

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 771400 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771400

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.05.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.05.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.11.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

14.05.1976 GB 7619994

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smith Kline & French Laboratories Ltd, Mundells Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Durant, Graham John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Vickers, Margaret Rose, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Ganellin, Charon Robin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Farmaseuttisia seoksia

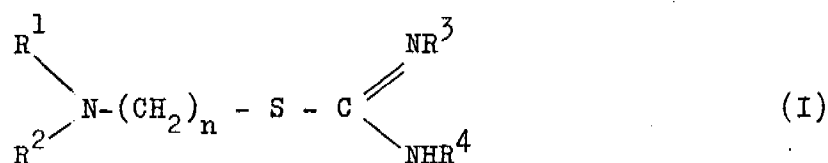
Farmaceutiska kompositioner

Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City,
Hertfordshire, Englanti

Farmaseuttisia seoksia - Farmaceutiska kompositioner

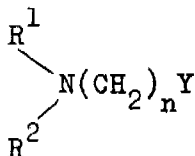
Tämä keksintö koskee uusien kemiallisten yhdisteiden valmistusmenetelmää, joilla on hylkimistä vastustava vaikutus.

Niinpä keksintö tarjoaa menetelmän, jolla voidaan valmistaa kaavan I mukaisia isotiourea johdannaisia

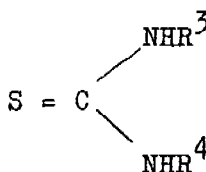


missä n on 2, 3 tai 4, kukin ryhmistä R^1 ja R^2 voi toinen toisesta riippumatta olla alempi alkyyli tai R^1 ja R^2 ja typpi atomi, johon ne ovat kiinnittyneet, voivat yhdessä muodostaa pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, 4-alempi-alkyyli-piperatsiini- tai heksahydro-1H-atsepiinirenkaan ja kukin ryhmistä R^3 ja R^4 voi toinen toisesta riippumatta olla alempi alkyyli tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_x-$, missä x on 2, 3 tai 4, edellyttäen että R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä ryhmän $-(CH_2)_4-$, kun n on 2 ja ryhmät R^1 ja R^2 ovat alempia

alkyyilejä, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ja tässä menetelmässä saatetaan yhdiste, jonka kaava on



missä Y on halogeeni tai hydroksyyli, reaktioon tioureaan kanssa, jonka kaava on



Kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät tavallisesti happoadditiosuoloina, mutta mukavuussyistä tässä selostuksessa tarkoitetaan kantayhdisteitä. Suolahapon kanssa muodostuneet suolat asetetaan etusijalle.

Tässä selostuksessa käytetty termi "alempi alkyyli" tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä useissa tautomeerisissa muodoissa, mutta seokset, jotka sisältävät mitä tahansa näistä vaihtoehtoisista muodoista, kuuluvat tämän keksinnön kattamaan alaan.

Erittäin hyödyllisiä yhdisteitä ovat ne, joissa n on 2 tai 3, ja varsinkin ne, joissa n on 3. Toinen hyödyllisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa R³ ja R⁴ muodostavat ryhmän -(CH₂)₂-, so. ne muodostavat imidatsoliinirenkään kaavaan merkittyjen kahden typpiätomia ja hiiliätomia kanssa.

Erittäin aktiivisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi seuraavat:

N,N'-dimetyyli-S-(3-dimetyyliaminopropyli)isotiourea,
2-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2-imidatsoliini,
2-[2-(4-morfolino)etyylitio]-2-imidatsoliini,
2-[2-(1-piperidino)etyylitio]-2-imidatsoliini ja
2-[2-(1-pyrrolidino)etyylitio]-2-imidatsoliini.

Kun Y on hydroksyyli eli yhdiste on dialkyyliaminoalkanolii ja sitä kuumennetaan tioureaan kanssa sopivan happamissa olosuhteissa, esim. refluksoidaan 48% bromivetyhapossa, saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

Vaihtoehtoisesti voidaan dialkyyliaminoalkyylihalidia, jossa Y on halogeeni, esim. kloori, kuumentaa tioureaan kanssa niin, että saadaan kaavan I mukainen yhdiste. Tämä reaktio on edullista suorittaa korotetussa lämpötilassa,

esim. 100-150°C:ssa, käyttämällä liuottimena alempaa alkanolia.

Tämän keksinnön yhdisteillä ja farmaseuttisilla seoksilla on hylkimistä vastustava vaikutus eli ne viivästyttävät immunologisten reaktioiden alkamista ja/tai vähentävät niiden voimakkuutta. Niinpä tämän keksinnön yhdisteet ja seokset ovat hyödyllisiä hoidettaessa tiloja, joissa immunologiset reaktiot ovat seurauksiltaan haitallisia. Esimerkiksi sellaisia immunologisia reaktioita jotka aiheuttavat siirrettyjen kudosten torjuntaa lämminverisillä eläimillä, voidaan vähentää tai viivyttää antamalla tämän keksinnön yhdisteitä tai seoksia. Tämän keksinnön yhdisteet ja seokset ovat myös hyödyllisiä hillittäessä viivästyneitä yliherkkyysreaktioita, kuten kosketusherkkyttä metallionien suhteen, ja hillittäessä autoimmuuneja sairauksia, kuten nivelreumaa ja hilseystautia.

Terapeuttisessa käytössä kaavan I mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä annetaan farmaseuttisina seoksina, jotka sisältävät vaikuttavana aineosana vähintään yhtä keksinnön yhdistettä emäsmuodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana sekä farmaseuttista kanninta. Seos on edullista saattaa haluttua antotapaa varten sopivaan muotoon kuten tableteiksi, kapseliksi, voiteeksi, emulsiovoiteeksi tai injektoitavaksi liuokseksi.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä, joissa kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita.

Esimerkki 1

2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-2-imidatsoliini

Seosta, jossa oli N,N¹-etyleenitioureaa (10,2 g), 3-dimetyyliaminopropyylikloridihydrokloridia (15,8 g) ja etanolia (30 ml), refluksoitiin öljyhauteella 140-145°C:ssa 24 tuntia. Kun etanoli haihdutettiin ja kiinteä jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, saatiin 2-(3-dimetyyliaminopropyyli)-2-imidatsoliini dihydrokloridia (19,6 g), sp. 180°C. Kun uudelleenkiteytettiin toisen kerran etanolista, saatiin tuotetta, jonka sp. oli 177-178,5°.

(löydetty: C 36,6; H, 7,3; Cl 27,4; N 16,0; S, 12,2;

Laskettu: C₈H₁₇N₃S·2HCl C 36,9; H 7,4; Cl 27,25; N 16,15; S 12,3%).

Esimerkki 2

N,N¹-dimetyyli-S-(3-dimetyyliaminopropyyli)isotiourea

Seosta, jossa oli 3-dimetyyliaminopropanolia (10,3 g), N,N¹-dimetyyliitioureaa (10,4 g) ja bromivedyn vesiliuosta (48%, 60 ml), refluksoitiin 18 tuntia ja haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista saatiin otsikon yhdisteen dihydrobormidi, sp. 173-174°.

Löydetty: C 27,4; H 6,0; N 12,0; S 9,1; Br 45,3

Laskettu: C₈H₁₉N₃S·2HBr C 27,4; H 6,0; N 12,0; S 9,1; Br 45,5%).

Esimerkki 3

2-[2-(4-morfolino)etyylitio]-2-imidatsoliinidihydrokloridi

Seosta, jossa oli juuri uudelleenkiteytettyä N,N'-etyläenitioureaa (10,2 g), N-(2-kloorietyyli)morfoliinihydrokloridia (18,6 g) ja etanolia (100 ml), refluksottiin typpi-atmosfäärissä 3 vuorokautta ja annettiin jäähtyä. Kun kiteytynyt kiinteä aine kiteytettiin kahdesti uudelleen etanolista, saatiin otsikon yhdistettä (4,0 g), sp. 235-236°C.

(Löydetty: C 37,58; H 6,52; Cl 24,07; N 14,63; S 11,24

Laskettu: C₉H₁₇N₃OS.2HCl C 37,50; H 6,64; Cl 24,60; N 14,58; S 11,12%).

Esimerkki 4

2-[2-(1-piperidino)etyylitio]-2-imidatsoliinidihydrokloridi

Seosta, jossa oli N,N'-etyleenitioureaa (10,2 g), N-(2-kloorietyyli)piperidiinihydrokloridia (18,4 g) ja etanolia (100 ml), refluksottiin typpi-atmosfäärissä 3 vuorokautta ja annettiin jäähtyä. Kun kiteytynyt kiinteä aine uudelleenkiteytettiin kolme kertaa etanolista, saatiin epäpuhdas tuote, ja kun toisen ja kolmannen kiteytyksen suodokset yhdistettiin ja väkevöitiin, saatiin haluttu tuotetta, josta kerran vielä etanolista kiteyttämällä saatiin otsikon yhdistettä (3,1 g), sp. 236-237°C.

(Löydetty: C 41,83; H 7,31; Cl 24,46; N 14,73; S 11,27;

Laskettu: C₁₀H₁₉N₃S.2HCl C 41,96; H 7,39; Cl 24,77; N 14,68; S 11,20 %).

Esimerkki 5

2-[2-(1-pyrrolidino)etyylitio]-2-imidatsoliinidihydrokloridi

Seosta, jossa oli N,N'-etyleenitioureaa (10,2 g), N-(2-kloorietyyli)pyrrolidiinihydrokloridia (17,0 g) ja etanolia (100 ml), refluksottiin typpi-atmosfäärissä 3 vuorokautta ja annettiin jäähtyä.

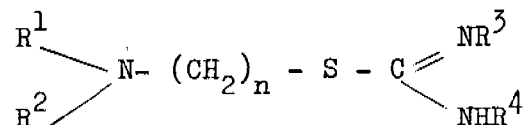
Kiteytynyt tuote uudelleenkiteytettiin etanolista ja erotettiin sen jälkeen kromatografisesti silikageelipylvässä käyttäen eluoinnissa metanolia. Kun eluaatti kiteytettiin ensin etanolista ja sitten kahdesti isopropanolista, saatiin otsikon yhdistettä (1,1 g), sp. 211-212°C.

(Löydetty: C 39,41; H 6,97; Cl 25,65; N 15,06; S 11,63

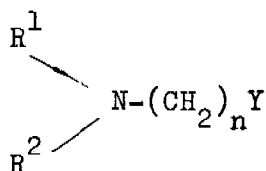
Laskettu: C₉H₁₇N₃S.2HCl C 39,71; H 7,03; Cl 26,05; N 15,44; S 11,79 %).

Patenttivaatimukset:

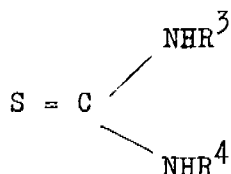
1. Menetelmä, jolla valmistetaan isotiourea johdannainen, jonka kaava on



missä n on 2, 3 tai 4, kukin ryhmistä R^1 ja R^2 voi toinen toisesta riippumatta olla alempi alkyyliryhmä tai R^1 ja R^2 ja typpi-atomi, johon ne ovat kiinnittyneet, voivat yhdessä muodostaa pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, 4-alempialkyylipiperatsiini- tai heksahydro-1H-atsepiinirenkaan ja kukin ryhmistä R^3 ja R^4 voi toinen toisesta riippumatta olla alempi alkyyliryhmä tai ne voivat yhdessä muodostaa ryhmän $-(CH_2)_x-$, missä x on 2, 3 tai 4, edellyttäen että R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä ryhmän $(CH_2)_4$, kun n on 2 ja ryhmät R^1 ja R^2 ovat alempia alkyylejä, tai näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on



missä Y on halogeeni tai hydroksyyli, reaktioon yhdisteen kanssa, jonka kaava on



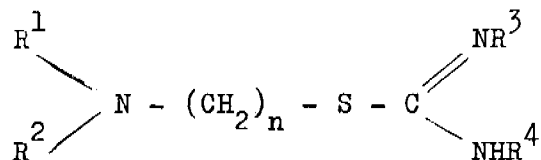
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on kloori ja reaktio suoritetaan alemmassa alkanolissa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 3, R^1 ja R^2 ovat alempia alkyylejä ja R^3 ja R^4 ovat alempia alkyylejä tai ne muodostavat yhdessä kaavaan merkittyjen kahden typpi-atomin ja hiiliatomin kanssa imidatsoliinirenkaan.

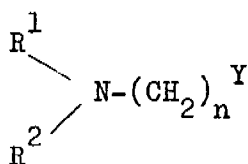
4. Menetelmä, jolla valmistetaan farmaseuttinen seos, joka sisältää vaikuttavana aineosana patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan mukaista isotioureajohdannaista, t u n n e t t u siitä, että mainittu isotioureajohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai kantimeen.

Patentkrav:

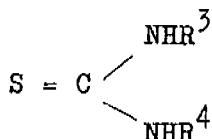
1. Förfarande för framställning av ett isotioureaderivat med formeln



vari n är 2, 3 eller 4; R^1 och R^2 , som kan vara lika eller olika, är lägre alkyl, eller R^1 och R^2 kan tillsammans med kväveatomen bilda en pyrrolidin-, piperidin-, morfolin-, 4-lägre-alkylpiperazin- eller hexahydro-1H-azepinring; och R^3 och R^4 , som kan vara lika eller olika, är lägre alkyl, eller kan tillsammans bilda en $-(CH_2)_x$ -grupp, vari x är 2, 3 eller 4; med villkor att då n är 2 och R^1 och R^2 är lägre alkyl måste R^3 och R^4 vara sådana att de tillsammans bildar en $(CH_2)_4$ -grupp; jämte deras farmaceutiskt godtagbara salt, k ä n n e t e c k n a d därav, att man reagerar en förening med formeln



vari Y är halogen eller hydroxi, med en förening med formeln



2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d att Y är klor och att reaktionen utföres i en lägre alkanol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d att n är 3, R^1 och R^2 är lägre alkyl; och R^3 och R^4 är lägre alkyl eller bildar tillsammans med de två kväveatomerna och den visade kolatomen en imidazolinring.

4. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, vilken enbart eller som en aktiv ingrediens innehåller ett isotioureaderivat med den i patentkravet 1 givna formeln, k ä n n e t e c k n a d därav, att man kombinerar nämnda isotioureaderivat eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav med ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller med en dito bärare.