

1412/93

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

27 1993

68502

57.370/PA

KIVONAT

1-(4-oxo-tetrahidro-2H-pyridin-2-ylidén)-ino-

(I) tioszemikarbazonsav-észterek

erőteljesen gátló hatást fejt ki a kórokozó
CIBA-GEIGY AG, BASEL, SVÁJC előállítására

A bejelentés napja: 1993. 06. 02.

Elsőbbsége: 1992. 06. 03. (1777/92-1), SVÁJC

A találmány tárgyát (I) általános képletű tioszemikar-

bazonsav-észterek - mely képletben

R_1 és R_5 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport,

R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidén-csoportot alkotnak,

R_4 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy akár rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-

-alkilcsoport - sóik és a tautomer vegyületek, továbbá kettős-kötés-izomerjeik (alkotják). A találmány tárgya ezenkívül eljárás az említett (vegyületek előállítására, az ezen) vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények (és gyógyászati hatóanyagokként történő felhasználásuk.) előállítására.

ah (I) általános képletű vegyületek kórokozó betegségek gyógyítására alkalmazhatók.

Dr. K. L.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



A

57.370/PA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1051 Budapest, Dózsa Gy. u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

68502

NSIC⁶: CO7D 277/5
461K 31/425

1-(4-~~40~~-tiazolidin-2-~~iliden~~)-izo-

(~~5~~)-tioszemikarbazonsav-észterek) ezeket tartalmazó gyógy¹⁵²⁰¹⁶szerke-
szitmények és eljárás előállításukra

CIBA-GEIGY AG, BASEL, SVÁJC

Feltaláló: Dr. MISSBACH Martin, RHEINFELDEN, SVÁJC

A bejelentés napja: 1993. 06. 02.

Elsőbbsége: 1992. 06. 03. (1777/92-1), SVÁJC

Módosítási elsőbbsége: 1994.09.02

A találmány tárgyát (I) általános képletű tioszemikar-
bazonsav-észterek - mely képletben

R₁ és R₅ rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-
-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú
alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidén-csoportot

R_4 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy akár rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - sóik és a tautomer vegyületek, továbbá kettős-kötés-izomerjeik alkotják. A találmány tárgya ezenkívül eljárás az említett vegyületek előállítására, az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és gyógyászati hatóanyagokként történő felhasználásuk.

Az előzőekben és az ezután következőkben rövidszénláncú csoportok és vegyületek alatt például olyanok értendők, melyek legfeljebb 7, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

Rövidszénláncú alk-2-en-1-ilcsoport például egy 3-5 szénatomos alk-2-en-1-ilcsoport, mint például főként az allil-, metallil- vagy a dimetallilcsoport.

Rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport például egy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-ilcsoport, mint például főként a prop-2-in-1-il- vagy akár a but-2-in-1-ilcsoport.

Rövidszénláncú alkilcsoport például egy 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint például a metil-, etil-, propil- vagy a butilcsoport.

Rövidszénláncú alkilidércsoport például egy 1-4 szénatomos alkilidércsoport, mint főként a metilidén vagy az etilidén-csoport.

A rövidszénláncú alkoxicssoport jelentése például n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi- vagy terc-butoxicssoport, előnyösen etoxicssoport és mindenekelőtt metoxicssoport.

Az összetett csoportokban, mint például az aril-/rövidszénláncú/-alkil- vagy aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoportokban az aril-rész fenil- vagy naftil-, például 1- vagy 2-naftilcsoport, vagy szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, mely rövidszénláncú alkil-, halogén-/rövidszénláncú/-alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alkanoiloxicssoporttal, halogénatommal, ciano- és/vagy nitrocssoporttal szubsztituált. Az arilcsoport jelentése előnyösen szubsztituálatlan vagy a fent megadottak szerint szubsztituált fenilcsoport, és főként fenilcsoport.

Az aril-/rövidszénláncú/-alkilcsoport előnyösen fenil-/rövidszénláncú/-alkilcsoportot, és főként benzilcsoportot jelent.

Az aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport előnyösen egy fenil-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport, főként a fenil-allilcsoport, de fenil-vinilcsoportot (fenil-etilén-csoport) is jelenthet.

Rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport például egy propoxi-karbonil- vagy butoxi-karbonil-, előnyösen metoxi-karbonil- és főként egy etoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport, mint például a metoxi-karbonil- vagy az etoxi-karbonil-etil- vagy -metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, főként ezek megfelelő ásványi savakkal, például halogénhidrogénsavakkal, kénsavval vagy foszforsavval alkotott gyógyászatilag elfogadható sói, például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, hidrogénszulfátok vagy foszfátok, megfelelő alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sók,

például metánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok vagy N-ciklohexil-szulfaminátok (ciklamátok), vagy erős szerves karbonsavakkal, például rövidszénláncú alkán-karbonsavakkal vagy adott esetben telítetlen vagy hidroxilezett alifás dikarbonsavakkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sók, például acetátok, oxalátok, malonátok, maleinátok, fumarátok, maleátok, tartarátok vagy citrátok, az (I) általános képletű vegyületek sói, például ezek savaddíciós sói, például megfelelő ásványi savakkal, például halogénhidrogénsavakkal, kénsavval vagy foszforsavval alkotott gyógyászatilag elfogadható sói, például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, hidrogénszulfátok vagy foszfátok vagy megfelelő alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal alkotott gyógyászatilag elfogadható sók, például metánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok vagy N-ciklohexil-szulfaminátok (ciklamátok).

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Ez, I. Wiesenberg és munkatársai által a Clin. Exp. Immunol. 78, 245 (1989) helyen közöltek szerint, in vivo patkányokon végzett adjuvans-arthritis tesztben körülbelül 0,1 mg/kg és körülbelül 10,0 mg/kg, főként körülbelül 0,1 mg/kg és körülbelül 3,0 mg/kg dózist p.o vagy i. p. adagolva igazolható.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik ezért a reumás betegségek körbe sorolható megbetegedések kezelésénél alkalmazhatók. Ehhez a betegségek köréhez tartozik például a reumás arthritis, ankilozisises spondilitis és más szeronegatív spondylarthritisek, például a spondylarthritis Colitis ulcerosa és Morbus Chron formája, de idetartoznak például a reak-

tív arthritisek, kollagén betegségek, például Lupus erythematosus, degeneratív reumás megbetegedések, extraartikuláris reumás és parareumás megbetegedések, mint például a köszvény és a osteoporozis.

A találmány tárgyát elsősorban olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, továbbá tautomerjeik és kettőskötés-izomerjeik képezik, ahol R_1 és R_5 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il- vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidén-csoportot alkotnak és R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il- vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkilcsoport.

A találmány tárgyát mindenekelőtt olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá tautomerjeik és kettőskötés-izomerjeik képezik, ahol R_1 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy metallilcsoport vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egyaránt hidrogénatomot vagy azonos 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoportot jelentenek, vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidén-, például metiléncsoportot alkotnak. R_4 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxicssoport, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil-, metallil- vagy dimetallilcsoport, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkil-, például benzilcsoport és R_5 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy

metallilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport.

A találmányt főként olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik, továbbá tautomerjeik és kettőskötés-izomerjeik képezik, ahol R_1 allil-, metallil- vagy prop-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egyaránt hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelentenek és R_4 allil-, dimetallil-, prop-2-in-1-il- vagy benzilcsoport és R_5 allil- vagy metallilcsoport.

A találmány tárgyát nevezetesen a példákban említett (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatilag elfogadható sóik képezik.

Az új (I) általános képletű vegyületeket az önmagában ismert módon úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, mely képletekben X egy nukleofug leváló csoport és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az előzőekben megadott jelentésű.

Valamely (III) általános képletű vegyületben az X csoport előnyösen halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, ezenkívül azonban jelenthet például alifás- vagy aromás-szubsztituált szulfoniloxicsoportot, például metil-szulfoniloxi- (mezilát-) vagy 4-metil-fenil-szulfoniloxicsoportot (tozilátcsoport) is. Egy R_4 -X (III) általános képletű vegyületben a X leválócsoport trifluoracetátcsoport is lehet.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek kondenzációját bázikus kondenzálószer, például egy terciér szerves bázis, például egy tri-/rövidszénláncú/-alkilamin, például trietilamin, Hünig-bázis vagy egy szerves nitrogén-bázis, például piridin vagy

kinolin jelenlétében, 25-120°C hőmérsékleten, előnyösen az oldószer forráspontján végezzük.

Oldószerekként protikus és aprotikus oldószerek például alifás halogén-szénhidrogének, például a diklórmétán, főként a metilénklorid vagy alifás vagy cikloalifás éterek, például a tetrahidorfurán vagy a dioxán jönnek számításba. Oldószerekként alkalmazhatunk az említetteken kívül toluolt vagy akár etanolt is.

A reakció gyorsítása céljából adott esetben a reakcióelegyhez sókat, például nátrium- vagy káliumjodidot és/vagy katalitikus mennyiségű dimetilaminopiridint is adagolhatunk.

A (II) általános képletű vegyületek és az önmagukban ismert módszerekkel végezhető előállítási eljárásaik ismertek és ezeket például a GB-1 325 061, US-4 697 020, DE-2 405 395 vagy a DE-2 632 745 számú szabadalmi bejelentésekben írták le és tumorgátló gyógyászati hatóanyagok közbenső termékeiként említik őket.

A találmány szerint nyert vegyületeket a szokásos módszerekkel alakíthatjuk más (I) általános képletű vegyületekké.

A nyert sókat az önmagában ismert módszerrel, például egy bázissal, például egy alkálifém hidroxiddal, egy fémkarbonáttal vagy -hidrogénkarbonáttal, vagy ammóniával, vagy egy másik a bevezetőben említett sóképző bázissal, illetve egy savval, például ásványi savval, például sósavval vagy egy másik, a bevezetőben említett sóképző savval kezelve alakíthatjuk szabad vegyületekké.

A keletkezett sókat az önmagában ismert módszerrel alakíthatjuk más sókká. A savaddíciós sókat például egy másik sav megfelelő fémsójjával, például nátrium-, bárium- vagy ezüstsójjá-

val kezeljük olyan megfelelő oldószerben, melyben a képződő szervetlen só oldhatatlan, ezért kiválik. A bázisos sókat úgy alakíthatjuk más sókká, hogy belőlük először a savat felszabadítjuk, majd egy másik sót képzünk.

Az (I) általános képletű vegyületek ideértve sóikat is hidratjaik alakjában vagy a kristályosításukhoz használt oldószerket magukba zárt alakban is nyerhetők.

Az új vegyületek szabad alakja és sóalakja közti szoros összefüggés következtében az előzőekben és az ezután következőkben szabad vegyületek és sóik alatt, a megfelelő sók illetve szabad vegyületek is értendők.

A keletkezett racémátokat az önmagukban ismert módszerekkel bonthatjuk az optikai antipódokra. Ez történhet például egy optikailag aktív oldószerből végzett átkristályosítással, mikroorganizmusok segítségével vagy a keletkezett diasztereomer elegyeket illetve racémátokat egy optikailag aktív segédanyaggal, például az (I) általános képletű vegyületekben előforduló savas, bázikus vagy funkciósan kialakított csoportoknak megfelelően egy optikailag aktív savval, bázissal vagy egy optikailag aktív alkohollal a diasztereomer sók illetve funkciós származékok, például észterek keverékévé reagáltatjuk, ezeket a diasztereomerekre választhatjuk szét, melyekből a mindenkori kívánt enantiomert, minden esetben a szokásos módon szabadítjuk fel. Az e célra megfelelő bázisok, savak illetve alkoholok, például optikailag aktív alkaloidbázisok, például a sztrichnin, kinkonin vagy a brucin, vagy a D- vagy L-(1-fenil)-etilamin, 3-pipekolin, efedrin, amfetamin és más szintetikus úton előállítható bázisok, optikailag aktív karbon- vagy szulfonsavak, például a kinasav

vagy a D- vagy L-borkósav, D- vagy L-di-o-toluil-borkósav illetve optikailag aktív alkoholok, mint például a borneol vagy a D- vagy L-(1-fenil)-etanol.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az eljárás azon kiviteli módjai is, melyek során az eljárás egy tetszőleges lépésében nyert közbenső termékből indulunk ki és a hiányzó eljárási lépéseket hajtjuk végre vagy egy kiindulási anyagot valamely sója alakjában alkalmazunk vagy főként a reakció körülményei közt képzünk.

Az új kiindulási anyagok - melyeket speciálisan a találmány szerinti vegyületek előállítására fejlesztettünk ki - főként a bevezetőben különösen előnyösnek említett (I) általános képletű vegyületekhez vezető kiindulási anyagok, az előállításukra szolgáló eljárások és közbenső termékeként történő felhasználásuk szintén a találmány tárgyát képezik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények - melyek hatóanyagként a találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazzák melegvérűeknek enterális, például orális, továbbá rektális és parenterális adagolásra alkalmasak - a gyógyászati hatóanyagot egymagában vagy egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt tartalmazzák. A hatóanyag napi dózisa függ a kezelt egyed korától, egyéni tulajdonságaitól, valamint az adagolás módjától.

Az új gyógyászati készítmények körülbelül 10-80 %, előnyösen körülbelül 20-60 % hatóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti enterális illetve parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények például drazsé, tabletták, kapszula vagy kúp, továbbá ampulla alakúak. Ezeket az önmagában ismert módon,

például a szokásos keverő, granuláló, drazsírozó, oldó vagy liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő. Így például orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot szilárd hordozóanyagokkal kombináljuk, a keletkezett keveréket adott esetben granuláljuk, és a keveréket illetve granulátumot kívánt esetben vagy szükség esetén, megfelelő segédanyagok hozzáadása után tabletta vagy drazsémag alakúra dolgozzuk fel.

Megfelelő hordozóanyagok főként a töltőanyagok, például a cukrok, például a laktóz, szaharóz, mannit vagy a szorbit, cellulóz-készítmények és/vagy kalciumfoszfátok, például a trikálciumfoszfát vagy a kalciumhidrogénfoszfát, továbbá kötőanyagok, például a keményítőcsirízek, melyek kukorica-, búza-, rizs vagy burgonyakeményítő felhasználásával készülnek, a zselatin, tragant, metilcellulóz és/vagy a polivinilpirrolidon, kívánt esetben szétesést elősegítő anyagok, például az előzőekben említett keményítők, továbbá karboximetil-keményítők, térhálósított polivinilpirrolidon, agar, az alginsav vagy valamely sója, például nátriumalginát, segédanyagok elsősorban a folyást elősegítő, folyást szabályozó és kenőanyagok, például a kovasav, talkum, a sztearinsav vagy valamely sója, például a magnézium- vagy a kalciumsztearát és/vagy a polietilén-glikol. A drazsémagok megfelelő adott esetben gyomornedv-rezisztens bevonattal lehetnek ellátva, melyek készítéséhez többek között tömény cukoroldatokat - melyek adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinilpirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titándioxidot tartalmaznak - megfelelő szerves oldószerekkel vagy oldószerkeverékekkel készített lakkoldatokat, vagy gyomornedv-rezisztens bevonatok előállítására esetén

megfelelő cellulóz-készítmények, például az acetil-cellulózftalát vagy a hidroxipropil-metil-cellulózftalát oldatait használjuk. A tablettákhoz és a drázsémag-bevonatokhoz az azonosítás vagy a különböző mennyiségű hatóanyagot tartalmazó készítmények könnyebb felismerése céljából színezőanyagokat vagy pigmentet adagolhatunk.

További, orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények a zselatiból készült csappantós kapszulák, valamint a zselatinból egy lágyítóanyaggal, például glicerinnel vagy szorbittal készült puha, zárt kapszulák. A csappantós kapszulák a hatóanyagot granulátum alakjában, például töltőanyagokkal, például laktózzal, kötőanyagokkal, például keményítőkkal és/vagy csúsztatóanyagokkal például talkummal vagy magnéziumsztearáttal és adott esetben stabilizátorokkal keverve tartalmazhatják. A puha kapszulákban a hatóanyag előnyösen megfelelő folyadékokban, például zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilénlikolokban oldott vagy szuszpendált és ezekhez az oldatokhoz illetve szuszpenziókhoz stabilizátorokat is adagolhatunk.

Rektálisan adagolható gyógyászati készítményekként a kúpok jönnek számításba, melyek a hatóanyag és egy kúpalapanyag kombinációjából állnak. Kúpalapanyagokként a természetes vagy szintetikus trigliceridek, a paraffin-szénhidrogének, a polietilénlikol vagy a nagyobb szénatomszámú alkanolok megfelelőek. Továbbá alkalmazhatunk zselatin-végbél kapszulákat is, melyek a hatóanyagnak egy alapanyaggal alkotott kombinációját tartalmazzák. Alapanyagokként például a folyékony trigliceridek, a polietilénlikol vagy a paraffin-szénhidrogének jönnek számításba.

Parenterális adagolásra elsősorban a hatóanyag egy vízoldható alakjának, például vízoldható sójának vízzel készített oldatait, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, például megfelelő olajos injekció-szuszpenziók - melyek készítéséhez megfelelő lipofil oldószereket vagy anyagokat, például zsíros olajokat, például szezámolajat vagy szintetikus úton előállított zsírsavésztereket, például etiloleátot vagy triglicerideket használunk - vagy vízzel készített injekció-szuszpenziók alkalmasak, melyek viszkozitást-növelő anyagokat, például nátrium-karboximetilcellulózt, szorbitot és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátorokat is tartalmazhatnak.

Szintén a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek, előnyösen gyógyászati készítmények alakjában történő alkalmazása. A hatóanyag adagolása függ a kezelt melegvérű egyed fajától, korától és egyéni tulajdonságaitól valamint az adagolás módjától. Normál esetben egy körülbelül 75 kg súlyú paciens ajánlott napi dózisa körülbelül 5-1000 mg, főként körülbelül 10-200 mg. Ezt a hatóanyag mennyiséget egy vagy több részletben, például 2-4 egyes dózissra osztva adagolhatjuk. A különböző dózissalakú gyógyászati készítmények tehát körülbelül 5-250 mg, főként 10-50 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A következő példák közelebbről mutatják be a találmányt. A hőmérsékleti értékeket °C, a nyomásértékeket mbar egységekben adtuk meg.

1. példa:

2,5 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonhoz 30 ml metilénkloridban, szobahőmérsékleten keverés közben 1,5 g allilbromidot adunk és a nyert keveréket az oldószer forráspontjáig melegítjük és négy órán át forraljuk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, az oldószert forgó-bepárlóban eltávolítjuk, a maradékot metilénkloridban felvesszük, telített nátriumhidrogénkarbonáttal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk, majd éter/petroléter elegyből kikristályosítjuk, ezután etanolból átkristályosítjuk. Így a tiszta 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert nyerjük, mely 117-118°C-on olvad.

2. példa:

1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonhoz 30 ml tetrahydrofuranban keverés közben 0,75 g dimetil-allilbromidot adunk 0,5 g trietilamin és egy spatula-hegynyi dimetil-amino-piridin jelenlétében és a kapott keveréket az oldószer forráspontjáig melegítjük, majd 2 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, az oldószert forgó-bepárlóban távolítjuk el, a keletkezett maradékot metilénkloridban felvesszük, vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a maradékot metilénklorid/éter elegyből kikristályosítjuk, a kapott kristályos anyagot acetonban oldjuk és 1 ml 6 n etanosós savoldatot adunk hozzá.

Szűrés és nagyvákuumban szobahőmérsékleten történő szárítás után az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazon-sav-dimetil-allilészter-hidrokloridot nyerjük, mely 119-121°C-on olvad.

3. példa:

Az 1. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 2,5 g 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonhoz 20 ml metilénkloridban 1,2 g allilbromidot adunk, majd 12 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A feldolgozást az 1.példában leírtak szerint végezve szintelen olajos anyagot nyerünk, melyet etanolban oldunk és 1,5 ml 6 n sósavat és étert adunk hozzá. Szűrés után szintelen kristályos anyag alakjában nyerjük az 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazon-sav-allilészter-hidrokloridot, mely 127-129°C-on olvad.

4. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,6 g 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazon, 25 ml metilénkloridban, és 0,7 g metiljodidot 0,5 g trietilamin jelenlétében 24 órán át keverünk szobahőmérsékleten. Ezután még egyszer 0,5 g metiljodidot és 0,3 g trietilamint adunk a reakcióelegyhez és 5 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A feldolgozást a 2. példában leírtak szerint végezzük, ezután szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként metilénklo-

ridot használunk, a kapott terméket éter/petroléter elegyből átkristályosítjuk, így az 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonsav-allilészter-hidrokloridot nyerjük 5:1 arányú diasztereomer elegy alakjában. A termék olvadáspontja 98-104°C.

5. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonhoz 15 ml metilénkloridban 0,8 g metiljodidotadunk 1,4 ml trietilamin jelenlétében, majd 24 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A feldolgozást az 2. példában leírtak szerint végezve majd szilikagélen kromatografálva az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-metilésztertnyerjük 3:1 arányú diasztereomer elegy alakjában. A termék olvadáspontja 127-128°C.

6. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont 30 ml tetrahidrofuránban 0,9 g benzilbromiddal 0,5 g trietilamin jelenlétében 5 órán át forralunk visszafolyatás közben. Feldolgozás és metilénklorid/éter elegyből történő átkristályosítás után a kristályos anyagot 1 ml acetonban oldjuk és 1 ml 6 n etanosósavoldatot adunk hozzá. Így szűréssel az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-benzilészter-

hidrokloridot nyerjük (diasztereomer arány: 7:1), melynek olvadáspontja 139-141°C.

7. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont 30 ml etanolban 1,1 g 2-brómmetil-feniléterrel 0,5 g trietilamin jelenlétében 24 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás, majd szilikagélen végzett kromatografálás után, metilénkloriddal eluálva, végül éterből kristályosítva az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-fenoxi-etilésztert nyerjük. A termék olvadáspontja 106-107°C.

8. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont 30 ml tetrahidrofuránban 1,0 g 3-fenil-allil-1-bromiddal 0,5 g trietilamin és egy spatulahegynyi dimetil-amino-piridin jelenlétében 10 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás és metilénklorid/éter elegyből történő kristályosítás után a kristályos anyagot 1 ml acetonban oldjuk és 1 ml 6 n etanolos sósavasoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyből éterrel választjuk le az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-sztirolészter-hidrokloridot. A termék olvadáspontja 107-110°C.

9. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 2,4 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont 30 ml etanolban 3,2 g 3-(2,4-dihidroxil-3-propil-acetofenon-4-il)-propilbromiddal 2,8 ml trietilamin és 0,2 g nátriumjodidot jelenlétében 5 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás és etanolból történő egyszeri átkristályosítás után az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-3-(2,4-dihidroxil-3-propil-acetofenon-4-il)-propilésztert nyerjük kristályos anyag alakjában. A termék olvadáspontja 108-110°C.

10. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont és 0,7 ml brómetanolt 30 ml etanolban 1,4 ml trietilamin, katalitikus mennyiségű dimetil-amino-piridin és 0,3 g nátriumjodid jelenlétében 15 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás majd szilikagélen végzett kromatografálás után etilacetáttal eluálva, majd éterből kristályosítva 10:1 arányú diasztereomer elegyként nyerjük az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-hidroxil-etilésztert. A termék olvadáspontja 103-105°C.

11. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont és 1,0 g 4-fluor-benzilbromidot 20 ml tetrahidrofuránban 0,5 g trietilamin és egy spatulahegynyi dimetil-amino-piridin jelenlétében 4 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás és szilikagélen végzett kromatografálás után, metilénkloriddal eluálva, majd metilénklorid/éter elegyből kristályosítva 6:1 arányú diasztereomer elegyként nyerjük az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-4-fluor-benzilésztert. A termék olvadáspontja 105-106°C.

12. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont és 1,1 g 2-brómmetil-benzonitrilt 20 ml tetrahidrofuránban 0,5 g trietilamin és egy spatulahegynyi dimetil-amino-piridin jelenlétében 5 órán át forralunk visszafolytatás közben. Feldolgozás és metilénklorid/éter elegyből történő kristályosítás után színtelen kristályok alakjában, 4:1 arányú diasztereomer elegyként nyerjük az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-ciano-benzilésztert. A termék olvadáspontja 151-152°C.

13. példa:

Az 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan 1,2 g 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazont és 0,7 g propargilbromidot 20 ml tetrahidrofuránban 0,5 g trietilamin és egy spatulahegynyi dimetil-amino-piridin jelenlétében 4 órán át forralunk visszafolyatás közben. Feldolgozás és szilikagélen végzett kromatografálás után, metilénkloriddal eluálva, majd metilénklorid/éter elegyből kristályosítva, szintelen kristályok alakjában 3:1 arányú diasztereomer elegyként nyerjük az 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-1-propargilésztert. A termék olvadáspontja 91-92°C.

14. példa:

Hatóanyagként egyenként 10-10 mg 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó tablettákat például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (10 000 tablettára)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	450,0 g
Burgonyakeményítő	350,0 g
Zselatin	10,0 g
Talkum	60,0 g
Magnéziumsztearát	10,0 g

Szilíciumdioxid (nagydiszperzitású)	20,0 g
Etanol	szükség szerint

A hatóanyagot a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel összekeverjük és a keveréket a zselatin etanolos oldatával benedvesítjük, majd egy szitán át granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a maradék burgonyakeményítőt, a magnéziumsztearátot, talkumot és a szilíciumdioxidot és a keveréket egyenként 100,0 mg súlyú és 10,0 mg hatóanyagot tartalmazó tablettáká préseljük, melyek a finomabb adagolás céljából osztórovátkával lehetnek ellátva.

15. példa:

Hatóanyagként egyenként 20-20 mg 1-(3-allil-4-oxo-
-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert
vagy valamely sóját tartalmazó csappantós zselatin kapszulákat
például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára)

Hatóanyag	20,0 g
Laktóz	240,0 g
Mikrokristályos cellulóz	30,0 g
Nátriumlaurilszulfát	2,0 g
Magnéziumsztearát	8,0 g

A nátriumlaurilszulfátot egy 0,2 mm lyukméretű szitán hozzáosztáljuk a liofilizált hatóanyaghoz. A két komponenst alaposan összekeverjük. Ezután a laktózt egy 0,6 mm lyukméretű szitán, majd a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm lyukméretű szitán szitáljuk a keverékhez, melyet ezután 10 percen át alaposan tovább keverünk. Végül a magnéziumsztearátot szitáljuk hozzá egy 0,8 mm lyukméretű szitán. Három percen át tartó további keverés után a kapott formálási alakból 300-300 mg-ot töltünk 0 nagyságú csappantós zselatin kapszulákba.

16. példa:

Hatóanyagként egyenként 100-100 mg 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó csappantós zselatin kapszulákat például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	250,0 g
Mikrokristályos cellulóz	30,0 g
Nátriumlaurilszulfát	2,0 g
Magnéziumsztearát	8,0 g

A nátriumlaurilszulfátot egy 0,2 mm lyukméretű szitán hozzáosztáljuk a liofilizált hatóanyaghoz. A két komponenst alaposan összekeverjük. Ezután először egy 0,6 mm lyukméretű szitán

a laktózt, majd egy 0,9 mm lyukméretű szitán a mikrokristályos cellulózt szitáljuk a keverékhez, melyet ezután 10 percen át alaposan tovább keverünk. Végül a magnéziumsztearátot szitáljuk hozzá egy 0,8 mm lyukméretű szitán. Három percen át tartó további keverés után a kapott formálási alakból 390-390 mg-ot töltünk 0 nagyságú csappantós zselatin kapszulákba.

17. példa:

Hatóanyagként egyenként 50-50 mg 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó lakkozott tablettákat például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 lakkozott tablettára)

Hatóanyag	50,0 g
Laktóz	100,0 g
Kukoricakeményítő	70,0 g
Talkum	10,0 g
Kalciumsztearát	2,0 g
Hidroxipropil-metilcellulóz	2,36 g
Shellak	0,64 g
Víz	szükség szerint
Metilénklorid	szükség szerint

A hatóanyagot a laktózzal és 40 g kukoricakeményítővel összekeverjük és a keveréket 15 g kukoricakeményítóből vízzel

(melegítés közben) készített csirízzel benedvesítjük és granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a maradék kukoricakeményítőt, a talkumot és a kalciumsztearátot. A keveréket egyenként 240,0 mg súlyú tablettákká préseljük, melyeket a hidroxipropil-metilcellulóz és a shellak metilénkloriddal készített oldatával lakkozunk. A tabletták végső súlya 283-283 mg.

18. példa:

Hatóanyagként 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó 0,2 %-os injekciós vagy infúziós oldatot például a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 ampullára):

Hatóanyag	5,0 g
Nátriumklorid	22,5 g
Foszfátpuffer pH=7,4	300,0 g
Ionmentesített víz	2500,0 ml-re történő feltöltéshez

A hatóanyagot és a nátriumkloridot 1000 ml vízben oldjuk és egy mikrosszűrőn keresztül szűrjük. Ezután hozzáadjuk a pufferoldatot és vízzel 2500 ml-re töltjük fel. A dózisok előállításához 1,0-1,0 ml vagy 2,5-2,5 ml mennyiségeket töltünk üvegampullákba, melyek ennek megfelelően 2,0-2,0 mg illetve 5,0-5,0 mg hatóanyagot tartalmaznak.

19. példa:

Hatóanyagként 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó 1 %-os kenőcs (olaj/víz emulzió) a következő összetételű:

Hatóanyag	1,0 g
Cetilalkohol	3,0 g
Glicerín	6,0 g
Metil-paraben	0,18 g
Propil-paraben	0,05 g
Arlacel 60	0,6 g
Tween 60	4,4 g
Sztearinsav	9,0 g
Izopropil-palmitát	2,0 g
Paraffinolaj (sűrűnfolyó)	10,0 g
Ionmentesített víz	100,0 g-ra
	történő kiegészítéshez

20. példa:

Hatóanyagként 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilésztert vagy valamely sóját tartalmazó 1 %-os gél a következő összetételű:

Hatóanyag	1,0 g
Carbopol 934 P	1,0 g

Glicerín	3,0 g
Izopropanol	25,0 g
Softigen ^R 767	0,2 g
Ionmentesített víz	100,0 g-ra
	történő kiegészítéshez

21. példa:

A 14-20. példákban leírt eljárásokhoz hasonlóan állíthatunk elő olyan gyógyászati készítményeket, melyek hatóanyagként egy más (I) általános képletű vegyületet vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - mely képletben

R_1 és R_5 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport,

R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidércsoportot alkotnak,

R_4 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - sóik és a tautomer vegyületek, továbbá kettőskötés-izomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, mely képletekben X egy nukleofug leváló csoport és R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az előzőekben megadott jelentésű, és kívánt esetben egy találmány szerint nyert izomerelegyet az egyes izomerekere választunk szét és a kívánt izomert különítjük el és/vagy egy találmány szerint nyert szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerint nyert sót szabad vegyületté vagy valamely más sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 és R_5 1-4 szénatomos alkilcsoport,

3-5 szénatomos alk-2-en-1-il- vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-ilcsoport,

R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidércsoportot alkotnak és R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il- vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkilcsoport, sóik továbbá tautomer vegyületeik és kettőskötés-izomerjeik előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy metallilcsoport vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egyaránt hidrogénatomot vagy azonos 1-4 szénatomos alkil-, például metilcsoportot jelentenek, vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidén-, például metilén-csoportot alkotnak, R_4 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxicssoport, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil-, metallil- vagy dimetallilcsoport, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkil-, például benzilcsoport és R_5 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy metallilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport, és gyógyszerilag elfogadható sóik, továbbá tautomerjeik és kettőskötés-

izomerjeik előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-dimetil-allilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonsav-allilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonsav-

-allilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-benzilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-metilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-fenoxi-etilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-sztirolészter vagy

valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-3-(2,4-dihidroxil-3-propil-acetofenon-4-il)-propilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-hidroxietilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-4-fluor-benzilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-ciano-benzilész-

ter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-1-propargilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására azzal jellemezve, hogy egy 1-16. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - mely képletben R_1 és R_5 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidércsoportot alkotnak, R_4 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy akár rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sóját a szokásos gyógyászati segédanyagok felhasználásával az ismert dózissalakra dolgozunk fel.

(Elsőbbsége: 1992. 06. 03.)

18. (I) általános képletű vegyületek - mely képletben R_1 és R_5 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidércsoportot alkotnak, R_4 rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - sóik és a tautomer vegyületek, továbbá kettőskötés-izomerjeik.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

19. (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 és R_5 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il- vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-ilcsoport, R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidércsoportot alkotnak és R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il- vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkilcsoport, sóik, továbbá tautomer vegyületeik és kettőskötés-izomerjeik.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

20. (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy metallilcsoport vagy 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport, R_2 és

R₃ egyaránt hidrogénatomot vagy azonos 1-4 szénatomos alkil-, például metil-csoportot jelentenek, vagy együtt egy 1-4 szénatomos alkilidén-, például metilén-csoportot alkotnak, R₄ 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport, 1-2 szénatomos alkoxi-, például metoxi- vagy etoxycsoport, 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil-, metallil- vagy dimetallilcsoport, 3-5 szénatomos alk-2-in-1-il-, például prop-2-in-1-ilcsoport vagy fenil-(1-2 szénatomos)-alkil-, például benzilcsoport és R₅ 3-5 szénatomos alk-2-en-1-il-, például allil- vagy metallilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkil-, például metil- vagy etilcsoport, és gyógyászati lag elfogadható sóik, továbbá tautomerjeik és kettőskötés-izomerjeik.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

21. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-allilészter vagy valamely gyógyászati lag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

22. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-dimetil-allilészter vagy valamely gyógyászati lag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

23. 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonsav-allilészter vagy valamely gyógyászati lag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

24. 1-(5,5-dimetil-3-metallil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-allil-tioszemikarbazonsav-allilészter vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

25. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-benzilészter vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

26. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-metilészter vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

27. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-fenoxi-etilészter vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

28. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-sztirolészter vagy valamely gyógyászatiilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

29. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-3-(2,4-dihidroxi-3-propil-acetofenon-4-il)-propilészter

vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

30. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-hidroxi-etilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

31. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-4-fluor-benzilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

32. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-2-ciano-benzilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

33. 1-(3-allil-4-oxo-tiazolidin-2-ilidén)-4-metil-tioszemikarbazonsav-1-propargilészter vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sója.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

34. A 18.-33. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek - mely képletben

R₁ és R₅ rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidércsoportot alkotnak,

R₄ rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy akár rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása az emberi vagy állati test gyógykezelésére irányuló eljárásban.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

35. Gyógyászati készítmények, amelyek egy, a 18.-33. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet - mely képletben R₁ és R₅ rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alk-2-en-1-il- vagy rövidszénláncú alk-2-in-1-ilcsoport,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy együtt egy rövidszénláncú alkilidércsoportot alkotnak,

R₄ rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-, rövidszénláncú alk-2-en-1-il-, rövidszénláncú alk-2-in-1-il-, aril-/rövidszénláncú/-alkil-, aril-/rövidszénláncú/-alkenilcsoport vagy akár rövidszénláncú alkoxi-karbonil-/rövidszénláncú/-alkilcsoport - vagy valamely gyógyászatilag elfogadható sóját mint gyógyhatású anyagot tartalmazzák a szokásos gyógyászati segédanyagok mellett.

(Elsőbbsége: 1994. 09. 08.)

Handwritten signature

A meghatalmazott:
Parragh Gáborné dr.
szabadalmi ügyvivő
az S.B.O. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

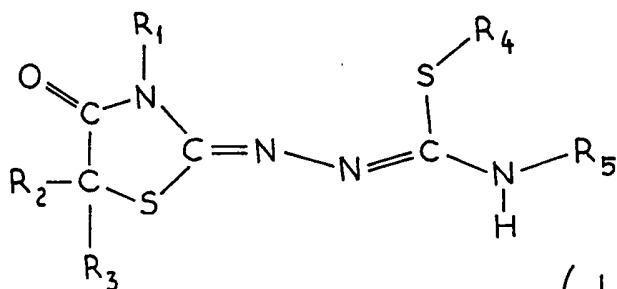
1617/93

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

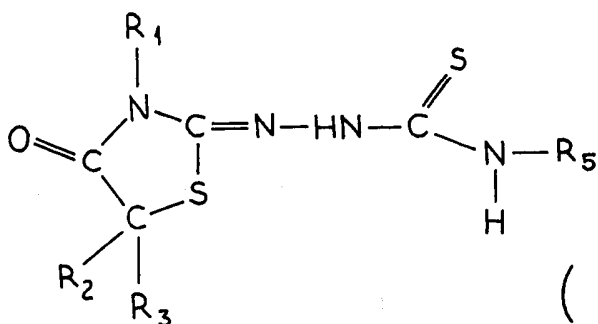
57370/94

68502

1/1



(I) ✓



(II)

R_4-X

(III)

Parragh Gáborné dr.
Parragh Gáborné dr.
Szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Iparjogi
Szakvédelmi Iroda tagja
H-1051 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664