoksi-2-tienyyilitio)-etikkahappoetyyliesteriä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 3-metoksitiofeenistä, butyyllilitiumista, rikistä ja kloorietikkahaposta.

$\text{Kp}_{0,03}$ :  $120-130^\circ\text{C}$ .

Saalis: 64 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 18

## (3-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Yhdistettä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. (3-tienyyilitio)-etikkahappometyyliesteristä, hydroksyyliamiinihydrokloridista ja natronlipeästä.  
Sulamispiste: 108-109°C (etikkaesteri)

Saalis: 18 % teoreettisesta määrästä.

(3-tienyyilitio)-etikkahappometyyliesteriä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 3-bromitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja bromietikkahappometyyliesteristä.

Kp<sub>0,3</sub>: 102-104°C.

Saalis: 65 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 19

## (5-metoksi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo

Natriumetylaattiliuokseen, joka koostuu 0,41 g:sta (10 mmoolia) natriumia 15 ml:ssa etanolia lisätään 2,62 g (12 mmoolia) (5-metoksi-2-tienyyilitio)-etikkahappometyyliesteriä ja 1,26 g (18 mmoolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia 15 ml:ssa etanolia. Seosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Liuotetaan 200 ml:aan 5 %:sta soodaliuosta, eetteröidään kolme kertaa kulloinkin 150 ml:lla eetteriä ja lisätään vesipitoiseen-alkaliseen faasiin ensiksi 1 N HCl:ää, sitten kiinteätä ammoniumkloridia, kunnes pH-arvo on 8,5.

Saostunut hydroksaamihappo vapautetaan hivenistä saostettua (5-metoksi-2-tienyyilitio)-etikkahappoa digeroimalla konsentroidulla natriumbikarbonaattiliuoksella ja kiteytetään uudelleen etikkaesteri/bensiinistä.

Sulamispiste: 90-91°C (etikkaesteri/bensiini).

Saalis: 11 % teoreettisesta määrästä.

(5-metoksi-2-tienyyilitio)-etikkahappometyyliesteriä valmistetaan vastaavasti kuten esimerkissä 11. 2-metoksitiofeenistä, butyyllitiumista, rikistä ja kloorietikkahappometyyliesteristä.

Kp<sub>0,03</sub>: 114-119°C.

Saalis: 41 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 20

## (2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihapon metyyli-glukamiinisuo-la

Suo-la kiteytyy seoksesta, jossa on 250 mg (1,32 mmoolia) hydroksaamihappoa ja 251 mg (1,32 mmoolia) N-metyyli-glukamiinia 5 ml:ssa etanolia.

Sulamispiste: 127-128°C (etanoli).

Saalis: 47 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 21

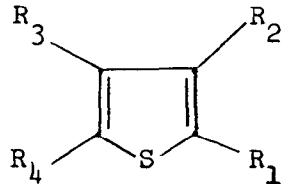
500 g (2-tienyyli)-asetohydroksaamihappoa, 3 g dispersiä piihappoa (Aerosil<sup>®</sup>) ja 47 g maissitärkkelystä seulotaan, sekoitetaan homogeenisesti ja täytetään kovagelatiinikapseleihin, joiden nettotäyte on 550 mg/kapselia kohden.

Esimerkki 22

500 g (2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidia, 3 g dispersistä piihappoa (Aerosil<sup>®</sup>), 45 g maissitärkkelystä, 50 g kuiva-sideaineselluloosaa (Avicel PH 101<sup>®</sup>) ja 2 g magnesiumstearaattia sekoitetaan homogeenisesti ja puristetaan tavanomaisella tavalla tablettienpuristusrakenteessa tableteiksi, joiden paino on 600 mg. Tabletit varustetaan lopuksi päällyslakalla, joka koostuu 8 osasta hydroksipropyyliselluloosaa (Klucel LF<sup>®</sup>), 1 osasta risiiniöljyä ja 1 osasta talkkia.

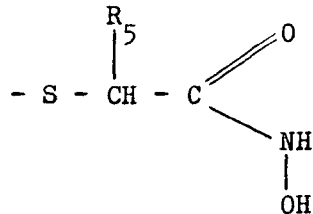
## Patenttivaatimukset.

1. Tiofeenijohdannaiset, joilla on yleinen kaava I,

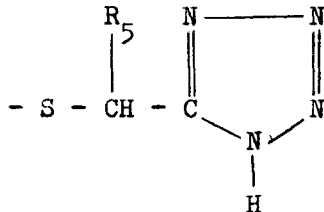


I

jossa yhdellä substituentista  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkitys  $R_x$ , 0, 1 tai 2 substituentilla on merkitys  $R_y$  ja jäljellejäävät substituentit merkitsevät vetyä, jolloin  $R_x$  on ryhmä,



tai ryhmä,



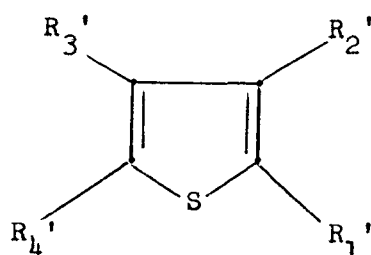
joissa  $R_5$  merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-6 C-atomia ja  $R_y$  on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 C-atomia, alkoksiryhmä, jossa on 1-6 C-atomia tai halogeeniatomi,

sekä; jos  $R_5$  on alkyyliryhmä, niiden enantiomeerit ja niiden suolat farmakologisesti sopivien epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

2. (2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
3. (5-metyyli-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
4. (5-metoksi-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
5. (5-metoksi-2-tienyyli)-(1-(5-tetratsolyyli)-etyyli)-sulfidi.
6. (5-bromi-4-metyyli)-2-tienyyli-5-tetratsolyylimetyyli-sulfidi.
7. (5-bromi-4-metyyli)-2-tienyyli-5-tetratsolyylimetyyli-sulfidin

metyyliglukamiinisuoia.

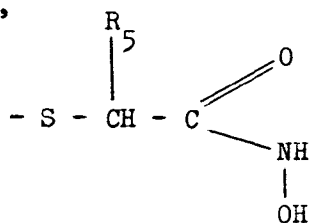
8. (3,4-dimetyyli-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
9. (3-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
10. (5-kloori-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
11. (3,4-dimetoksi-2-tienyyli)-(5-tetratsolyylimetyyli)-sulfidi.
12. (2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
13. (4-metyyli-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
14. 2-(2-tienyyilitio)-propiohydroksaamihappo.
15. (5-etyyli-2-tienyyli)-asetohydroksaamihappo.
16. 2-(2-tienyyilitio)-valerohydroksaamihappo.
17. 2-(3,5-dibromi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
18. (3-metoksi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
19. (3-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
20. (5-metoksi-2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihappo.
21. (2-tienyyilitio)-asetohydroksaamihapon metyyli-glukamiinisuo-la.
22. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten tiofeenijohdannaisten valmistami-  
seksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava II,



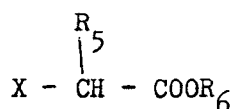
(II),

jossa yksi substituentista  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  ja  $R_4'$  merkitsee -S-H-ryhmää, 0, 1 tai 2 substituentilla on edellämainittu merkitys  $R_y$  ja jäljellejäävät substituentit merkitsevät vetyä, tai tiolin alkalimetallisuolan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla

a) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_x$  merkitsee ryhmää,



halogeeniesterin kanssa, jolla on yleinen kaava III,



(III),

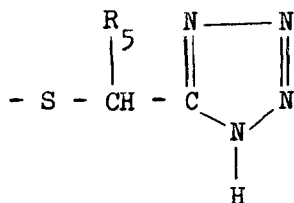
jossa  $R_5$  merkitsee samaa kuin edellä,

X on halogeeniatomi ja

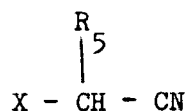
$R_6$  on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 C-atomia,

ja saadun esterin annetaan reagoida hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa hydrok-  
saamihappojohdannaiseksi tai

b) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R_X$  mer-  
kitsee ryhmää,



annetaan reagoida halogeeninitriilin kanssa, jolla on yleinen kaava IV,



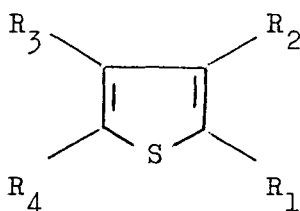
(IV),

jossa X ja  $R_5$  merkitsevät samaa kuin edellä ja saadun nitriilin annetaan reagoida  
alkaliatsidin kanssa tetratsolijohdannaiseksi ja lopuksi suoritetaan mahdollisesti  
kohtien a) ja b) mukaan saadulle yhdisteelle rasemaatti-lohkaisu ja/tai muutetaan  
emäksellä farmakologisesti sopivaksi suolaksi.

23. Lääkeaineet, jotka koostuvat patenttivaatimusten 1-21 mukaisesta yhdis-  
teestä ja farmaseuttisesti tavanomaisista apuaineista ja kantaja-aineista.

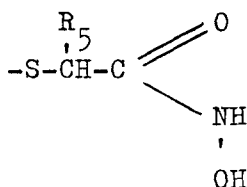
## Patentkrav:

1. Tiofenderivat med den allmänna formeln I

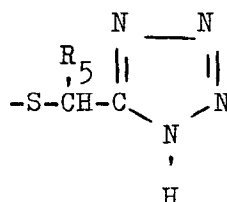


I

vari en av substituenterna  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  har betydelsen  $R_x$ , 0, 1 eller 2 substituenten har betydelsen  $R_y$  och de återstående substituenterna betyder väte, varvid  $R_x$  betyder gruppen



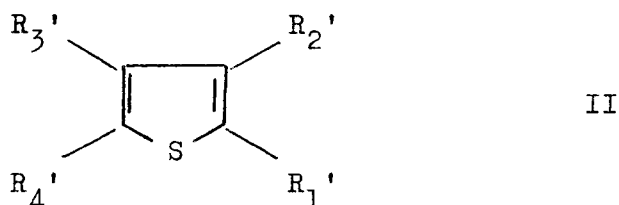
eller



med  $R_5$  i betydelsen en väteatom, eller en alkylgrupp med 1-6 C-atomer, och  $R_y$  betyder en alkylgrupp med 1-6 C-atomer, en alkoxigrupp med 1-6 C-atomer och en halogenatom, jämte, då  $R_5$  betyder en alkylgrupp, deras enantiomerer och deras salter med farmakologiskt fördragbara oorganiska och organiska baser.

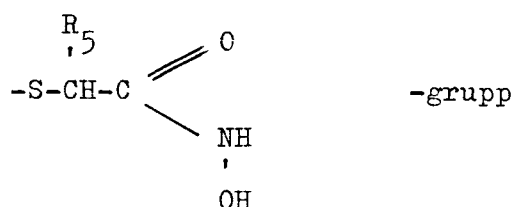
2. (2-tienyl)-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
3. (5-metyl-2-tienyl)-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
4. (5-metoxi-2-tienyl)-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
5. (5-metoxi-2-tienyl)-[1-(5-tetrazolyl)-etyl]-sulfid.
6. [(5-brom-4-metyl)-2-tienyltio]-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
7. Metylglucaminsalt av [(5-brom-4-metyl)2-tienyltio]-(5-tetrazolylmetyl)-sulfider.

8. (3,4-dimetyl-2-tienyl)-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
9. (3-tienyl)-~~5~~-tetrazolylmetyl)-sulfid.
10. (5-klor-2-tienyl)-(5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
11. (3,4-dimetoxi-2-tienyl)-5-tetrazolylmetyl)-sulfid.
12. (2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
13. (4-metyl-2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
14. 2-(2-tienyltio)-propiohydroxamsyra.
15. (5-etyl-2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
16. 2-(2-tienyltio)-valerohydroxamsyra.
17. 2-(3,5-dibrom-2-tienyltio)acetohydroxamsyra.
18. (3-metoxi-2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
19. (3-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
20. (5-metoxi-2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
21. Metylglucaminsalt av (2-tienyltio)-acetohydroxamsyra.
22. Förfarande för framställning av tiofenderivat med den allmänna formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man på i och för sig känt sätt omsätter en förening med den allmänna formeln II

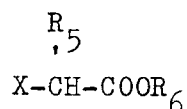


vari en av substituenterna  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ , och  $R_4'$  betyder en -S-H-grupp, 0, 1 eller 2 substituent har ovannämnda betydelse för  $R_y$  och de återstående substituenterna betyder väte, eller ett alkalimetallsalt av tiol'en

a) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I med  $R_x$  i betydelsen

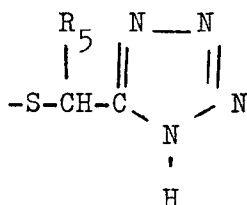


med en halogenester med den allmänna formeln III

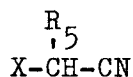


vari  $R_5$  har ovannämnda betydelse, X är en halogenatom och  $R_6$  betecknar en alkylgrupp med 1-4 C-atomer, och sedan omsätter den erhållna estern med hydroxylamin eller ett salt därav till hydroxamsyraderivat, eller

b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, med  $R_x$  i betydelsen



med en halogennitril med den allmänna formeln IV



IV

vari X och  $R_5$  har ovannämnda betydelse, och sedan omsätter den erhållna nitrilen med alkaliazid till tetrazolderivat och eventuellt underkastar den enligt a) och b) erhållna föreningen anslutningsvis en racematspaltning och/eller överför densamma med en bas i ett farmakologiskt fördragbart salt.

23. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det består av en förening enligt patentkraven 1-21 och farmaceutiskt vanliga hjälp- och bärar-material.