



- C (45) Patentti myönnetty
Patent nro 11 07 88
(51) Kvik./Int.Cl.⁴ C 07 D 417/04, 403/04

SUOMI-FINLAND

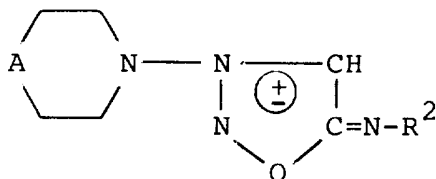
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- | | |
|--|----------|
| (21) Patentihakemus – Patentansökning | 802297 |
| (22) Hakemispäivä – Ansökningsdag | 21.07.80 |
| (23) Alkuperä – Giltighetsdag | 21.07.80 |
| (41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig | 29.01.81 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. –
Ansökan utlagd och utskriften publicerad | 31.03.88 |
| (86) Kv. hakemus – Int. ansökan | |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet | 28.07.79 |
| Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2930736.6 | |

- (71) Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, Frankfurt am Main, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Karl Schönafinger, Frankfurt/Main, Rudi Beyerle, Frankfurt/Main, Rolf-Eberhard Nitz, Frankfurt/Main, Piero A. Martorana, Bad Homburg, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE), Volker Fiedler, Detroit, Michigan, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten substituoitujen 3-aminosydnoni-imiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av som läkemedel användbara substituerade 3-aminosydnoniminer

Keksintö koskee menetelmää lääkeaineina käyttökelpoisten substituoitujen 3-aminosydnoni-imiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^2 on vety, $-NO$ tai $-COR^3$ tai $-SO_2R^4$ -ryhmä, R^3 on vety, mahdollisesti C_{1-4} -alkoksi-, fenoksi- tai fenyyli-ryhmällä substituoitu C_{1-5} -alkyyli, sykloheksyyli, mahdollisesti metyyli-ryhmällä monosubstitutoitu, halogeenilla mono- tai disubstituoitu tai metoksiryhmällä trisubstituoitu fenyyli, fenoksi, C_{1-2} -alkoksi, etoksikarbonyyli, pyridyyli, styryyli, A on ryhmä $>S(O)_m$, jolloin m on 0, 1 tai 2, tai ryhmä $>N-SO_2R^5$, R^4 on metyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli, R^5 on metyyli, metyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli tai dimetyyliamino.

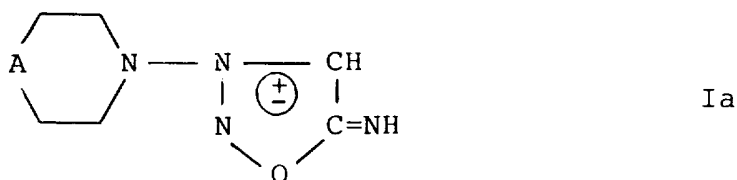
75566

R^2 on edullisesti vety, erityisesti, jos A on $>SO_2$, ja R^3 on edullisesti C_{1-2} -alkoksi tai etoksikarbonyyli.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten substituoitujen 3-aminosydnoni-imiinien valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava



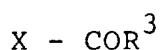
syklisoidaan kaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, joka voi myös esiintyä happoadditiosuolana



ja näin saatu yhdiste Ia tai sen happoadditiosuola mahdollisesti asyloidaan asylointiaineilla, jotka liittävät tähteen $-COR^3$ tai $-SO_2R^4$, tai nitrosoidaan, ja näin saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti happoadditiosuolaksi.

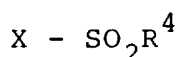
Kaavan II mukaisten yhdisteiden syklisointi kaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan sopivassa epäorgaanisessa tai orgaanisessa liuottimessa, esim. vedessä tai 1 - 4 C-atomia sisältävässä alkoholissa, karboksyylihappoalkyylietterissä tai tällaisten liuottimien seoksessa, kuten esim. vesi-metanolissa tai edullisesti etikkahappoetyyliesteri-metanolissa lisäten syklisointiainetta, tavallisesti lämpötilassa $0 - 40^{\circ}C$, edullisesti $0 - 20^{\circ}C$. Syklisointiaineiksi sopivat sellaiset aineet, joiden pH-arvo vesipitoisessa liuoksessa on alle 3, siis esim. mineraalihapot, kuten suola-, rikki-, typpi- tai fosforihappo, mutta myös vahvat orgaaniset hapot, kuten trifluorietikkahappo. Syklisoimalla saadaan kaavan Ia mukaisen yhdisteen vastaava happoadditiosuola.

Kaavan Ia mukaiset yhdisteet ovat kaavan I mukaisia yhdisteitä siinä tapauksessa, että kaavassa I R^2 on vety. R^2 merkitsevän $-NO$ -ryhmän liittämiseksi nitrosoidaan yhdiste Ia sinänsä tunnetulla tavalla ja R^2 merkitsevien $-COR^3$ - tai $-SO_2R^4$ -ryhmien liittämiseksi asyloidaan sopivalla, kaavojen III tai IV mukaisella asylointiaineella



75566

III



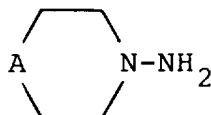
IV

jolloin X on esim. halogeeni, erityisesti kloori, $-\text{OCOR}^3$, O-aryyli, erityisesti tolyylioksi, nitrofenyylioksi tai dinitrofenyylioksi. Nitrosoiminen suoritetaan tunnetulla tavalla sopivassa liuottimessa, edullisesti vedessä, $0 - 10^\circ\text{C}$:n lämpötilassa. Typpi-hapoketta saadaan tällöin normaalisti alkalimetallinitriitistä ja suolahaposta. On tarkoituksenmukaista säätää kaavan Ia mukaisen yhdisteen vesipitoisen liuoksen pH suolahapolla arvoon 1 - 3 ja lisätä pisaroittain alkalimetallinitriitti vesipitoisen liuoksen muodossa sekoitettuun ja jäädytettyyn yhdisteen liuokseen. Asylointiaineella III tai IV tapahtuva asylointi suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten esim. vedessä, tai poolisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai pyridiinissä, tai ylimäärässä asylointiainetta, mahdollisesti happoa sitovan aineen, kuten esim. pyridiinin tai natriumbikarbonaatin läsnäollessa sekoittaen ja lämpötilan ollessa 0°C :n ja liuottimen tai asylointiaineen kiehumispisteen välillä, edullisesti $0 - 20^\circ\text{C}$:ssa.

Kaavan I mukaiset substituoidut 3-aminosydnoni-imiinit muodostavat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa happo-additiosuoloja. Tällaisia happoja ovat esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, fosfori-, rikki-, oksaali-, maito-, viini-, etikka-, salisyyli-, bentsoe-, sitruuna-, askorbiini-, adipiini- tai naptaliinidisulfonihappo. Usein kaavan I mukaisten yhdisteiden happo-additiosuolat, erityisesti hydrokloridit, muodostuvat suoraan kaavan I mukaisten yhdisteiden synteesissä.

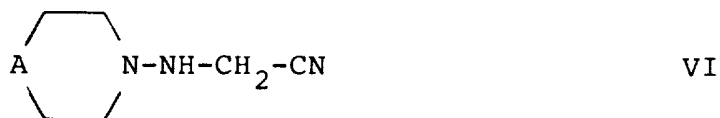
Happoadditiosuoloista voidaan saada kaavan I mukaisia vapaita yhdisteitä haluttaessa tunnetulla tavalla, liuottamalla tai suspendoimalla suola veteen ja saattamalla liuos alkaliseksi, esim. natronlipeällä, ja lopuksi eristämällä tuote. Farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja pidetään edullisina.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa Strec-ker'in aminonitriilisynteesin mukaan yhdisteistä, joilla on kaava



V

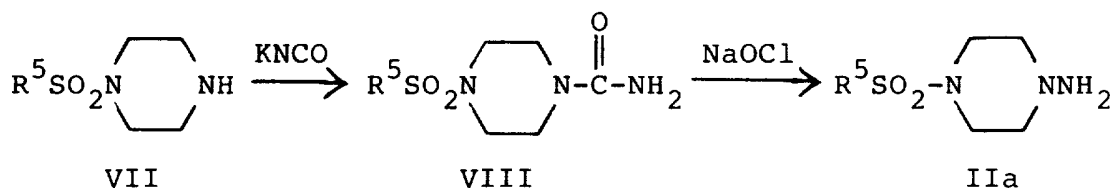
antamalla tämän reagoida formaldehydin ja sinihapon kanssa sopivassa liuottimessa, esim. vedessä, jolloin ensiksi muodostuu yhdiste, jolla on kaava



ja joka muutetaan nitrosoimalla kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi. Nitrosointi suoritetaan tunnetulla tavalla sopivassa liuottimessa, edullisesti vedessä, 0 - 10°C:n lämpötilassa. Typpihapoketta saadaan tällöin normaalisti alkalimetallinitriitistä ja suolahaposta. On tarkoituksenmukaista säätää kaavan VI mukaisen yhdisteen vesipitoisen liuoksen pH suolahapolla arvoon 1 - 3 ja lisätä pisaroittain alkalimetallinitriitti vesipitoisen liuoksen muodossa sekoitettuun ja jäähdytettyyn yhdisteen liuokseen.

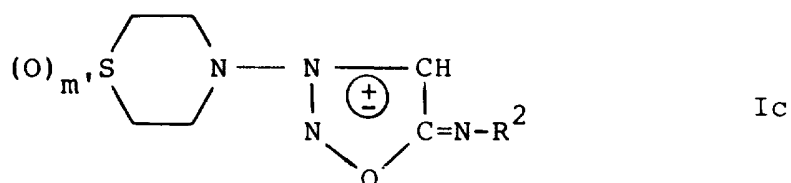
Saadulle kaavan II mukaisen yhdisteen liuokselle voidaan suorittaa suoraan sykloisointireaktio. Normaalisti on kuitenkin tarkoituksenmukaista liuottaa nitrosoyhdiste II ensin sopivaan orgaaniseen liuottimeen ja suorittaa sykloisointi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi siinä mahdollisesti sen jälkeen, kun on lisätty jotakin muuta liuotinta.

Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja tai ne voidaan syntetisoida esimerkeissä 1-amino-4-metyylisulfonyyli-piperatsiinin valmistuksen yhteydessä kuvatun menetelmän mukaisesti, jossa piperatsiinin VII annetaan reagoida ensin kaliumsyanaatin kanssa

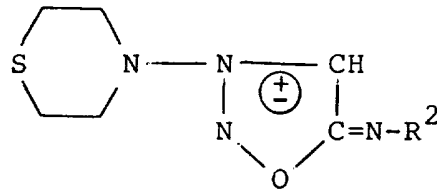


virtsa-aineeksi VIII ja tämän annetaan reagoida Hoffman'in hajoituksen mukaisesti yhdisteeksi IIa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on kaava Ic



jolloin m' on 1 tai 2, voidaan valmistaa myös hapettamalla keksinnön mukaiset kaavan Id mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuolat



Id

Tämä hapetus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti vetyperoksidilla sopivassa liuottimessa, esim. jääetikassa, huoneen lämpötilassa tai lievästi korotetussa lämpötilassa (noin 50 - 60°C:ssa).

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Erityisen selvä on niiden vaikutus sydän-verenkierto-systeemiin. Verrattuna kaupan olevaan, rakenteeltaan vastaavaan yhdisteeseen, molsidomiiniin, tai vastaavasti vaikuttavaan, kaupan olevaan yhdisteeseen, isosorbididinitraattiin, niillä on joidenkin ominaisuuksien kohdalla voimakkaampi vaikutus ja/tai ne vaikuttavat pitemmän ajanjakson ajan. Ne alentavat esimerkiksi verenpainetta samoin kuin keuhkovaltimopainetta ja vasemman kammion diastolista loppupainetta ja ne vaikuttavat näin osaltaan sydämen toiminnan rasitukseen angiinan vastaisen vaikutuksen merkityksessä aiheuttamatta tällöin kuitenkaan reflektorista sydämen tiheälyöntisyyttä (takykardiaa).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden angiinan vastainen vaikutus voidaan mitata seuraavan menetelmän mukaisesti:

Tutkimukset suoritettiin kumpaakin sukupuolta olevilla sekarotuisilla koirilla pentobarbitaalinarkoosissa (30 - 40 mg/kg laskimonsisäisesti) tai uretaani-kloraloosi-narkoosissa (3 ml/kg uretaanikloraloosi-seosta laskimonsisäisesti = 20 mg/kg kloraloosia ja 250 mg/kg uretaania). Eläinten hengitys tapahtui Bird-Mark-7-hengityskojeen avulla. Loppu-uloshengityksen hiilidioksidipitoisuus oli (Uras'illa mitattuna) 4,5 - 5 tilavuus-%. Koko kokeen ajan saivat pentobarbitaalinarkoosissa olevat eläimet kestoinfuusiona pentobarbitaalia laskimonsisäisesti 4 mg/kg/6 ml/tunnissa, jotta anestesian syvyys olisi vakio; uretaani-kloraloosi-narkoosissa olevat eläimet eivät saaneet kestoinfuusiota. Infuusio annettiin käsivarren ulomman iholaskimon kautta. Koe-eläimen prepa-

roinnin jälkeen odotettiin suunnilleen tunnin ajan, kunnes kaikki hemodynaamiset parametrit olivat asettuneet (steady-state). Tämän jälkeen aloitettiin varsinainen koe.

Systolinen ja diastolinen paine mitattiin perifeerisesti reisivaltimosta Statham-painemittarin avulla. Päävaltimon kautta vasempaan kammioon työnnetyn Millar-Tip-katetrin avulla saatiin signaali LVEDP:lle (vasemman kammin diastolinen loppupaine) ja sydämen lyöntitiheys. Toisen, kaulalaskimon kautta työnnetyn Tip-katetrin avulla saatiin määritettyä keukovaltimon keskimääräinen paine.

Tässä tutkimusmenetelmässä kävi ilmi, että esimerkiksi seuraavilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on jo ilmoitetuissa annostuksissa merkittävä aktiviteetti:

A = 3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiinihydrokloridi,

B = N⁶-sykloheksyylikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini,

C = 3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi,

D = N⁶-etoksikarbonyylikarbonyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini,

E = N⁶-bentsoyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini,

F = 3-(4-dimetyyliamino sulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi,

G = N⁶-(4-klooribentsoyyli)-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini,

H = 3-(tiomorfolino)sydnoni-imiinihydrokloridi, ja

I = N⁶-propionyyli-3-(4-dimetyyliamino sulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi.

Aine	Annos mg/kg	LVEDP Δ mmHg	t/min	PAP Δ mmHg	t/min	BDm Δ mmHg	t/min	HF Δ b/min	t/min
Mol	0,05	-3,5	90	-2,1	90	-6	60	+7	90
ISDN	0,05	-2,1	30	-0,7	20	-19	15	± 0	0
A	0,05	-4,9	80	-3,1	40	-61	90	+8,75	70
B	0,05	-2,5	90	-7,5	60	-27,5	60	± 0	0
C	0,05	-2,3	25	-1,2	20	-32	45	+6,7	40
D	0,05	-3	95	-4	95	-20	75	+5	20
E	0,05	-3	>120	-3	>120	-20	>120	± 0	0
F	0,05	-4	40	-3	50	-10	25	+10	10
G	0,05	-6	>90	-2	90	-35	90	+10	90
H	0,05	-5	75	-3,1	70	-31	60	+7,5	40
I	0,05	-3,5	>90	-1,7	60	-26	90	+2,5	30

PAP = keskimääräinen keuhkovaltimopaine

LVEDP = vasemman kammion diastolinen loppupaine

BDm = keskimääräinen perifeerinen verenpaine

HF = sydämen lyöntitiheys

t/min = keskimääräinen vaikutuksen kesto

ISDN = isosorbididinitraatti (vertailuaine)

Mol = molsidomiini (vertailuaine)

Terapiassa tapahtuvaa käyttöä varten uusien yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin tai vapaassa muodossa oleviin uusiin yhdisteisiin sekoitetaan tavanomaisia farmaseuttisia täyte- tai kantaja-aineita, kipsiseos-, hajotus-, siide-, liuku-, paksuntamis- tai laimennusaineita, liuottimia tai liuotinvälittäjiä, tai aineita, joita käytetään kesto-vaikutuksen saavuttamiseksi, ja jotka mahdollistavat enteraalisen tai parenteraalisen käytön.

Farmaseuttisina valmistemuotoina tulevat kysymykseen esim. tabletit, lääkerakeet, pillerit, kapselit, liuokset, suspensiot tai emulsiot, jolloin uusien vaikuttavien aineiden lisäksi voidaan lisätä vielä säilöntä- tai stabilisointiaineita, emulgaattoreita, puskuriaineita ja yhtä tai useampaa muuta terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta. Tällaisia muita terapeuttisesti vaikutta-

via aineita ovat esimerkiksi β -reseptorien salpaajat, kuten esim. propanololi, pindololi ja metoprololi; verisuonien laajentajat (vasodilataattorit), kuten esim. karbokromit; rauhoittavat aineet, kuten esim. barbituurihappojohdannaiset, 1,4-bentsodiatsepiinit ja meprobamaatti; virtsan erityystä edistävät aineet (diureetit), kuten esim. klooritiatsidi; ja sydäntä vahvistavat aineet, kuten esim. digitalisvalmisteet; verenpainetta alentavat aineet, kuten esim. hydralatsiini, dihydralatsiini, pratsosiini ja klonidiini; Rauwolfia-alkaloidit; aineet, jotka alentavat veren rasvahappotasoa, kuten esim. bentsafibraatti ja fenofibraatti; ja aineet, joita käytetään vesisuonitukosten ennaltaehkäisyyn, kuten esim. fenprokumoni.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleensä 0,1 - 50 mg, edullisesti 0,5 - 10 mg vaikuttavaa ainetta annosta kohti.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Prosentit tarkoittavat painoprosentteja, jollei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1

3-tiomorfolinosydnoni-imiinihydrokloridi

17,7 g aminotiomorfoliinia liuotettiin 100 g:aan vettä.

Lisäten pisaroittain konsentroitu suolahappoa saatettiin liuoksen pH arvoon 4. Lopuksi seos jäähdytettiin 0 - 5°C:seen ja siihen lisättiin pisaroittain liuos, jossa oli 7,4 g natriumsyanidia 15 g:ssa vettä.

Sen jälkeen, kun liuokseen oli lisätty 12,4 g 40-%:ista formaliinia, sen annettiin seistä yön yli (pH = 7 - 7,5). Sen jälkeen liuoksen pH saatettiin arvoon 2 konsentroidulla suolahapolla, jäähdytettiin 0°C:seen ja siihen lisättiin pisaroittain hitaasti liuos, jossa oli 10,4 g natriumnitriittiä 30 g:ssa vettä, sekoitettiin edelleen tunnin ajan 0 - 5°C:ssa, uutettiin 2 kertaa kulloinkin 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatilla. Sen jälkeen, kun oli laimennettu tämä liuos 150 ml:lla metanolia, johdettiin vedellä jäähdyttäen 15 g kloorivetyä ja sekoitettiin edelleen tunnin ajan. Sitten kiinteä tuote imusuodatettiin, emäliuos tiivistettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Jp. 181 - 183°C (hajoten). Saanto: 18,5 g (83 % teoreettisesta).

Vastaavasti kuin esimerkissä 1, voidaan 4-aminotetrahydro-1,4-tiatsiinidioksidista, 4-aminotetrahydro-1,4-tiatsiinioksidista, 1-amino-4-metaanisulfonyylipiperatsiinista, 1-amino-4-dimetyyliaminosulfonyylipiperatsiinista ja 1-amino-4-p-tolueenisulfonyylipiperatsiinista lähtien syntetisoida seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 206 - 208°C (haj.),

3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1-oksidisi)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 200 - 201°C (haj.),

3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 226°C (haj.),

3-(4-(p-tolueenisulfonyyli)piperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 212°C (haj.), ja

3-(4-(dimetyyliaminosulfonyyli)piperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 193 - 194°C (haj.).

Lähtöaineena käytettävä 1-amino-4-metaanisulfonyylipiperatsiini voidaan syntetisoida seuraavasti:

10 g metaanisulfonyylipiperatsiinia liuotetaan 50 ml:aan vettä, liuokseen lisätään 6,2 ml konsentroitua suolahappoa ja sen jälkeen siihen lisätään pisaroittain liuos, jossa on 5,4 g kaliumsyanaattia 20 ml:ssa vettä ja sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostuva sakka imusuodatetaan ja kuivataan. Saanto: 11 g; jp. 254°C.

10 g kuivattua sakkaa ja 4 g natronlipeää jäähdytetään 80 ml:ssa vettä 0°C:seen ja tähän lisätään 0,052 mol 0°C:seen esijäähdytettyä natriumhypokloriittia. Sitten seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes ei enää voida todeta hypokloriittia. Näin saatua vesipitoista 1-aminometaanisulfonyylipiperatsiiniliuosta voidaan käyttää suoraan seuraavaan reaktioon.

Vastaavasti voidaan valmistaa myös muita piperatsiinisarjan lähtöaineita.

Esimerkki 2

3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1-oksidisi)sydnoni-imiinihydrokloridi

17,5 g 3-tiomorfolinosydnoni-imiinihydrokloridia liuotettiin 100 ml:aan jääetikkaa. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 9,0 g vesipitoista 30-%:ista vetyperoksidiliuosta ja sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuos haihdutettiin sen jälkeen

vakuumissa ja tuote kiteytettiin uudelleen etanolista, jp. 200 - 201°C (haj.). Saanto: 15,3 g (86 % teoreettisesta).

Vastaavasti kuin esimerkissä 2, voidaan syntetisoida käyttämällä suurempaa ylimäärää 30-%:ista vetyperoksidia ja ankarampia reaktio-olosuhteita 3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiinihydrokloridi.

Esimerkki 3

N⁶-asetyyli-3-tiomorfolinosydnoni-imiinihydrokloridi

6,0 g 3-tiomorfolinosydnoni-imiinihydrokloridia lietetettiin 50 ml:aan asetanhidridiä, ja 10 ml:an vedetöntä pyridiiniä lisäämisen jälkeen sekoitettiin yön yli. Värittömät kiteet imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jp. 197°C (haj.). Saanto: 6,3 g (89 % teoreettisesta).

Vastaavasti kuin esimerkissä 3, voidaan valmistaa seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

N⁶-asetyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 212 - 214°C (haj.),

N⁶-metoksiasetyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 188 - 192°C (haj.),

N⁶-asetyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 185°C (haj.),

N⁶-asetyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 176 - 177°C (haj.),

N⁶-asetyyli-3-(4-metaanisulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 204°C (haj.),

N⁶-asetyyli-3-(4-metaanisulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 236°C (haj.),

N⁶-propionyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridi, jp. 179°C (haj.), ja

N⁶-formyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 213°C (haj.).

Esimerkki 4

N⁶-pivaloyyli-3-(4-metaanisulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini

28,3 g 3-(4-metaanisulfonylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridia liuotettiin 200 ml:aan vettä, liuos jäädytettiin 0°C:seen ja siihen lisättiin sekoittaen 28 g natriumbikarbonaattia. Sitten lisättiin 24 g pivaloyylikloridia, ja liuosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Kiinteä yhdiste imusu-

datettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jp. 94 - 95°C.
Saanto: 25,8 g (78 % teoreettisesta).

Liuottamalla metanoliin ja lisäämällä metanolipitoista suolahappoa, voidaan tämä yhdiste muuttaa hydrokloridiksi, jonka jp. on 178°C (haj.).

Esimerkki 5

N⁶-bentsoyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnoni-imiini

5,6 g 3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiinihydrokloridia ja 2,8 g bentsoyylikloridia sekoitettiin 50 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä 1 päivän ajan huoneen lämpötilassa. Hieno, kiteinen sakka imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jp. 225°C (haj.). Saanto: 6,0 g (85 % teoreettisesta).

Esimerkkien 4 ja 5 mukaisesti voidaan valmistaa seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

N⁶-etoksikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)-sydnoni-imiini, jp. 208 - 210°C (haj.),

N⁶-sykloheksyylikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 160 - 163°C,

N⁶-etoksikarbonyyli-3-tiomorfolinosydnoni-imiini, jp. 166 - 168°C,

N⁶-etoksikarbonyyli-3-tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1-oksidi)sydnoni-imiini, jp. 135°C,

N⁶-(p-klooribentsoyyli)-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 248 - 249°C (haj.),

N⁶-fenoksikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 213 - 215°C (haj.),

N⁶-sinnamoyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 190 - 192°C,

N⁶-bentsoyyli-3-tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 245 - 247°C (haj.),

N⁶-etoksikarbonyyli-3-(4-(p-tolueenisulfonyyli)piperatsin-1-yyli)-sydnoni-imiini, jp. 190 - 192°C,

N⁶-sykloheksyylikarbonyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 171 - 172°C (haj.),

N⁶-fenoksiasetyyli-3-(4-(p-tolueenisulfonyyli)piperatsin-1-yyli)-sydnoni-imiini, jp. 150°C (haj.),

N⁶-pivaloyyli-3-tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 183°C (haj.),

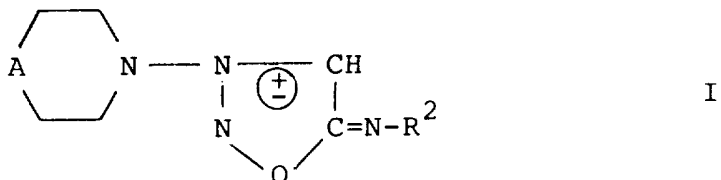
N^6 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 188°C,
 N^6 -etoksikarbonyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 194°C (haj.),
 N^6 -etoksikarbonyylikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 179 - 181°C,
 N^6 -neopentyylikarbonyyli-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 168 - 171°C,
 N^6 -etoksikarbonyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 167 - 168°C,
 N^6 -nikotinoyyli-3-(4-metaaninisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 206 - 207°C,
 N^6 -nikotinoyyli-3-(tetrahydro-4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 235°C (haj.),
 N^6 -(2,4-diklooribentsoyyli)-3-(4-dimetyyliaminosulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 194 - 196°C,
 N^6 -etoksikarbonyylikarbonyyli-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 182°C (haj.),
 N^6 -bentsoyyli-3-(4-dimetyyliaminosulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 205 - 205°C,
 N^6 -fenyyliasetyyli-3-[4-(p-tolueenisulfonyyli)piperatsin-1-yyli]-sydnoni-imiini, jp. 160°C,
 N^6 -butoksiasetyyli-3-[4-(p-tolueenisulfonyyli)piperatsin-1-yyli]-sydnoni-imiini, jp. 119 - 121°C,
 N^6 -(p-tolueenisulfonyyli)-3-(4-metaanisulfonyylipiperatsin-1-yyli)sydnoni-imiini, jp. 250°C (haj.), ja
 N^6 -(p-tolueenisulfonyyli)-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini, jp. 167 - 169°C.

Esimerkki 6

N^6 -nitroso-3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiini

5,1 g 3-(tetrahydro-1,4-tiatsin-4-yyli-1,1-dioksidi)sydnoni-imiinihydrokloridia liuotettiin 30 ml:aan vettä. Liuos jäähdytettiin 0 - 5°C:seen ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroitain liuos, jossa oli 1,4 g natriumnitriittiä 15 ml:ssa vettä. Sekoitettiin edelleen tunnin ajan 5°C:ssa ja imusuodatettiin, jp. 128 - 130°C (haj.). Saanto: 3,9 g (78 % teoreettisesta).

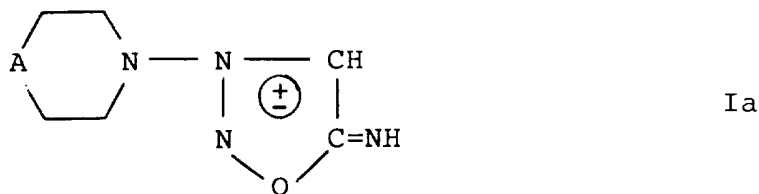
Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten substituoitujen 3-aminosydnoni-imiinien, joilla on kaava



ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^2 on vety, $-NO$ tai $-COR^3$ tai $-SO_2R^4$ -ryhmä, R^3 on vety, mahdollisesti C_{1-4} -alkoksi-, fenoksi- tai fenyyli-ryhmällä substituoitu C_{1-5} -alkyyli, sykloheksyyli, mahdollisesti metyyli-ryhmällä monosubstituoitu, halogeenilla mono- tai disubstituoitu tai metoksiryhmällä trisubstituoitu fenyyli, fenoksi, C_{1-2} -alkoksi, etoksikarbonyyli, pyridyyli, styryyli, A on ryhmä $>S(O)_m$, jolloin m on 0, 1 tai 2, tai ryhmä $>N-SO_2R^5$, R^4 on metyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli, R^5 on metyyli, metyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli tai dimetyyli-amino, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

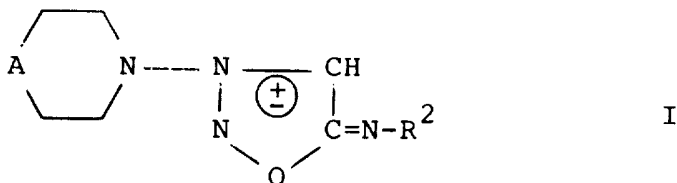


syklisoidaan kaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, joka voi myös esiintyä happoadditiosuolana



ja näin saatu yhdiste Ia tai sen happoadditiosuola mahdollisesti asyloidaan asylointiaineilla, jotka liittävät tähteen $-COR^3$ tai $-SO_2R^4$, tai nitrosoidaan, ja näin saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti happoadditiosuolaksi.

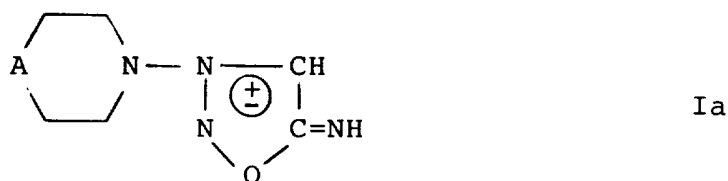
Förfarande för framställning av som läkemedel användbara substituerade 3-aminosydnoniminer med formeln



och deras farmakologiska godtagbara syraadditionssalter, i vilken formel R^2 är väte, $-NO$ eller en $-COR^3$ eller $-SO_2R^4$ -grupp, R^3 är väte, en C_{1-5} -alkyl, som eventuellt är substituerad med en C_{1-4} -alkoxi-, en fenoxi- eller en fenylgrupp, cyklohexyl, en fenyl, som eventuellt är monosubstituerad med en metylgrupp, mono- eller disubstituerad med halogen eller trisubstituerad med metoxigrupper, fenoxi, en C_{1-2} -alkoxi, etoxikarbonyl, pyridyl, styryl, A är en grupp $>S(O)_m$, varvid m är 0, 1 eller 2, eller en grupp $>N-SO_2R^5$, R^4 är fenyl substituerad med en metylgrupp, R^5 är metyl, fenyl substituerad med en metylgrupp eller dimetylamino, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



cykliseras till en förening med formeln Ia, vilken även kan föreligga i form av ett syraadditionssalt



och den sålunda erhållna föreningen Ia eller dess syraadditionssalt eventuellt acyleras med acyleringsmedel, vilka inför resten $-COR^3$ eller $-SO_2R^4$, eller nitroseras, och den sålunda erhållna föreningen överförs eventuellt i ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 770 061 (C 07 d 85/50), 1 942 854 (C 07 d 85/06).