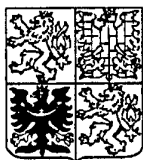


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3177-90**

(22) Přihlášeno: 26. 06. 90

(30) Právo přednosti:
30. 11. 89 DE 89/3939550
30. 11. 89 DE 89/3939515

(40) Zveřejněno: 18. 05. 94

(47) Uděleno: 15. 07. 94

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 09. 94

(13) Druh dokumentu: **B6**

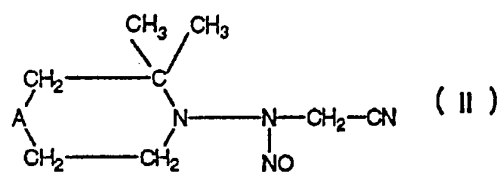
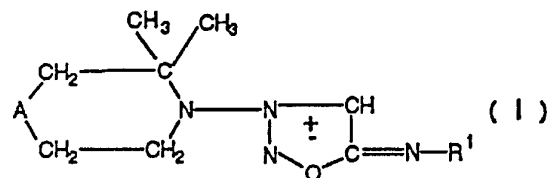
(51) Int. Cl.⁵:
C 07 D 417/04
A 61 K 31/54
// (C 07 D 417/04,
C 07 D 279:12, C 07 D 271:04)

(73) Majitel patentu:
CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

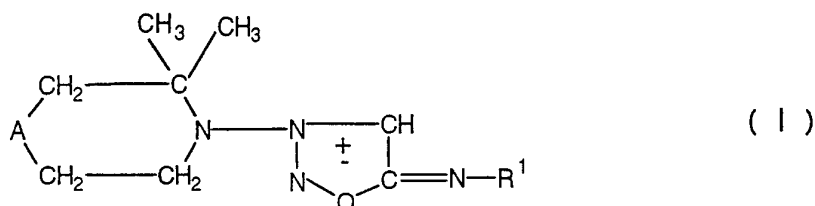
(72) Původce vynálezu:
Schönafinger Karl dr., Alzenau, DE;
Beyerle Rudl dr., Frankfurt am Main, DE;
Bohn Helmut dr., Schöneck, DE;
Just Melitta dr., Nidderau, DE;

(54) Název vynálezu:
**Substituované 3-aminosydnoniminy,
způsob jejich výroby a farmaceutický
přípravek s jejich obsahem**

(57) Anotace:
Jsou popsány farmakologicky účinné substitu-
ované 3-aminosydnoniminy obecného vzorce I,
ve kterém A je -S- nebo -SO₂-, R¹ je vodík nebo
-COR², kde R² je alkyl, alkoxyalkyl, alkoxy,
cykloalkyl, fenyl, fenyl mono-, di- nebo tri-
substituovaný 1 až 3 atomy halogenu a/nebo 1
až 3 alkylovými zbytky a/nebo 1 až 3 alko-
xyskupinami a jejich farmakologicky přijatelné
adiční soli s kyselinami, jakož i způsob výroby
těchto látek cyklisací odpovídajících sloučenin
obecného vzorce II a případnou následující acy-
lací. Uvedené sloučeniny jsou účinné při léčení
a profylaxi kardiovaskulárních onemocnění.



Vynález se týká farmakologicky účinných substituovaných 3-aminosydnoniminů obecného vzorce I



a jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami

kde

A značí zbytek -S- nebo -SO₂-,

R¹ značí vodík nebo zbytek -CO-R²,

R² značí (C₁ až C₄)alkyl, (C₁ až C₄)alkoxy-(C₁ až C₄)-alkyl, (C₁ až C₄)alkoxy, (C₅ až C₇)cykloalkyl, fenyl, fenylový zbytek monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný 1 až 3 atomy halogenu a/nebo 1 až 3 alkylovými zbytky s 1 až 4 C-atomy a/nebo 1 až 3 alkoxyzbytky s 1 až 4 C-atomy.

Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin podle vynálezu a jejich použití.

Alkylové zbytky, alkoxyalkylové zbytky a alkoxyzbytky mohou být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. To platí i v případě, že jsou jako substituenty pro fenyl.

(C₁ až C₄)Alkylové zbytky mohou být: methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, terc. butyl, sek. butyl.

(C₁ až C₄)Alkoxyzbytky mohou být například: methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, i-propoxy-, n-butoxy-, i-butoxy-, terc. butoxy-zbytek, sek. butoxyzbytek.

(C₁ až C₄)Alkoxy-C₁ až C₄)alkylové zbytky mohou být například: methoxy-methyl, ethoxy-methyl, propoxy-methyl, butoxy-methyl, i-butoxy-methyl, 2-methoxy-ethyl, 3-methoxy-propyl, 4-methoxy-butyl, 2-ethoxy-ethyl, 3-propoxy-propyl, 4-propoxy-butyl, 2-butoxy-ethyl, 3-butoxy-propyl, 4-butoxy-butyl, 3-i-propoxy-propyl, 4-i-propoxy-butyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-i-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 2-i-butoxy-ethyl, 1-methoxy-ethyl, 1-ethoxy-ethyl, 1-propoxy-ethyl, 2-methoxy-propyl, 2-ethoxy-propyl, 2-propoxy-propyl, 2-i-propoxy-propyl, 3-methoxy-butyl, 3-ethoxy-butyl, 3-propoxy-butyl, 3-i-propoxy-butyl, 3-butoxy-butyl, 3-i-butoxy-butyl, 3-terc. butoxy-butyl,

2-methoxy-butyl, 2-ethoxy-butyl, 2-propoxy-butyl, 2-i-propoxy-butyl, 2-butoxy-butyl, 2-i-butoxy-butyl.

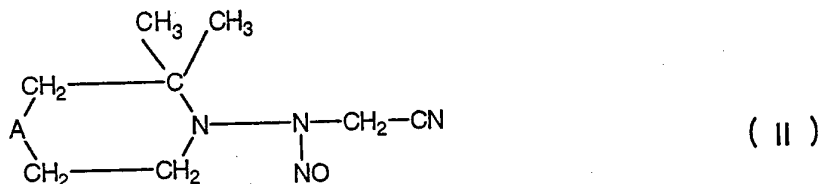
Z (C_5 až C_7)cykloalkylových zbytků mají přednost cyklopentyl a cyklohexyl.

Jako atomy halogenu pro substituovaný fenylový zbytek přicházejí v úvahu fluor, chlor, brom a/nebo jod, přednost z nich mají brom a chlor.

R^2 značí zejména (C_1 až C_4)alkyl, (C_1 až C_4)alkoxy, fenyl, nebo chlorem, methylem nebo methoxyskupinou monosubstituovaný fenyl, přičemž monosubstituovaný fenyl je substituován zejména v poloze 4 nebo 2.

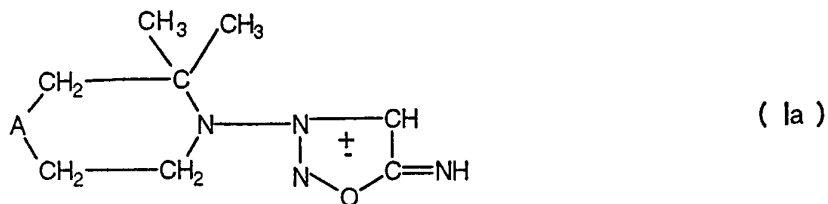
Za R^1 je výhodně vodík. Výhodné sloučeniny jsou N-p-anisoyl-3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnonimin, jakož i farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami dříve jmenované sloučeniny, zejména její hydrochlorid, jakož i farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami, zejména hydrochloridy sloučenin 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-4-yl)sydnoniminu a 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)sydnoniminu.

Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět tím, že se
sloučenina obecného vzorce II



kde A má dříve uvedený význam

cyklisuje na sloučeninu obecného vzorce Ia



a získaná sloučenina se izoluje jako adiční sůl a kyselinou, nebo v případě, že se má vyrobit sloučenina vzorce I s $R^1 = -COR^2$, se sloučenina Ia nebo její adiční sůl s kyselinou acyluje acylačním prostředkem který zavádí zbytek $-COR^2$ a takto získaná sloučenina se izoluje nebo se popřípadě převede ve farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a tato se izoluje.

Cyklisace sloučeniny II na sloučeninu Ia se provádí ve vhodném organickém nebo anorganickém rozpouštěcím, dispergačním nebo zředovacím prostředku za přídavku cyklisačního prostředku, normálně při teplotách -10 až 40 °C, zejména 0 až 40 °C, výhodně při 0 až 20 °C.

Jako cyklisační prostředky jsou vhodné ty, které ve vodném roztoku upravují hodnotu pH pod 3, tedy například minerální kyseliny, jako kyselina sírová, dusičná nebo fosforečná, výhodně chlorovodík, ale i silné organické kyseliny, jako kyselina tri-fluoroctová. Cyklisace se normálně provádí za chlazení ledem.

Cyklisační prostředky se používají $0,1$ až 10 mol, zejména 1 až 5 mol vztaženo na 1 mol sloučeniny vzorce II. Cyklisační prostředek se normálně používá v přebytku. Zvláště pohodlné je použití chlorovodíku jako cyklisačního prostředku, který se normálně do reakční násadu uvádí až do nasycení. Při cyklisaci se normálně získá příslušná adiční sůl s kyselinou sloučeniny Ia.

Vhodné rozpouštěcí, dispergační nebo zředovací prostředky jsou například: alkoholy, například alkoholy s 1 až 8 C-atomy, zejména s 1 až 6 C-atomy, výhodně s 1 až 4 C-atomy, jako například methanol, ethanol, i-propanol a n-propanol, i-butanol, sek. butanol a terc. butanol, n-pentanol, i-pentanol, sek. pentanol, terc. pentanol, n-hexanol, 2-ethylbutanol, 2-ethylhexanol, isooktylalkohol, cyklopentanol, cyklohexanol, methylcyklohexanol (směs), benzylalkohol; ethery, zejména ethery s 2 až 8 C-atomy v molekule, jako například diethylether, methylethylether, di-n-propylether, diisopropylether, methyl-n-butylether, methyl-terc. butylether, ethylpropylether, di-butylether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan, bis- β -methoxyethylether; oligoethylenglykoldimethylethery, jako například tetraglymy nebo pentaglymy; alkylestery kyselin karboxylových, zejména ty se 2 až 10 C-atomy v molekule, jako například methylester, ethylester, butylester nebo isobutylester kyseliny mravenčí, methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester nebo sek. butylester, amylester, isoamylester, hexylester, cyklohexylester nebo benzylester kyseliny octové, methylester, ethylester nebo butylester kyseliny propionové; ketony, zejména ketony s 3 až 10 C-atomy v molekule, jako například aceton, methylethylketon, methyl-n-propylketon, diethylketon, 2-hexanon, 3-hexanon, di-n-propylketon, di-iso-propylketon, di-iso-butylketon, cyklopentanon, cyklohexanon, methylcyklohexanon, dimethylcyklohexanon, benzofenon, acetofenon; alifatické uhlovodíky, jako například hexan, heptan, nízkovroucí a vysokovroucí petrolether, speciální benziny a testovací benzin; cykloalifatické uhlovodíky jako například cyklopentan, cyklohexan, methylcyklohexan, tetralin, dekalin; aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, o-, m- a p-xylen, ethylbenzen; halogenované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako například methylenchlorid,

chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen, dichlorbenzen; hexamethyltriamid kyseliny fosforečné; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; tetramethylensulfon; voda. Mohou se také používat směsi různých rozpouštěcích nebo dispergačních prostředků, například voda-methanol nebo zejména octan ethylnatý-methanol.

Acylace sloučeniny vzorce Ia, která také může být ve formě adiční sole s kyselinou, k zavedení zbytku $R^1 = COR^2$ se může provádět o sobě známým způsobem vhodným acylačním prostředkem vzorce III



kde X představuje nukleofilní odštěpitelný zbytek.

Ve vzorci III značí X například zejména halogen, výhodně -Cl nebo -Br; -OH; -O-alkyl, zejména s 1 až 5 C-atomy; -O-aryl, přičemž arylový zbytek je zejména fenylový zbytek, který také může být jednou nebo několikrát substituovaný alkylem, zejména methylem a/nebo nitroskupinou a je například tolylový zbytek, dinitro-fenylový zbytek nebo nitrofenylový zbytek; -O-CO-R²; -O-CO-O-alkyl, zejména s 1 až 5 C-atomy v alkylovém zbytku, nebo přes atom dusíku vázaný zbytek azolu nebo benzazolu s alespoň 2 atomy dusíku v quasi-aromatickém pětičlenném kruhu.

Acylace se účelně provádí v kapalně nebo v kapalně disperzní fázi v přítomnosti inertního rozpouštěcího, dispergačního nebo zředovacího prostředku nebo v přebytku acylačního prostředku, účelně za míchání.

Při acylaci je molový poměr mezi sloučeninou vzorce Ia a acylačním prostředkem vzorce III teoreticky 1 : 1. Acylační prostředek se však také může použít v přebytku nebo při deficitu. Účelně se acylační prostředek vzorce III používá v přebytku. Přbytek do 300 mol% je zpravidla dostačující, tj. molový poměr mezi sloučeninou vzorce Ia a acylačním prostředkem vzorce III obnáší normálně 1 : (1 až 1,3), zejména 1 : (1 až 1,2). V případě, že se při acylační reakci odštěpuje kyselina, je účelný přídavek lapáče kyseliny, jako například hydroxidu alkalického kovu, jako například hydroxidu sodného, draselného nebo lithného, terciárního organického aminu, jako například pyridinu nebo triethylaminu, uhličitanu alkalického kovu, jako například sody nebo hydrogenuhličitanu sodného nebo sole alkalického kovu slabé organické kyseliny, jako například octanu sodného. Při acylační reakci se také mohou přidávat vhodné katalysatory, jako například 4-dimethylaminopyridin.

Acylace se principiálně může provádět při teplotách mezi -10 °C a teplotou varu použitého rozpouštěcího, dispergačního nebo zředovacího prostředku. V mnoha případech se reakce provádí

při 0 až 50 °C, zejména při 0 až 30 °C a výhodně při teplotě místnosti.

Sloučeniny vzorce III jsou acylační prostředky a představují tedy: za X = halogen: halogenidy kyselin popřípadě estery kyselin halogenmravenčí, ze kterých mají přednost chloridy kyselin a estery kyseliny chloromravenčí; pro -OH : kyseliny karboxylové; pro -O-alkyl a -O-aryl: estery, ze kterých mají přednost tolyl-ester, 2,4-dinitrofenylester nebo 4-nitrofenylester; pro -O-CO-R²: anhydridy; pro -O-CO-O-alkyl: směsné anhydridy kyselin karboxylových a kyseliny uhličitě; nebo heterocyklické amidy nebo azolidy, zejména N,N'-karbonyldiazolenů, jako například N,N'-karbonyldiimidazol, 2,2'-karbonyl-(1,2,3)ditriazol, 1,1'-karbonyl-(1,2,4)ditriazol, N,N'-karbonyl-dipyrazol, 2,2'-karbonyl-ditriazol (srovn. např. H. A. Staab, M. Lücking a F. H. Dürr, Chem. Ber. 95, (1962), 1275 ff, H. A. Staab a A. Mannschreck, Chem. Ber. 95, (1962), 1284 ff.; H. A. Staab a W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)" v "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie", sv. V, nakl. Chemie, 1967, str. 53 ff., zejména str. 65 až 69). Acylační prostředky vzorce III se mohou vyrábět o sobě známými způsoby.

Při použití karboxylové kyseliny jako acylačního prostředku je účelný přídavek aktivačního prostředku, který má za úkol zvýšit nebo aktivovat acylační potenciál karboxylové kyseliny popřípadě převést karboxylovou kyselinu in situ nebo zejména krátce před reakcí se sloučeninou vzorce Ia v reaktivní derivát karboxylové kyseliny vzorce III. Jako takové aktivační prostředky jsou například vhodné: N,N'-disubstituované karbodiimidy, zejména když obsahují alespoň jeden sekundární nebo terciální alkylový zbytek, jako například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-methyl-N'-terc. butylkarbodiimid (srovn. Methodicum Chemicum, nakl. G. Thieme, Stuttgart, sv. 6, (1974), str. 682/683, a Houben-Weyl, Methoden der. Org. Chemie, sv. 8, (1952), str. 521/522.; deriváty kyseliny uhličitě, jako například fosgen, estery kyseliny chloromravenčí, zejména s 1 až 5 C-atomy v alkylovém zbytku (srovn. např. Tetrahedron Letters 24 (1983), 3365 až 3368); estery kyseliny uhličitě, jako například N,N'-disukcinimido-karbonát, diftalimido-karbonát, 1,1'-(karbonyldioxy)-dibenzo-triazol nebo di-2-pyridyl-karbonát (srovn. např. Tetrahedron Letters, sv. 25, č. 43, 4943-4946), popřípadě v přítomnosti vhodných katalysátorů, jako například 4-dimethylaminopyridinu. Dále jsou jako aktivační prostředky vhodné N,N'-karbonyldiazoly jako například N,N'-karbonyl-diimidazol, 2,2'-karbonyl-(1,2,3)-ditriazol, 1,1'-karbonyl-(1,2,4)-ditriazol, N,N'-karbonyl-dipyrazol, 2,2'-karbonyl-ditetrazol, N,N'-karbonyl-benzimidazol nebo N,N'-karbonylbenztriazol (srovn. např. H. A. Staab, M. Lücking a F. H. Dürr, loc. cit.; H. A. Staab a A. Mannschreck loc. cit.; H. A. Staab a W. Rohr loc. cit.). Jako N,N'-karbonyldiazol se často používá obchodní N,N'-karbonyl-diimidazol. Jiné N,N'-karbonylazoly jsou však také snadno přístupné z azolu a fosgenu.

Jako aktivační prostředky pro karboxylové kyseliny jsou dále vhodné: deriváty kyseliny oxalové, jako například oxalylchlorid (srovn. např. GB p.s. 2 139 225) nebo N,N'-oxalyldiazoly jako například 1,1'-oxalyldi-imidazol, 1,1'-oxalyldi-1,2,4-triazol a 1,1'-oxalyldi-1,2,3,4-tetrazol (srovn. např. Shizuoka Murata,

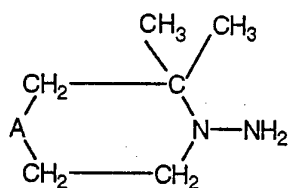
Bull. Chem. Soc. Jap. 57, 3597-3598 (1984); anhydrid kyseliny methylethylfosfinové (srovn. např. DE-OS 31 01 427); difosfortetraiodid (Chem. Lett. 1983, 449); dialkyldisulfit (Indian J. Chem. 21, 259 (1982)); nebo jiné reaktivní agencie.

Vhodné rozpouštěcí, dispergační nebo zředovací prostředky jsou například ty, které byly uvedeny pro provádění cyklisace, mimoto také například pyridin a amidy, jako například dimethylformamid. Vedle vody jsou pro acylaci vhodná polární organická rozpouštědla, jako dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo pyridin. Vhodné jsou také směsi rozpouštědel, jako například směs vody a methylenchloridu.

Substituované 3-aminosydnoniminy obecného vzorce I mohou s anorganickými nebo organickými kyselinami tvořit adiční sole. Vhodné kyseliny pro tvorbu farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami jsou například: chlorovodík, bromovodík, kyseliny naftalendisulfonové, zejména kyselina naftalen-1,5-disulfonová, kyseliny fosforečná, dusičná, sírová, oxalová, mléčná, vinná, octová, salicylová, benzoová, mravenčí, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, jablečná, sulfaminová, fenypropionová, glukonová, askorbová, isonikotinová, methansulfonová, p-toluensulfonová, citronová nebo adipová. Adiční sole s kyselinami se mohou vyrábět jako obvykle spojením komponent, účelně ve vhodném rozpouštěcím nebo zředovacím prostředí.

Sloučeniny vzorce Ia jsou ve volné formě nestálé, izolují se ve formě svých adičních solí s kyselinami. Při synthese sloučenin vzorce Ia vznikají normálně adiční sole s kyselinami.

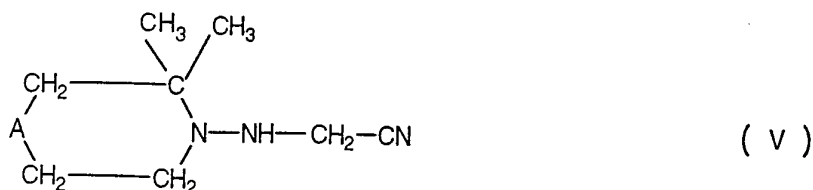
Potřebné výchozí sloučeniny obecného vzorce II se mohou vyrábět o sobě známým způsobem Streckerovou aminonitrilovou syntesou ze sloučenin obecného vzorce IV nebo jejich adičních solí s kyselinami.



(IV)

kde A má dříve uvedený význam

reakcí s formaldehydem a kyselinou kyanovodíkovou popřípadě kyanidem sodným ve vhodném rozpouštěcím nebo dispergačním prostředí nebo ve směsi rozpouštěcích nebo dispergačních prostředků, například ve vodě, přičemž nejdříve vzniká sloučenina obecného vzorce V



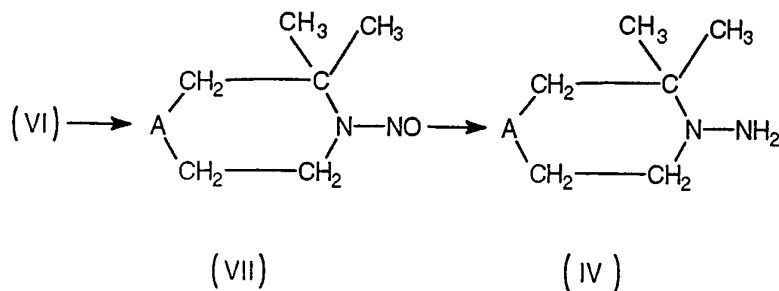
která se nitrosací převede ve sloučeninu II. Nitrosace se provádí o sobě známým způsobem ve vhodném rozpouštěcím nebo dispergačním prostředku nebo ve směsi rozpouštěcích nebo dispergačních prostředků, například ve vodě, například při teplotách -10 až 10 °C. Kyselina dusičná se přitom normálně připraví z dusitanu alkalického kovu, například z dusitanu sodného a kyseliny chlorovodíkové. Je účelné, vodný roztok sloučeniny V upravit kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1 až 3 a dusitan alkalického kovu ve formě vodného roztoku přikapávat do míchaného a chlazeného roztoku sloučeniny. Roztok přitom získané sloučeniny II se může přímo podrobit cyklisační reakci. Normálně však je vhodné nitrososloučeninu II nejdříve vyjmout do vhodného organického rozpouštědla a v něm, popřípadě po přidání dalšího rozpouštědla provést cyklisaci na sloučeninu vzorce Ia.

Při vycházení ze sloučenin obecného vzorce VI



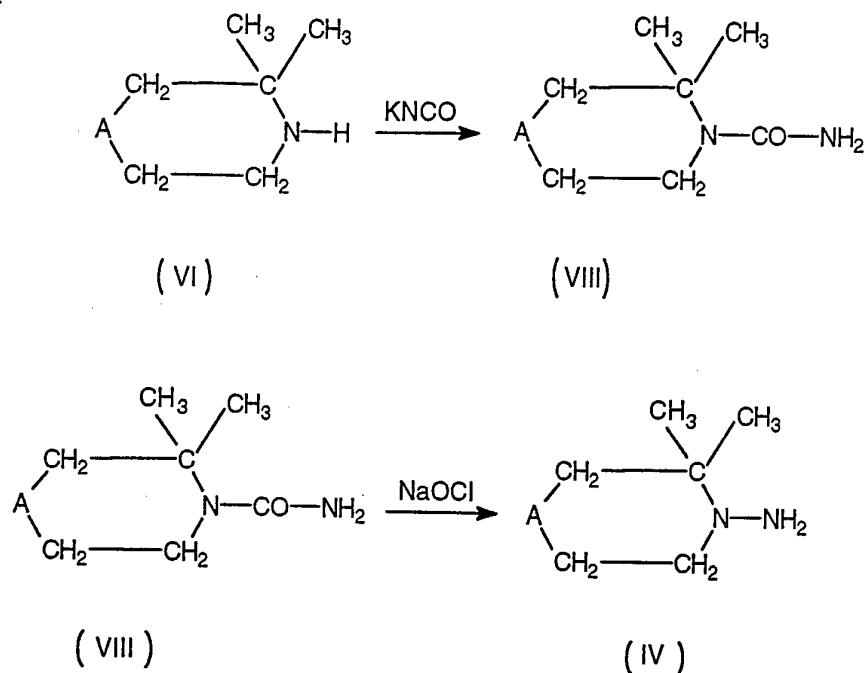
se sloučeniny obecného vzorce IV nechají vyrobit tím, že se buď

- a) sloučenina vzorce VI nitrosuje na N-nitrososloučeninu VII a potom, účelně lithiualuminiumhydridem, se redukuje



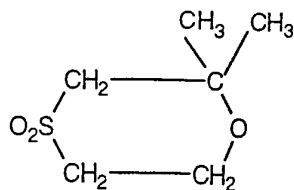
nebo že se o sobě známým způsobem

- b) sloučenina vzorce VI kyanátem draselným v kyselém prostředí převede v derivát močoviny VIII a potom se oxidací chlornanem sodným po odbourání podle Hoffmanna převede ve sloučeninu IV



Sloučenina 3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin (A = -S- ve vzorci VI) se může vyrobit reakcí 2,2-dimethylaziridinu (vyrobitelný odštěpením vody z 2-amino-2-methyl-propan-1-olu) s 3-merkaptoethanolem, přičemž se nejdříve tvoří (2-hydroxy-ethyl)-(2-amino-2-methyl-propyl)sulfid. Na této sloučenině se chlorací, například thionylchloridem nahradí hydroxylová skupina chlorem a takto získaná sloučenina se potom působením báze cyklisuje.

Sloučenina 4-amino-3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid (A = -SO₂- ve vzorci IV) je známá (srovn. Arzneimittel-forschung 22, (1972), 1568). Nechá se vyrobit následovně: monothioethylenglykol a 2,2-dimethyloxiran se v přítomnosti katalytického množství hydroxidu alkalického kovu nechají při zvýšené teplotě reagovat na (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-(2-hydroxy-ethyl)sulfid, tento se H₂O₂ přemění v příslušný (2-hydroxy-2-methyl-propyl)-(3-hydroxy-ethyl)sulfon a tento v přítomnosti prostředku odebírajícího vodu, jako například hydrogensulfátu draselného cyklisuje na 2,2-dimethyl-1,4-oxathian-4,4-dioxid vzorce IX



(IX)

Tato sloučenina se nechá reagovat s hydrazinhydrátem na sloučeninu IV a $A = -SO_2-$, srovn. *Arzneimittelforschung* loc. cit. a následující příklad 1a.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce I s $A = -SO_2-$ se mohou také vyrábět tím, že se sloučenina podle vynálezu vzorce I s $A = -S-$ nebo sloučenina vzorce I s $A = -SO-$, nebo adiční sůl s kyselinou takové sloučeniny nechá reagovat s látkou odevzdávající kyslík a získaná sloučenina se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou a izoluje se, nebo v případě, že se získala sloučenina vzorce I s $A = -SO_2-$ a $R^1 = H$ a má se vyrobit sloučenina vzorce I s $A = -SO_2-$ a $R^2 = -COR^2$, získaná sloučenina nebo její adiční sůl s kyselinou se acyluje acylačním prostředkem zavádějícím zbytek $-COR^2$ a takto získaná sloučenina se izoluje nebo se převede popřípadě ve farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a tato se izoluje. Jako vhodné, kyslík předávající látky je možno příkladně jmenovat: peroxid vodíku, peroxokyseliny, jako například kyseliny permravnčí, peroctová, perbenzoová, m-chlorperbenzoová, pernaftalová, jakož i diacylperoxydy. Mohou se používat i směsi různých, kyslík předávajících látek. Látka předávající kyslík se používá alespoň ve stechiometricky potřebném množství. Reakce se účelně může provádět ve vhodném rozpouštěcím nebo dispergačním prostředku nebo ve směsi rozpouštěcích nebo dispergačních prostředků při teplotách od $0^\circ C$, výhodně od teploty místnosti až do teploty varu rozpouštěcího nebo dispergačního prostředku nebo směsi rozpouštěcích nebo dispergačních prostředků. Vhodné rozpouštěcí nebo dispergační prostředky jsou například již jmenované ethery, alifatické, cykloalifatické a aromatické uhlovodíky, halogenované alifatické a aromatické uhlovodíky, voda, zejména však nízké karboxylové kyseliny, jako kyselina mravnčí a kyselina octová.

Acylace prováděná popřípadě acylačním prostředkem zavádějícím zbytek $-COR^2$ po reakci s prostředkem odevzdávajícím kyslík se provádí již jmenovaným způsobem acylačním prostředkem vzorce III.

Případné převádění v adiční sůl s kyselinou, jak již uvedeno dříve, se provádí o sobě známým způsobem.

Sloučeniny vzorce I s $A = -SO_2-$ se mohou vyrobit analogicky sloučeninám vzorce I s $A = -S-$ ze sloučenin vzorce II s $A = -SO_2-$.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami mají cenné farmakologické, například hemodynamické, funkci trombocytů brzdící a antitrombotické, zejména koronárně antitrombotické vlastnosti. Zvláště výrazný je jejich účinek na srdeční oběhový systém. Ve srovnání se známými, v poloze 3 strukturně podobně substituovanými sydnominovými sloučeninami, například se sloučeninami FR p.s. 1496056 a se sloučeninami starší německé patentní přihlášky P 3820210.7, mají překvapivě podivuhodně delší dobu účinnosti. Snižují například krevní tlak právě tak jako pulmonální tepenný tlak a tlak na konci diastoly v levé komoře a přispívají tak k odlehčení srdeční činnosti ve smyslu antianginosního účinku, aniž by při tom vyvolávaly reflektorickou tachykardii.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami se proto mohou u lidí podávat jako léčiva samostatně, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků, které umožňují enterální nebo parenterální použití a které jako aktivní součást obsahují účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny vzorce I nebo její adiční sole s kyselinou vedle obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných nebo zředovacích látek a popřípadě jedné nebo několika přídavných látek.

Léčiva se mohou podávat orálně, například ve formě tablet, filmových tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, mikrokapslí, granulátů, prášků, pelet, roztoků, sirupů, emulsí, suspenzí, aerosolů, pěn, pilulek nebo pastilek. Podávání se však také může provádět rektálně, například ve formě čípků nebo parenterálně ve formě injekčních roztoků, nebo perkutaně, například ve formě mastí, krémů, gelen, past, aerosolů, pěn, pudrů, tinktur, liniment nebo tak zvaných transdermálních terapeutických systémů (TTS).

Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět o sobě známým způsobem za použití farmaceuticky inertních anorganických nebo organických pomocných látek, nosných látek, plnidel nebo látek zředovacích. Pro výrobu pilulek, tablet, filmových tablet, dražé a peletových nebo granulátových náplní tvrdých želatinových kapslí se mohou používat fosforečnany vápenaté, laktosa, sorbitol, mannitol, škrob, preparovaný škrob, chemicky modifikovaný škrob, hydrolyzáty škrobu, celulóza, deriváty celulosy, syntetické polymery, mastek atd. Nosné nebo zředovací látky pro měkké želatinové kapsle a čípky jsou například tuky, vosky, polopevné a kapalné polyoly, přírodní nebo tvrzené oleje atd. Jako nosné nebo zředovací látky pro výrobu roztoků a sirupů se hodí například voda, polyoly, roztoky sacharosy, invertního cukru, glukosy atd. Jako nosné látky pro výrobu injekčních roztoků se hodí například voda, alkoholy, glycerol, polyoly nebo rostlinné oleje. Jako nosné nebo zředovací látky pro masti, krémy a pasty se hodí například přírodní vazelina, umělá vazelina, husté a řídké parafiny, tuky, přírodní nebo tvrzené rostlinné a zvířecí oleje, neutrální oleje, vosky, alkoholy z vosku, polyethylenglykoly, kyselina polyakrylová, silikonový gel atd.

Farmaceutické přípravky mohou vedle účinných látek, zředovacích látek, plnidel nebo nosných látek také ještě obsahovat jednu nebo několik přídavných látek nebo pomocných prostředků, jako například bubřidla, pojidla, maziva, kluzné prostředky, prostřed-

ky tvarovací, smáčecí, stabilizační, emulgační, konservační, sladidla, barviva, chuťové nebo aromatisační prostředky, pufrovací látky, dále rozpouštědla nebo solubilizatory, urychlovače rozpouštění, protipěnové prostředky, prostředky soletvorné, gely, zahušťovací, prostředky regulující tekutost, sorpční prostředky, prostředky k dosažení depotního efektu nebo prostředky, zejména sole, ke změně osmotického tlaku, povlakové prostředky nebo antioxidanty atd. Mohou také obsahovat dvě nebo několik sloučenin vzorce I nebo jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami a ještě jednu nebo několik jiných terapeuticky účinných látek.

Takové jiné terapeuticky účinné látky jsou například blokátory β -receptorů, jako například Propranolol, Pindolol, Metoprolol; vasodilatory, jako například karbochromy; uklidňující prostředky, jako například deriváty kyseliny barbiturové, 1,4-benzodiazepiny a meprobamat; diuretika, jako například chlorothiazid; prostředky tonizující srdeční činnost, jako například digitálové přípravky; prostředky snižující krevní tlak, jako například Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin, Glonidin, alkaloidy Rauwolfia; prostředky které snižují hladinu mastných kyselin v krvi, jako například Benzafibrat, Fenofibrat; prostředky pro profylaxi trombózy, jako například Pherprocoumon.

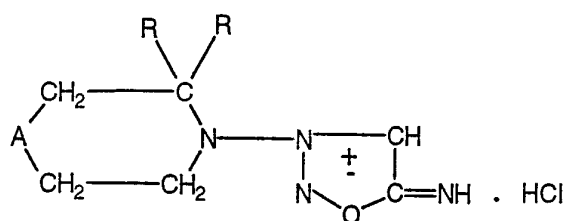
Ve farmaceutických přípravcích může obsah účinné látky nebo účinných látek vzorce I kolísat v širokém rozmezí a může činit například 0,05 až 50 % hmot., zejména 0,05 až 20 % hmot. V pevných podávacích formách, jako v dražé, tabletách atd. činí obsah jedné nebo několika účinných látek vzorce I v mnoha případech 2 až 20 % hmot. Kapalně podávací formy, jako kapky, emulze a injekční roztoky obsahují často 0,05 až 2 % hmot., zejména 0,05 až 1 % hmot. jedné nebo několika účinných látek vzorce I. Obsah jedné nebo několika účinných látek vzorce I může popřípadě být ve farmaceutických přípravcích částečně, například až do 50 % hmot., zejména do 5 až 40 % hmot. nahrazen jednou nebo několika jinými terapeutickými účinnými látkami.

Sloučeniny vzorce I, jejich farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami a farmaceutické přípravky, které sloučeniny vzorce I nebo jejich farmakologicky přijatelné adiční sole s kyselinami obsahují jako účinné látky, mohou se používat u lidí při léčení popřípadě při profylaxi onemocnění kardiovaskulárního systému, například jako antihypertensiva při různých formách vysokého krevního tlaku, při léčení popřípadě profylaxi anginy pectoris atd. Dávkování se může měnit v širokých hranicích a v každém jednotlivém případě se přizpůsobuje individuálním případům. Obecně je při orálním podávání pro lidského jedince denní dávka asi 0,5 až 100 mg, výhodně 1 až 20 mg. Také u ostatních aplikačních forem je denní dávka kvůli dobré resorpci účinné látky v podobném rozsahu množství, tj. všeobecně také 0,5 až 100 mg/osoba. Denní dávka se normálně dělí ve více, například ve 2 až 4 dílčí dávky.

Farmakologický účinek sloučenin vzorce I byl zjišťován modifikovanou metodou Gotfraind a Kaba (Arch. Pharmacodyn. Ther. 196, (Suppl) 35 až 49, 1972) a Schüman et al (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 289. 409 až 418, 1975). Při tom se depolarizují proužky ve formě spirály Arteria pulmonalis morčete po ekvilibra-

ci Tyrodeho roztoku prostého vápníku přidáním 40 mmol/l draslíku. Přídavek 0,5 mmol/l CaCl_2 potom vyvolá kontrakci. Relaxační účinek zkoušené látky se zjišťuje kumulativním přidáváním v 10 koncentracích odstupňovaných v semilogaritmickém měřítku. Z křivky závislosti účinku na koncentraci (úsečka: $-\log \text{ mol/l}$ zkoušené látky, ordináta: % omezení maximální kontrakce, střední hodnota 4 až 6 proužků cévy) se zjišťuje koncentrace testované látky, která inhibuje kontrakci o 50 % ($=\text{IC}_{50}$, mol/l). Doba účinnosti testované látky vyplývá z doby, která je zapotřebí po přidání testované látky k opětovnému dosažení výchozí hodnoty. V následující tabulce jsou uvedené získané hodnoty.

Hodnoty IC_{50} a doba účinnosti pro sydnoniminy vzorce



Sloučenina č.	A	R	IC_{50} v mol/l	Doba účinku v min.
1	O_2S	CH_3	$6 \cdot 10^{-6}$	240
2	S	CH_3	$2 \cdot 10^{-6}$	200
3	O	H	$1 \cdot 10^{-6}$	80
4	O	CH_3	$1 \cdot 10^{-6}$	120

U sloučeniny č. 1 tabulky se jedná o výhodnou sloučeninu podle vynálezu hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-4-yl)sydnoniminu.

U sloučeniny č. 2 tabulky se jedná o výhodnou sloučeninu z příkladu 5.

U sloučeniny č. 3 tabulky se jedná o sloučeninu známou z příkladu 2 FR.p.s. 1406056, hydrochlorid 3-morfolino-sydnoniminu.

U sloučeniny č. 4 tabulky se jedná o sloučeninu hydrochlorid 3-(3,3-dimethylmorfolin-4-yl)sydnoniminu.

Jak vyplývá z předchozí tabulky mají sloučeniny podle vynálezu při srovnatelné hodnotě IC_{50} podstatně delší dobu účinnosti než obě srovnávací sloučeniny.

Určuje-li doba účinnosti sloučenin při koncentraci $6 \cdot 10^{-6}$ mol/l, potom se získají dále uvedené hodnoty:

Sloučenina č.	Doba účinnosti v min.
1	240
2	220
3	100
4	140

Z těchto hodnot je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu, i při stejné dávce, mají podstatně delší dobu účinnosti než srovnávací sloučeniny.

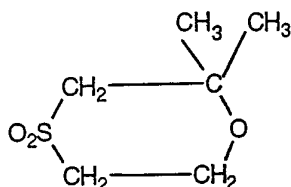
Pokud v následujících příkladech není uvedeno jinak, jedná se u údajů procent o hmotnostní procenta.

Příklad 1

Hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-di-oxid-4-yl)-sydnoniminu

a) 4-Amino-3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxidhydrogensulfát

Směs 57 g 2,2-dimethyl-1,4-oxathian-4,4-dioxidu vzorce IX



(IX)

45,5 g hydrazinhydrátu a 650 ml vody se 6 h zahřívá v autoklávu na 180 °C. Po vychladnutí se směs zahustí na rotační odparce a zbytek se rozpustí v pokud možno malém množství vody, okyselí se 50% kyselinou sírovou a míchá se při 0 °C. Sraženina se odsaje, promyje ethanolem a suší se.

Výtěžek: 25 g

T.t. 206 °C (rozkl.)

b) 4-Kyanmethylamino-3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid

Roztok 26 g 4-amino-3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-hydrogensulfátu (stupeň a) ve 300 ml vody se ochladí na 5 °C a přidá se 7,8 g kyanidu draselného. Přidáním roztoku sody

se upraví pH na 7 až 7,5 a přidá se 7,7 g 39% roztoku formalinu. Směs se potom míchá 6 h při teplotě místnosti, přičemž se přidáním trošky kyseliny chlorovodíkové nebo roztoku sody udržuje pH na 7. Produkt se oddělí dvojnásobným vytřepáním s octanem ethylnatým a po sušení a zkoncentrování rozpouštědla zůstává jako olej, který po krátké době ztuhne.

Výtěžek: 15 g

T.t. 84 až 85 °C

c) Hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnoniminu

Ke směsi sestávající z 14 g 4-kyanmethyldamino-3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxidu (stupeň b), 200 ml ledové vody, 10 ml 10 N kyseliny chlorovodíkové a 200 ml octanu ethylnatého se za chlazení a pod dusíkem dá 6,8 g dusitanu sodného a míchá se ještě 1 h při teplotě místnosti. Organická fáze se oddělí, suší a při 0 °C se přidá 30 ml 25% isopropanolické kyseliny chlorovodíkové. Po 15 h se ve vakuu vodní vývěvy zahustí a povaří se s 500 ml octanu ethylnatého. Po ochlazení se odsaje a pevná látka se suší.

Výtěžek: 5,5 g

T.t. 220 °C (rozkl.)

Analýza

$C_8H_{15}ClN_4O_3S$

	C	H	N	O
Vypočteno	34,0	5,3	19,8	17,0
Nalezeno	33,7	5,4	20,0	16,7

Výchozí sloučenina IX potřebná ve stupni a) se může vyrobit následovně (srovn. Arzneimittelforschung loc. cit.):

V 1 mol ethanolu se rozpustí 1 mol KOH a přidá se 1 mol 2-merkptoethanolu. K tomuto roztoku se během 60 min a za chlazení přikape 1 mol 2,2-dimethyloxiranu. Potom se neutralisuje, odfiltruje, zahustí a ve vakuu destiluje. Získá se (2-hydroxy-2-methylpropyl)-(2-hydroxyethyl)-sulfid o teplotě varu 93 °C při $0,199 \cdot 10^2$ Pa.

K získanému sulfidu se přidá 0,5 % hmot. kyseliny fosforečné a potom se sulfid přikapáním 30 hmot.% H_2O_2 oxiduje na (2-hydroxy-2-methylpropyl)-(2-hydroxyethyl)-sulfon. Po zahuštění se tento sulfon získá jako nedestilovatelný olej.

Směs 32 g (2-hydroxy-2-methylpropyl)-(2-hydroxyethyl)-sulfo-
nu a 5 g $KHSO_4$ se zahřeje na 120 °C, po ukončení cyklisace se ochladí, odfiltruje, neutralisuje se potaší, opět se odfiltruje, zahustí a ve vakuu při $0,532 \cdot 10^2$ Pa se destiluje. Sloučenina 2,2-dimethyl-1,4-oxathian-4,4-dioxid má při tomto tlaku teplotu varu 100 až 102 °C.

T.t. : 83 °C

Příklad 2

N-Ethoxykarbonyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydro-thiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnonimin

K roztoku 1,5 g hydrochloridu 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydro-thiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnoniminu (příklad 1) ve 20 ml vody, ochlazenému na 0 až 5 °C se přidá 1,11 g NaHCO₃ a roztok 0,65 g ethylesteru kyseliny chloromravenčí ve 20 ml methylenchloridu a při teplotě stoupající až na teplotu místnosti se míchá až skončí vývin plynu. Organická fáze se oddělí, suší a ve vakuu vodní vývěvy se zahustí, zbytek se překrystaluje z octanu ethyl-natého.

Výtěžek: 0,82 g

T.t. 188 až 190 °C

Analýsa

C₁₁H₁₈N₄O₅S

	C	H	N	O
Vypočteno	41,5	5,7	17,6	25,2
Nalezeno	41,5	5,6	17,8	24,9

Příklad 3

N-p-Anisoyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydro-thiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnonimin

Získá se analogicky příkladu 2 s p-anisoylchloridem místo ethylesterem kyseliny chloromravenčí.

T.t.: 178 až 180 °C

Analýsa

C₁₆H₂₀N₄O₅S

	C	H	N	O
Vypočteno	50,5	5,3	14,7	21,1
Nalezeno	50,2	5,4	15,0	20,8

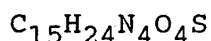
Příklad 4

N-Cyklohexylkarbonyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnonimin

Získá se analogicky příkladu 2 s chloridem kyseliny cyklohexankarboxylové místo ethylesteru kyseliny chloromravenčí.

T.t.: 150 až 151 °C

Analýsa



	C	H	N	O
Vypočteno	50,6	6,7	15,7	18,0
Nalezeno	50,5	6,5	15,8	18,0

Příklad 5

Hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnomininu

a) 2,2-Dimethylaziridin

Ve 200 ml vody se rozpustí 100 g 2-amino-2-methyl-propan-1-olu. Potom se za míchání přikape studený roztok 110 g koncentrované kyseliny sírové ve 200 ml vody a potom se voda při normálním tlaku oddestiluje, až se dosáhne vnitřní teplota 115 °C. Potom se destiluje při vakuu vodní vývěvy až do teploty lázně 180 °C a obsah baňky se za těchto podmínek udržuje tak dlouho, až ztuhne. Potom se při vakuu vodní vývěvy a 180 °C ještě 1 hodinu dále zahřívá.

K produktu se přidá roztok 100 g NaOH ve 200 ml vody, rozmělní se a nechá stát přes noc. Ze suspence se za normálního tlaku oddestiluje voda. Ke zbytku se za míchání přidá 50 g KOH a míchá se 3 hodiny. Nechá se stát, potom se oddělí vrchní vrstva, přidá se 20 g KOH a nechá se stát přes noc. Olej se odlije, přidá se 10 g KOH a za normálního tlaku se destiluje.

Výtěžek: 60,3 g

b) (2-Hydroxy-ethyl)-(2-amino-2-methyl-propyl)-sulfid

V 90 ml dimethoxyethanu se rozpustí 234 g 2-merkpto-ethanolu. K tomuto roztoku se přikape 63,3 g 2,2-dimethyl-aziridinu a 4 hodiny se míchá při 70 °C, zahustí se a při vakuu vodní vývěvy se destiluje.

T.v.: 141 až 142 °C (při $20 \cdot 10^2$ Pa)

T.t.: 49 až 51 °C

c) 3,3-Dimethyltetrahydro-1,4-thiazin

K roztoku 14,9 g (2-hydroxyethyl)-(2-amino-2-methyl-propyl)-sulfidu (stupeň b)) ve 100 ml dimethoxyethanu se za míchání uvádí chlorovodík až do nasycení a potom se přikape 17,9 g thionylchloridu a potom se dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se 1 hodinu zahřívá pod zpětným chladičem. Roztok se potom zahustí ve vakuu vodní vývěvy. Vykřystaluje hydrochlorid (2-chloro-ethyl)-(2-amino-2-methyl-propyl)-sulfidu.

Získaný hydrochlorid se rozpustí ve vodě, slabě se zalkalísuje potaší, vyjme se do 100 ml toluenu a vodná fáze opět vytřepe 2 x 30 ml toluenu. Organické fáze se spojí, suší potaší, zahustí a destilují se ve vakuu vodní vývěvy.

Výtěžek: 8,1 g

T.t.: 73 až 75 °C (při 20 . 10² Pa)

d) 4-Nitroso-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin

Ke směsi 15,7 g 3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazinu (stupeň c) a 60 ml ledové vody se za chlazení přidá 12 ml 10 N HCl. Potom se při 4 až 6 °C přikape roztok 12,4 g dusitanu sodného ve 40 ml vody. Míchá se 4 hodiny při teplotě místnosti, zalkalисуje se potaší a vytřepe se s octanem ethylnatým. Organická fáze se suší a zahustí ve vakuu vodní vývěvy.

Výtěžek: 17,5 g

T.t.: žlutý olej

e) Hydrochlorid 4-amino-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazinu

K roztoku 17,2 g 4-nitroso-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazinu (stupeň d) ve 150 ml tetrahydrofuranu se při 60 až 65 °C po částech přidá 4,4 g lithiualuminiumhydridu a potom se 2 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem. Suspence se ochladí a přikape se roztok 5 ml vody v 50 ml tetrahydrofuranu. Po 20 minutách se přikape 10 ml 27 % hmot. louhu sodného a nechá se několik hodin stát. Potom se odfiltruje a v ledem chlazeném filtrátu vypadne hydrochlorid.

Výtěžek: 12,2 g

f) 4-(2-Kyanoethyl-amino)-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin

K roztoku 12,1 g hydrochloridu 4-amino-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazinu (stupeň e) ochlazenému na -3 až -5 °C se přikape roztok 6,1 g KCN ve 30 ml vody. Potom se kyselinou chlorovodíkovou upraví hodnota pH roztoku na 7,2 a potom se přidá 16,3 g 39 hmot. % vodného formaldehydu, přičemž se hodnota pH udržuje na 6 až 7. Při teplotě stoupající na teplotu místnosti se míchá přes noc. Suspence se vytřepe s octanem ethylnatým, organická fáze se suší a zahustí.

Výtěžek: 9,4 g

T.t.: olej

g) Hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnoniminu

9,4 g 4-(2-Kyanoethyl-amino)-3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazinu (stupeň f), 40 ml octanu ethylnatého, 40 g ledové vody a 5 ml 10 N kyseliny chlorovodíkové se ochladí na -5 °C. Do této směsi se vnese 5,3 g dusitanu sodného a potom se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Organická fáze se oddělí, suší, odfiltruje se a za chlazení se přikape 20 ml nasyceného roztoku HCl v isopropanolu. Míchá se přes noc při teplotě místnosti. Sraženina se oddělí a překrystaluje z isopropanolu.

Výtěžek: 5,9 g

T.t.: 172 °C (rozklad)

Příklad 6

N-p-Anisoyl-3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnonimin

2 g Hydrochloridu 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnoniminu se rozpustí ve 20 ml ledové vody a přidá se 1,7 g NaHCO₃. Potom se přikape 1,7 g p-anisoylchloridu rozpuštěného ve 20 ml octanu ethylnatého. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se fáze dělí, vodná fáze se vytřepe s octanem ethylnatým, organická fáze se spojí, suší a zahustí. Získaný krystalický produkt se překrystaluje z isopropanolu.

Výtěžek: 1,9 g

T.t.: 131 až 133 °C.

Příklad 7

N-Ethoxykarbonyl-3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnonimin

Sloučenina se získá analogicky příkladu 6 s ethylesterem kyseliny chloromravenčí (1 g) místo p-anisoylchloridu a rozmícháním s petroletherem se čistí.

Výtěžek: 1,8 g

T.t.: 110 až 112 °C

Příklad 8

N-Methoxykarbonyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxo-4-yl)-sydnonimin

Sloučenina se získá analogicky příkladu 7 s methylesterem kyseliny chloromravenčí (0,6 g) místo s ethylesterem a překrystalováním z octanu ethylnatého.

Výtěžek: 2,0 g

T.t.: 233 až 235 °C (rozkl.)

Příklad 9

Hydrochlorid N-butoxykarbonyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxo-4-yl)-sydnoniminu

Sloučenina se získá analogicky příkladu 7 s butylesterem kyseliny chloromravenčí (0,8 g) místo s ethylesterem a z octanu ethylnatého s isopropanolickou kyselinou chlorovodíkovou vypadne jako hydrochlorid.

Výtěžek: 1,3 g

T.t.: 153 až 154 °C (rozkl.)

Příklad 10

Hydrochlorid N-Butoxyacetyl-3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydro-thiazin-1,1-dioxo-4-yl)-sydnoniminu

Sloučenina se získá analogicky příkladu 7 s 0,9 g butoxyacetylchloridu místo s ethylesterem kyseliny chloromravenčí a z octanu vypadne isopropanolickou kyselinou chlorovodíkovou jako hydrochlorid.

Výtěžek: 1,9 g

T.t.: 165 °C (rozkl.)

Příklad 11

Hydrochlorid 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,4-dioxid-yl)-
-sydnoniminu

K roztoku 3 g 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-
-sydnoniminu (vyrobený podle příkladu 5) ve 40 ml octanu se při
teplotě místnosti přidají 3 g 35% roztoku peroxidu vodíku. Teplo-
ta stoupne na 30 až 40 °C. Směs se 2 h míchá a potom se ve vakuu
vodní vývěvy zahustí. Zbytek se rozmíchá v isopropanolu a pře-
krystaluje z methanolu.

Výtěžek: 1,8 g

T.t.: 219 °C (rozkl.)

V následujících příkladech A až H se popisují farmaceutické
přípravky

Příklad A

Měkké želatinové kapsle obsahující 5 mg účinné látky pro kapsli

pro kapsli

Účinná látka	5 mg
Frakcionovaná směs triglyceridů	
z kokosového tuku	150 mg
Obsah kapsle	155 mg

Příklad B

Injekční roztok obsahující 1 mg účinné látky pro ml:

pro ml

Účinná látka	1,0 mg
Polyethylenglykol 400	0,3 ml
Chlorid sodný	2,7 mg
Voda pro účely injekcí	ad 1 ml

Příklad C

Emulse obsahující 3 mg účinné látky pro 5 ml

pro 100 ml emulse

Účinná látka	0,06 g
Neutrální olej	q.s.
Natriumkarboxymethylcelulosa	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Čistý glycerin	0,2 až 2,0 g
Chuťové látky	q.s.
Voda (odsolená nebo destilovaná) ad	100 ml

Příklad D

Rektální forma léčiv obsahující 4 mg účinné látky pro čípek

pro čípek

Účinná látka		4 mg
Základní hmota čípku	ad	2 g

Příklad E

Tablety obsahující 2 mg účinné látky pro tabletu

pro tabletu

Účinná látka	2 mg
Laktosa	60 mg
Kukuřičný škrob	30 mg
Rozpustný škrob	4 mg
Stearat hořečnatý	4 mg
	100 mg

Příklad F

Dražé obsahující 1 mg účinné látky pro dražé

pro dražé

Účinná látka	1 mg
Kukuřičný škrob	100 mg
Laktosa	60 mg
Sek. fosforečnan vápenatý	30 mg
Rozpustný škrob	3 mg
Stearat hořečnatý	2 mg
Koloidní kyselina křemičitá	4 mg
	200 mg

Příklad G

Pro výrobu obsahu tvrdých želatinových kapslí se hodí následující receptury

a) Účinná látka	10 mg
Kukuřičný škrob	190 mg
	200 mg
b) Účinná látka	40 mg
Mléčný cukr	80 mg
Kukuřičný škrob	80 mg
	200 mg

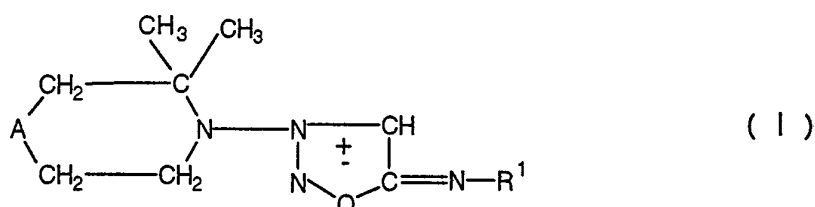
Příklad H

Kapky se mohou vyrábět podle následující receptury
(20 mg účinné látky v 1 ml = 20 kapek):

Účinná látka	2,00 g
Methylester kyseliny benzoové	0,07 g
Ethylester kyseliny benzoové	0,03 g
Ethanol 96%	4 ml
Odmíneralisovaná voda ad	100 ml.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované 3-aminosydnoniminy obecného vzorce I



ve kterém

A značí zbytek -S- nebo -SO₂-,

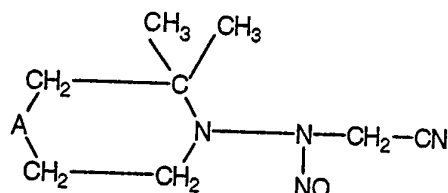
R¹ značí zbytek -CO-R² nebo vodík, přičemž

R² značí (C₁ až C₄)alkyl, (C₁ až C₄)alkoxy-(C₁ až C₄)-alkyl, (C₁ až C₄)alkoxy, (C₅ až C₇)cyklo-alkyl, fenylovou skupinu, monosubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu 1 až 3 atomy halogenu a/nebo 1 až 3 alkylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy a/nebo 1 až 3 alkoxylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

2. Substituované 3-aminosydnoniminy podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R¹ je skupina -CO-R², kde R² značí (C₁ až C₄)alkyl, (C₁ až C₄)alkoxyl, fenyl, nebo fenyl monosubstituovaný chlorem, methylovou nebo methoxylovou skupinou.

3. Farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami substituovaných 3-aminosydnoniminů vzorce I podle nároku 1, obzvláště hydrochlorid sloučeniny 3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnoniminu.
4. Substituovaný 3-aminosydnonimin vzorce I podle nároku 1, kterým je N-p-anisoyl-3-(3,3-dimethyl-tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)-sydnonimin a jeho farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, zejména hydrochlorid.
5. Farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami substituovaných 3-aminosydnoniminů vzorce I podle nároku 1, obzvláště hydrochlorid sloučeniny 3-(3,3-dimethyl-1,4-tetrahydrothiazin-1,1-dioxid-4-yl)-sydnoniminu.
6. Způsob výroby substituovaných 3-aminosydnoniminů obecného vzorce I podle nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II

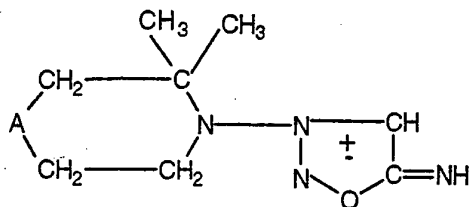


(II)

ve kterém

A značí zbytek -S- nebo -SO₂-,

cyklisuje v rozpouštěcím, dispergačním nebo zředovacím prostředí při teplotě v rozmezí -10 až 40 °C, pomocí cyklisačního činidla, vybraného ze skupiny zahrnující minerální kyseliny a silné organické kyseliny, jako je například kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková nebo kyselina trifluoroctová, výhodně kyselina chlorovodíková, na sloučeninu obecného vzorce Ia

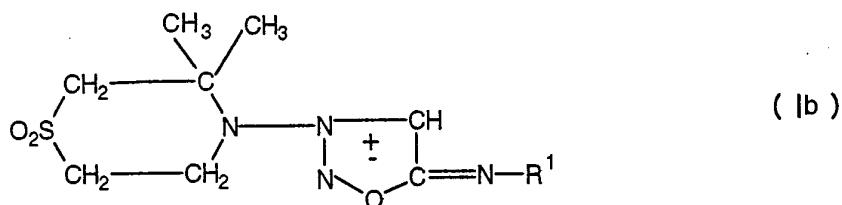


(Ia)

kde A má shora uvedený význam

a získaná sloučenina se isoluje jako adiční sůl s kyselinou, nebo v případě, že se má vyrobit sloučenina vzorce I, kde $R^1 = -COR^2$, se sloučenina Ia nebo její adiční sůl s kyselinou acyluje acylačním činidlem, zavádějícím zbytek $-COR^2$, a takto získaná sloučenina se isoluje nebo se popřípadě převede na farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a tato se isoluje.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se cyklisace provádí v rozpouštěcím, dispergačním nebo zředovacím prostředku, jako je například systém voda/methylalkohol, ethylacetát/methylalkohol nebo ethylacetát/voda, při teplotě v rozmezí -10 až 40 $^{\circ}C$, výhodně 0 až 20 $^{\circ}C$, pomocí cyklisacího prostředku, upravujícího ve vodném roztoku hodnotu pH pod 3, výhodně pomocí kyseliny chlorovodíkové.
8. Způsob výroby substituovaných 3-aminosydnoniminů obecného vzorce Ib

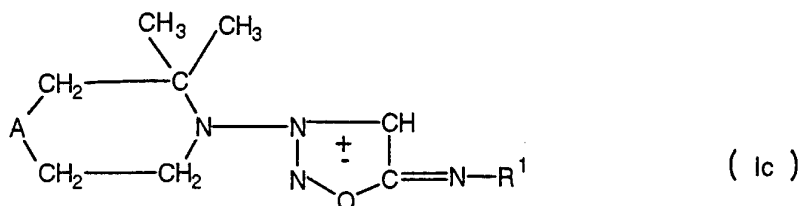


ve kterém

R^1 značí vodík nebo zbytek COR^2 , přičemž

R^2 značí $(C_1$ až $C_4)$ alkyl, $(C_1$ až $C_4)$ alkoxy- $(C_1$ až $C_4)$ -alkyl, $(C_1$ až $C_4)$ alkoxy, $(C_5$ až $C_7)$ cykloalkyl, fenylovou skupinu, monosubstituovanou, disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylovou skupinu 1 až 3 atomy halogenu a/nebo 1 až 3 alkylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy a/nebo 1 až 3 alkoxylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce Ic



ve kterém má R^1 shora uvedený význam a

A' značí zbytek $-S-$ nebo $-SO-$,

nebo její adiční sůl s kyselinou, nechá reagovat se sloučeninami odevzdávajícími kyslík, jako jsou peroxid vodíku, peroxykyseliny, například kyselina permravenčí, peroctová, perbenzová, m-chlorperbenzová a perftalová nebo diacylperoxydy, nebo směsi uvedených látek, a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou a izoluje se, nebo v případě, že se získá sloučenina vzorce I, kde

$A = -SO_2-$ a $R^1 = H$ a má být vyrobena sloučenina vzorce I, kde $A = -SO_2-$ a $R^1 = -COR^2$, acyluje se získaná sloučenina nebo její adiční sůl s kyselinou acylačním prostředkem, zavádějícím zbytek $-COR^2$, a takto získaná sloučenina se izoluje, nebo se popřípadě převede na farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a tato se izoluje.

9. Substituované 3-aminosydnoniminy obecného vzorce I a jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami podle jednoho nebo několika nároků 1 až 5, pro použití jako farmakologicky účinné látky pro léčení a profylaxi kardiovaskulárních onemocnění nebo jako farmaceuticky účinné látky pro výrobu farmaceutických přípravků.

10. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden substituovaný 3-aminosydnonimin vzorce I podle nároků 1 až 5 nebo její adiční sůl s kyselinou, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.

Konec dokumentu.
