

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 960376 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **960376**

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

C07C 317/48 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07C 315/04 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **26.01.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.01.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.07.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

28.01.1995 DE 19502644

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gericke, Rolf, BRD, SAKSA, (DE)
2 •Baumgarth, Manfred, BRD, SAKSA, (DE)
3 •Beier, Norbert, Germany, SAKSA, (DE)
4 •Minck, Klaus-Otto, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

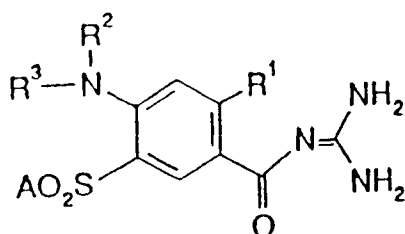
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

4-aminobentsoyylguanidiini johdannaiset

4-aminobenzoylguanidinderivat

4-aminobentsoyyliguanidiini johdannaiset

Tämän keksinnön kohteena ovat orto-substituoidut
4-amino-bentsoyyliguanidiini johdannaiset, joilla on kaa-
va I



I,

jossa R^1 on A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 tai C_2F_5 ,

R^2 ja R^3 ovat kumpikin riippumattomasti H, A, sykloalkyyli,
jossa on 3 - 7 hiiliatomia, Ph tai Het,

R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä myös alkyleenin, jossa on
4 tai 5 hiiliatomia,

Het on mono- tai disyklinen tyydyttynyt, tyydyttymätön tai
aromaattinen heterosyklinen yhdiste, jossa on 1 - 4 typ-
pi-, happi- ja/tai rikkiatomia, jotka ovat liittyneet N:n
tai C:n kautta, jotka voivat olla substituomattomia tai
mono-, di- tai tri-substituoituja ryhmillä Hal, CF_3 , A, OH,
OA, SH, SA, NH_2 , NHA, NA_2 , CN, NO_2 ja/tai karbonyylihappi,
A on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

Hal on F, Cl, Br tai I ja

Ph on substituomaton fenyyli tai fenyyli, joka on mono-,
di- tai trisubstituoitu ryhmillä A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , F,
Cl, Br ja/tai CF_3 ,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

Tämän keksinnön kohteena oli löytää uusia yhdistei-
tä, joilla on arvokkaita ominaisuuksia, erityisesti sel-
laisia yhdisteitä, joita voidaan käyttää lääkkeiden val-
mistamiseksi. On havaittu, että kaavan I yhdisteillä ja
niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla on arvok-
kaita farmakologisia ominaisuuksia samalla kun ne ovat hy-
vin siedettäviä.

Uudet yhdisteet ovat solun Na^+/H^+ antiporterin inhibi-
 biittoreita, ts. aktiivisia yhdisteitä, jotka inhiboivat
 solun Na^+/H^+ vaihtomekanismia (Düsing et al., Med Clin. 87,
 378 - 384 (1992)) ja täten ne ovat hyviä rytmihäiriöitä
 5 vastustavia aineita, jotka sopivat erityisesti rytmihäi-
 riöiden, joita esiintyy hapen puutteen johdosta, hoitoon.

Parhaiten tunnettu vaikuttava yhdiste asyyliguanidiini-
 niryhmästä on amiloridi. Kuitenkin tällä aineella on
 ensisijaisesti verenpainetta alentavaa ja suolan virtsaan
 10 erittymistä edistävää vaikutusta, joka on ei-toivottua
 hoidettaessa sydämen rytmihäiriöitä, kaiken lisäksi rytmihäi-
 riöitä vastustavat ominaisuudet ilmenevät ainoastaan
 hyvin heikosti.

Tämän lisäksi rakenteellisesti samanlaiset yhdis-
 15 teet ovat tunnettuja esimerkiksi julkaisusta EP 0 416 499.

Tämän keksinnön kohteena ovat kaavan I yhdisteet ja
 niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

Tämän hakemuksen uusilla aineilla on hyvä sydäntä
 suojaava vaikutus ja ne ovat täten erityisen sopivia in-
 20 farktin hoidossa, infarktin ennaltaehkäisyssä ja angina
 pectoriksen hoidossa. Lisäksi aineet vastustavat kaiken-
 laisia patologisia hapen puutteesta ja verettömyydestä
 johtuvia vaurioita niin, että häiriöt, jotka ovat aiheutu-
 neet primaarisesti tai sekundaarisesti tällaisesta vau-
 25 riosta, voidaan hoitaa. Vaikuttavat yhdisteet sopivat myös
 hyvin suojaavia sovellutuksia varten.

Johtuen näiden aineiden suojaavista vaikutuksista
 patologisissa hapen puute- ja verettömyystilanteissa, on
 mahdollista edelleen käyttää näitä yhdisteitä kirurgisten
 30 toimenpiteiden yhteydessä elinten suojaamiseksi, jotka ai-
 ka-ajoin eivät saa tarpeeksi täydennystä elinsiirtojen yh-
 teydessä, poistettavien elinten suojaamiseksi, verisuonten
 uudelleenmuokkauksessa tai sydämeen liittyvien toimenpi-
 teiden yhteydessä, hermojärjestelmän verettömyyden yhtey-

dessä, shokkitilojen hoidossa ja itsenäisen korkean verenpaineen ennaltaehkäisyssä.

Lisäksi yhdisteitä voidaan myös käyttää terapeutisina aineina sairauksien hoidossa, jotka johtuvat soluproliferaatiosta, kuten valtimon seinämien kovettumisen, diabeteksen myöhäiskomplikaatioiden, kasvainsairauksien, sidekudossairauksien, erityisesti keuhkojen, maksan ja munuaisten sidekudossairauksien ja myös elinten hypertrophian ja hyperplasian hoidossa. Lisäksi aineet ovat sopivia diagnostisia tarkoituksia varten sairauksien diagnostisoimiseksi, joihin liittyy kasvanutta Na^+/H^+ -antiporteriaktiivisuutta, esimerkiksi erytrosyyteissä, trombosyyteissä tai leukosyyteissä.

Yhdisteiden vaikutukset voidaan vahvistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat sinänsä tunnettuja, kuten ovat kuvanneet esimerkiksi N. Escobales ja J. Figueroa julkaisussa J. Membrane Biol. 120, 41 - 49 (1991) tai L. Counillon, W. Scholz, H.J. Lang ja J. Pouyssegur julkaisussa Mol. Pharmacol. 44, 1041 - 1045 (1993).

Esimerkkejä sopivista koe-eläimistä ovat hiiret, rotat, marsut, koirat, kissat, apinat tai siat.

Yhdisteitä voidaan täten käyttää farmaseuttisesti aktiivisina yhdisteinä ihmis- ja eläinlääketieteessä. Niitä voidaan myös käyttää välituotteina muiden farmaseuttisesti vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Edeltävässä kaavassa A on haarautunut tai haarautumaton alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6, edullisesti 1 - 4, erityisesti 1, 2 tai 3 hiiliatomia, erityisesti metyyli, mutta myös etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja isobutyyli ovat edullisia ja sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli (3-metyyllibutyyli), heksyyli ja isoheksyyli (4-metyyllipentyyli) käyvät myös.

R^1 on edullisesti A, erityisesti metyyli tai etyyli.

R^2 ja R^3 voivat olla identtisiä tai erilaisia ja ovat edullisesti toisistaan riippumatta H, A, fenyyli, 2-, 3- tai 4-kloorifenyyli, 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli tai Het. Erityisen edullisesti toinen kahdesta radikaalista on
 5 vety kun taas toinen on edullisesti kuten edellä on määritetty.

Lisäksi R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä alkyleenin, jossa on 4 tai 5 hiiliatomia.

Mikäli R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä alkyleenin, alkyleeniryhmä on edullisesti haarautumaton ja erityisesti
 10 se on edullisesti $-(CH_2)_k-$, jossa k on 4 tai 5.

Ph on edullisesti fenyyli, joka on substituomaton tai se on monosubstituoitu ryhmällä F, Cl, Br, A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 tai CF_3 .

15 Hal on edullisesti F, Cl tai Br.

Het on edullisesti 2- tai 3-furyyli, 2- tai 3-tienyyli, 1-, 2- tai 3-pyrrolyyli, 1-, 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli, 1-, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isotiatsolyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-, 4-, 5- tai 6-pyrimidinyyli ja myös edullisesti
 20 1,2,3-triatsol-1-, -4- tai -5-yyli, 1,2,4-triatsol-1-, -3- tai -5-yyli, 1- tai 5-tetratsolyyli, 1,2,3-oksadiatsol-4- tai -5-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-3- tai -5-yyli,
 25 1,3,4-tiadiatsol-2- tai -5-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yyli, 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yyli, 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-2H-tiopyranyyli, 2-, 3- tai 4-4H-tiopyranyyli, 3- tai 4-pyridatsinyyli, pyratsinyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai
 30 7-bentsofuryyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsotienyyli, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli, 1-, 2-, 4- tai 5-bentsimidatsolyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsopyratsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsoksatsolyyli, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsisoksatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai
 35 7-bentsotiatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsisotiatsolyyli, 4-, 5-, 6- tai 7-bents-2,1,3-oksadiatsolyyli, 2-,

3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinolyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-isokinolyyli, 1-, 2-, 3-, 4- tai 9-karbatsolyyli, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- tai 9-akridinyyli, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinnolinyyli, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinatsolinyyli. Heterosykliset radikaalit voivat myös olla osittain tai kokonaan hydrattuja. Täten Het voi myös olla esimerkiksi 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- tai -5-furyyli, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- tai -5-furyyli, tetrahydro-2- tai -3-furyyli, 1,3-dioksolan-4-yyli, tetrahydro-2- tai -3-tienyyli, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- tai -5-pyrrolyyli, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- tai -5-pyrrolyyli, 1-, 2- tai 3-pyrrolidinyyli, tetrahydro-1-, -2- tai -4-imidatsolyyli, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- tai -5-pyratsolyyli, tetrahydro-1-, -3- tai -4-pyratsolyyli, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- tai -4-pyridyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- tai -6-pyridyyli, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- tai -6-pyridyyli, 1-, 2-, 3- tai 4-piperidyyli, 2-, 3- tai 4-morfolinyyli, tetrahydro-2-, -3- tai -4-pyranyyli, 1,4-dioksanyyli, 1,3-dioksaani-2-, -4- tai -5-yyli, heksahydro-1-, -3- tai -4-pyridatsinyyli, heksahydro-1-, -2-, -4- tai -5-pyrimidinyyli, 1-, 2- tai 3-piperatsinyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- tai -8-kinolyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- tai -8-isokinolyyli.

Yleisesti ottaen on voimassa, että kaikki radikaalit, esimerkiksi Het tai Ph, jotka esiintyvät kaksi kertaa tai useammin, voivat olla identtisiä tai erilaisia, ts. erilaisia toisiinsa nähden.

Tämän mukaisesti keksinnön kohteena ovat erityisesti ne kaavan I yhdisteet, joissa ainakin yhdellä mainituista radikaaleista on edellä mainitut edulliset määritykset. Jotkut edullisten ryhmien yhdisteistä voidaan ilmaista seuraavien kaavojen Ia - Ii avulla, jotka vastaavat

kaavaa I ja joissa radikaalit, joita ei ole tarkemmin kuvattu, ovat kuten kaavassa I, mutta joissa

Ia:ssa R^1 on metyyli tai etyyli;

Ib:ssä R^1 on metyyli tai etyyli ja R^3 on H;

5 Ic:ssä R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on 2-tiatso-lyyli;

Id:ssä R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on imidatso-lyyli tai N-metyyli-imidatsolyyli;

10 Ie:ssä R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on pyridyyli tai pyrimidinyyli;

If:ssä R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on fenyyli, fluorifenyyli tai kloorifenyyli;

Ig:ssä R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia;

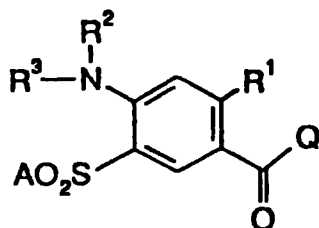
15 Ih:ssa R^1 on metyyli tai etyyli, R^3 on H ja R^2 on piperidyyli tai pyrrolidinyyli;

Ii:ssä R^1 on metyyli, R^2 ja R^3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta haarautunut tai haarautumaton alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia.

20 Lisäksi erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joilla on kaavoissa Ia - Ih edulliset merkitykset, mutta niiden lisäksi $-SO_2A$ on metyyli-sulfonyyli ja R^2 on metyyli tai etyyli H:n asemesta.

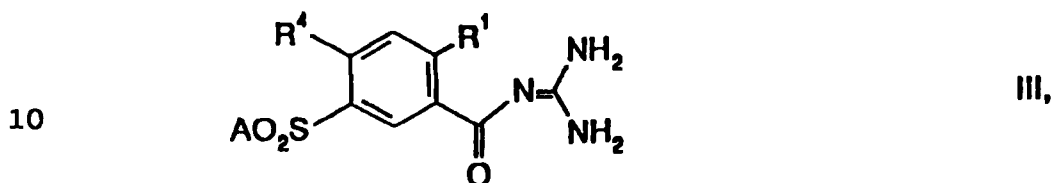
25 Keksinnön kohteena on menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan I yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa menetelmässä yhdiste, jolla on kaava II

30

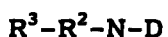


II,

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja A ovat kuten edellä on määritetty ja Q on Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH tai muu reaktiivinen esteröity OH-ryhmä tai jättävä ryhmä, joka voidaan helposti substituoida nukleofiilisesti,
 5 saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa,
 tai saatetaan bentsoyyliguanidiini, jolla on kaava III



jossa R^1 ja A ovat kuten edellä on määritetty ja R^4 on F, Cl, Br, I tai muu sopiva jättävä ryhmä,
 15 reagoimaan amiinin tai aniliinijohdannaisen kanssa, jolla on kaava IV



IV

20 jossa
 R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritetty,
 tai yhdistettä, joka muuten vastaa kaavan I yhdistettä,
 mutta joka sisältää yhden tai useamman vetyatomin asemesta
 yhden tai useamman pelkistettävissä olevan ryhmän ja/tai
 25 yhden tai useamman lisä C-C- ja/tai C-N-sidoksen, käsitel-
 lään pelkistäväällä aineella,
 tai yhdistettä, joka muuten vastaa kaavan I yhdistettä,
 mutta sisältää yhden tai useamman vetyatomin asemesta yh-
 den tai useamman solvolysoitavan ryhmän, käsitellään sol-
 30 volyysiaineella
 ja/tai saatu kaavan I emäs muutetaan käsittelemällä hapol-
 la yhdeksi sen suoloista.

Kaavan I yhdisteet valmistetaan muuten menetelmil-
 lä, jotka ovat sinänsä tunnettuja, kuten kirjallisuudessa
 35 on kuvattu (esimerkiksi Houben-Weylin standarditeoksessa

Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; ja edellä mainitussa patenttihakemuksessa), reaktio-olosuhteissa, jotka
 5 ovat tunnettuja ja sopivia mainituille reaktioille. Tässä yhteydessä voidaan myös käyttää muunnelmia, jotka ovat sinänsä tunnettuja, mutta joita ei ole yksityiskohtaisemmin mainittu.

Haluttaessa lähtöaineyhdisteet voidaan myös muodostaa in situ, niin että niitä ei eristetä reaktioseoksesta vaan sen sijaan altistetaan välittömästi lisäreaktiolle antamaan kaavan I yhdisteitä.

Edullisesti kaavan I yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavan II aktivoitu karboksyylihapojohdannainen,
 15 jossa Q on erityisen edullisesti Cl tai $-O-CH_3$, reagoimaan guanidiinin kanssa. Reaktiomuunnelmat ovat myös erityisen sopivia, jolloin vapaa karboksyylihapo II ($Q = OH$) muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla erityiseksi aktivoituksi johdannaiseksi, joka sitten suoraan, ilman välituotteen eristämistä, saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa. Menetelmiä, joissa välituotteen eristäminen voidaan jättää
 20 pois, ovat esimerkiksi aktivointi karbonyyliidi-imidatsoylli, disykloheksyyli-karbodiimidilla tai Mukayama muunnelmalla (Angew. Chem. 91, 788 - 812 (1979)).

Kaavan II karboksyylihapot valmistetaan esimerkiksi nukleofiillisellä aromaattisella substituoinnilla lähtien tarkoituksenmukaisista bentsoehapojohdannaisista vastavien amiinien kanssa. Reaktio tapahtuu analogisesti kuten yhdisteiden III ja IV reaktiossa. Sitä kuvataan seuraavassa.
 30

Kaavan II reaktiivisen karboksyylihapojohdannaisen reaktio guanidiinin kanssa tapahtuu sinänsä tunnetulla menetelmällä, edullisesti proottisessa tai aproottisessa polaarissa tai apolaarisessa inertissä orgaanisessa liuotimessa.
 35

Sopivat liuottimet on taulukoitu seuraavassa yhdisteiden III ja IV reaktiota varten. Erityisen edullisia liuottimia ovat kuitenkin metanoli, THF, dimetoksietaani, dioksaani, vesi tai seokset, jotka voidaan valmistaa niistä. Esimerkkejä sopivasta reaktiolämpötilasta ovat lämpötilat 20 °C - liuottimen kiehumispiste. Reaktioajat ovat 5 minuuttia - 12 tuntia. Reaktiossa odotetaan käytettävän hapon poistajaa. Esimerkkejä sopivista yhdisteistä tätä tarkoitusta varten ovat kaikki emäkset, jotka eivät häiritse itse reaktiota. On kuitenkin erityisen tarkoituksenmukaista käyttää epäorgaanisia emäksiä, kuten kaliumkarbonaattia tai orgaanisia emäksiä, kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä tai sitten ylimäärää guanidiinia.

Patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa saattamalla kaavan III bentsoyyliguanidiini reagoimaan kaavan IV yhdisteen kanssa. Kaavan III lähtöaineyhdisteet voidaan valmistaa yksinkertaisesti saattamalla tarkoituksenmukaisesti substituoidut bentsoehapot tai reaktiiviset happojohdannaiset, jotka voidaan johtaa niistä, esimerkiksi happohalidit, esterit tai hapoanhydridit, reagoimaan guanidiinin kanssa reaktio-olosuhteissa, jotka ovat sinänsä tunnettuja amidien valmistamiseksi ja ovat yleisesti tunnettuja. Erityisen edullisia reaktiomuunnelmia ovat edellä kaavan II yhdisteen reaktiossa guanidiinin kanssa esitetyt.

Kaavan IV yhdisteet samoin kuin menetelmät niiden valmistamiseksi ovat sinänsä tunnettuja. Mikäli ne eivät ole tunnettuja, ne voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka ovat sinänsä tunnettuja.

Yhdisteen II valmistus ja yhdisteen III reaktio kaavan IV yhdisteen kanssa tapahtuvat sinänsä tunnetulla tavalla, edullisesti proottisessa tai aproottisessa polaarissa inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Kuitenkin edullisessa muunnelmassa saatetaan reagoivat aineet suoraan kosketukseen toistensa kanssa lisäämättä liuotinta.

Yhdisteen II valmistuksessa tai yhdisteen III reaktiossa yhdisteen IV kanssa on yhtäläillä sopivaa käyttää emästä tai ylimäärää emäksistä aineosaa. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat edullisesti alkalimetalli- tai maaalkalimetallihydroksidit, -karbonaatit tai -alkoholaatit tai orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini tai pyridiini, joita myös voidaan käyttää ylimäärin ja jotka samanaikaisesti toimivat liuottimina.

Sopivia inerttejä liuottimia ovat erityisesti alkolit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, n-butanoli tai tert-butanoli; eetterit, kuten dietyylieetteri, diisopropyylieetteri, THF tai dioksaani; glykolieetterit, kuten etyleeniglykolimonometyyli- tai -monoetyylieetteri (metyyliglykoli tai etyyliglykoli), etyleeniglykolidimetyylieetteri (diglyymi); ketonit, kuten asetonit tai butanoni; nitriilit, kuten asetonitriili; nitroyhdisteet, kuten nitrometaani tai nitrobentseeni; esterit, kuten etyyliasetaatti; amidit, kuten heksametyylifosforihappotriamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi (DMSO); klooratut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi, trikloorietyleeni, 1,2-dikloorietaani tai hiilitetrakloridi; hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni. Sopivia ovat myös näiden liuottimien seokset toistensa kanssa.

Lisäksi kaavan I yhdisteet voidaan saada vapauttamalla ne reaktiivisista johdannaisistaan solvolyyysillä, erityisesti hydrolyysillä tai hydrogenolyyysillä.

Edullisia lähtöaineyhdisteitä solvolyyysiä tai hydrogenolyyysiä varten ovat ne, jotka muuten vastaavat kaavan I yhdisteissä käytettyjä, mutta jotka sisältävät yhden tai useamman vapaan amino- ja/tai hydroksyyli ryhmän asemesta vastaavia suojattuja amino- ja/tai hydroksyyli ryhmiä, edullisesti niitä, jotka sisältävät vetyatomin ase-

mesta, joka on liittynyt typpiatomiin, aminosuojaryhmän, erityisesti ne, joissa on ryhmä R'-N, jossa R' on aminosuojaryhmä, HN-ryhmän asemesta, ja/tai ne, joissa on hydroksyyli-ryhmän vetyatomin asemesta hydroksi-suojaryhmä, 5 esimerkiksi ne yhdisteet, jotka vastaavat kaavan I yhdisteitä, mutta joissa on OH-ryhmän asemesta ryhmä OR", jossa R" on hydroksi-suojaryhmä.

On myös mahdollista että kaksi tai useampi - identtinen tai erilainen - suojattu amino- ja/tai hydroksyyli-ryhmä on läsnä lähtöaineyhdisteen molekyylissä. Mikäli 10 läsnä olevat ryhmät poikkeavat toisistaan, ne voidaan useissa tapauksissa poistaa selektiivisesti.

Termi "amino-suojaryhmä" on yleisesti tunnettu ja viittaa ryhmiin, jotka ovat sopivia aminoryhmän suojaamista (estämistä) varten kemiallisissa reaktioissa, mutta 15 jotka voidaan helposti poistaa sen jälkeen kun haluttu kemiallinen reaktio on toteutettu molekyylin toisessa kohdassa. Tavallisia tällaisia ryhmiä ovat erityisesti substituoimattomat tai substituoitut asyyli-, aryyli- (esim. 20 2,4-dinitrofenyyli (DNP)) aralkoksimetyyli- (esim. bentsoyloksimetyyli (BOM)) tai aralkyyli-ryhmät (esim. bentsoyli, 4-nitrobentsoyli, trifenyylimetyyli). Koska aminosuojaryhmät poistetaan halutun reaktion (tai reaktiosekvenssin) jälkeen, niiden tyyppi ja koko ei muuten ole tärkeä; kuitenkin edullisia ovat ne, joissa on 1 - 20, erityisesti 1 - 8 hiiliatomia. Termi "asyyli-ryhmä" tämän menetelmän yhteydessä tulisi käsittää laajimmassa merkityksessään. Se käsittää asyyli-ryhmät, jotka on johdettu alifaattisista, aralifaattisista, aromaattisista tai hetero- 25 sykklisistä karboksyyli- tai sulfonihapoista ja myös, erityisesti, alkoksikarbonyyli-, aryylioksidikarbonyyli- ja, erityisesti, aralkoksikarbonyyli-ryhmistä. Esimerkkejä tällaisista asyyli-ryhmistä ovat alkanoyyli, kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli; aralkanoyyli, kuten fenyyliasetyyli; 30 aroyyli, kuten bentsooyli tai toluoyyli; aryylioksidial-

kanoyyli, kuten fenoksisäsetyyli; alkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli (BOC), 2-jodietoksikarbonyyli; aralkyylioksikarbonyyli, 5 kuten bentsyylioksikarbonyyli (CBZ), 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, 9-fluorienyylietoksikarbonyyli (FMOC). Edullisia aminosuojaryhmiä ovat BOC, DNP ja BOM ja myös CBZ, bentsyyli ja asetyyli.

Termi "hydroksi-suojaryhmä" on yhtälailla yleisesti 10 tunnettu ja viittaa ryhmiin, jotka ovat sopivia hydroksyyli-ryhmän suojaamiseksi kemiallisia reaktioita vastaan, mutta jotka voidaan helposti poistaa sen jälkeen kun haluttu kemiallinen reaktio on toteutettu molekyylin toisessa kohdassa. Tavallisia tällaisia ryhmiä ovat edellä mainitut substituomattomat tai substituoidut aryyli-, aralkyyli- tai asyyli-ryhmät ja myös alkyyli-ryhmät. Hydroksisuojaryhmien luonne ja koko ei ole tärkeä koska ne poistetaan taas halutun kemiallisen reaktion tai reaktiosarjan jälkeen; edullisia ovat ryhmät, joissa on 1 - 20, erityisesti 1 - 10 hiiliatomia. Esimerkkejä hydroksisuojaryhmistä 15 ovat tert-butyli, bentsyyli, p-nitrobentsoyli, p-tolueenisulfonyyli ja asetyyli, joista bentsyyli ja asetyyli ovat erityisen edullisia.

Lähtöaineyhdisteinä käytetyt kaavan I yhdisteiden 25 funktionaaliset johdannaiset voidaan valmistaa tavallisten menetelmien avulla, kuten on kuvattu esimerkiksi mainituissa standarditeoksissa ja patenttihakemuksissa, esimerkiksi saattamalla yhdisteet reagoimaan vastaavien kaavojen II ja III yhdisteiden kanssa, mutta joista vähintään toinen 30 näistä yhdisteistä sisältää suojaryhmän vetyatomin asemesta.

Kaavan I yhdisteiden vapauttaminen funktionaalisista johdannaisistaan toteutetaan - riippuen käytetystä suojaryhmästä - esimerkiksi vahvojen happojen avulla, erityisesti 35 trifluorietikkahapon tai perkloorihapon avulla, mut-

ta myös muiden vahvojen epäorgaanisten happojen avulla, kuten vetykloridihapon tai rikkihapon, vahvojen orgaanisten karboksyylihappojen, kuten trikloorietikkahapon tai sulfonihapon, kuten bentseeni- tai p-tolueenisulfonihapon avulla. Inertin lisäliuottimen läsnäolo on mahdollista, mutta ei aina välttämätöntä.

Sopivat inertit liuottimet ovat edullisesti orgaanisia, esimerkiksi karboksyyllisiä, happoja, kuten etikkahappo, eettereitä, kuten tetrahydrofuraani (THF) tai dioksaani, amideja, kuten dimetyyliformamidi (DMF), halogenoituja hiilivetyjä, kuten dikloorimetaani ja myös alkoholeja, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli ja lisäksi vettä. Trifluoretikkahappoa käytetään edullisesti ylimäärin ilman lisäliuottimen lisäämistä, kun taas perkloorihappoa käytetään edullisesti etikkahapon ja 70-%:isen perkloorihapon seoksena suhteessa 9:1. Reaktiolämpötilat lohkaisua varten ovat erityisesti väliltä 0 °C - n. 50 °C; edullisesti n. 15 °C - 30 °C (huoneenlämpötila).

BOC-ryhmä esimerkiksi voidaan edullisesti poistaa 40-%:isella trifluoretikkahapolla dikloorimetaanissa yhdessä n. 3 - 5 N HCl:n kanssa dioksaanissa 15 - 60 °C:ssa, kun taas FMOC ryhmä voidaan poistaa n. 5 - 20-%:isessä dimetyyliamiini-, dietyyliamiini- tai piperidiiniliuoksessa DMF:ssä 15 - 50 °C:ssa. DNP ryhmän poistaminen voidaan myös toteuttaa esimerkiksi n. 3 - 10-%:isellä 2-merkaptoetanoliliuoksella DMF/vedessä 15 - 30 °C:ssa.

Hydrogenolyysin avulla poistettavat suojaryhmät (esim. BOM, CBZ tai bentsyyli) voidaan poistaa käsittelemällä esimerkiksi vedyllä katalyytin läsnä ollessa (esimerkiksi jalometallikatalyytin, kuten palladiumin läsnä ollessa, erityisesti kantoaineella kuten hiilellä). Sopivia liuottimia tässä yhteydessä ovat edellä mainitut liuottimet, joista erityisiä esimerkkejä ovat alkoholit, kuten metanoli tai etanoli tai amidit, kuten DMF. Hydrogenolyysi toteutetaan yleensä lämpötilassa n. 0 °C - 100 °C

ja n. 1 - 200 baarin paineessa, edullisesti 20 - 30 °C:ssa 1 - 10 baarin paineessa. CBZ ryhmän hydrogenolyysi tapahtuu edullisesti 5 - 10-%:isella Pd/C:llä metanolissa 20 - 30 °C:ssa.

5 Lisäksi kaavan I emäs voidaan muuttaa hapolla vastaavaksi happoadditiosuolaksi. Sopivia happoja tätä reaktiota varten ovat ne, jotka antavat fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Täten on mahdollista käyttää epäorgaanisia happoja, esimerkiksi rikkihappoa, typpihappoa, vetyhalidihappoa, kuten vetykloridihappoa tai vetybromidihappoa, 10 fosforihappoa, kuten ortofosforihappoa ja sulfamiinihappoa ja myös orgaanisia happoja, erityisesti alifaattisia, alisyklisiä, aralifaattisia, aromaattisia tai heterosyklisiä yksiarvoisia tai moniarvoisia karboksyylihappoja, sulfoni- 15 tai rikkihappoja, esimerkiksi muurahaishappoa, etikkahappoa, propionihappoa, pivaliinihappoa, dietyylietikkahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, pimeliinihappoa, fu- maarihappoa, omenahappoa, maitohappoa, viinihappoa, hydroksimeripihkahappoa, bentsoehappoa, salisyylihappoa, 20 2- tai 3-fenyylipropionihappoa, sitruunahappoa, glukonihappoa, askorbiinihappoa, nikotiinihappoa, isonikotiinihappoa, metaani- tai etaanisulfonihappoa, etaanidisulfonihappoa, 2-hydroksi-etaanisulfonihappoa, bentseenisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, naftaleeni-mono- ja -di- 25 sulfonihappoja ja lauryylirikkihappoa.

Kaavan I yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, erityisesti käyttäen ei-kemiallista reittiä. Tässä yhteydessä ne voidaan saattaa kosketukseen ainakin yhden kiinteän, nestemäisen ja/tai puolijähmeän täyteaineen tai apuaineen kanssa ja mikäli tarkoituksenmukaista, yhdistää yhden tai useamman ylimääräisen vaikuttavan yhdisteen kanssa sopivaksi annosmuodoksi.

35 Keksinnön kohteena ovat lisäksi koostumukset, erityisesti farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät aina-

kin yhtä kaavan I yhdistettä ja/tai yhtä sen fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

Näitä valmisteita voidaan käyttää lääkkeinä ihmis- tai eläinlääketieteessä. Sopivia täyteaineita ovat orgaaniset tai epäorgaaniset aineet, jotka ovat sopivia ruoansulatuskanavan sisäistä käyttöä varten (esim. oraalista), ruoansulatuskanavan ulkopuolista tai paikallista antomuotoa varten ja jotka eivät reagoi uusien yhdisteiden kanssa, esimerkiksi vesi, kasviöljyt, bentsyylialkoholi, polyetyleeniglykolit, glyserolitriasetatti, gelatiini, hiilihydraatit, kuten laktoosi tai tärkkelys, magnesiumsteaatti, talkki, lanoliini ja vaseliini. Oraalista antomuotoa varten käytetään erityisesti tabletteja, päällystettyjä tabletteja, kapseleita, siirappeja, mehuja tai tippoja, peräsuolensisäistä antomuotoa varten peräpuikkoja, ruoansulatuskanavan ulkopuolista antamista varten liuoksia, edullisesti öljy- tai vesiliuoksia ja myös suspensioita, emulsioita tai siirteitä, paikallista antomuotoa varten voiteita, salvoja, tahnoja, liuoksia, geelejä, suihkeita, vaahtoja, aerosoleja, liuoksia (esimerkiksi alkoholien, kuten etanolin tai isopropanolin, asetonitriilin, DMF:n, dimetyyliasetamidin, 1,2-propaanidiolin liuoksia tai niiden seoksia toistensa kanssa ja/tai veden kanssa) tai jauheita. Uudet yhdisteet voidaan myös kylmäkuivata ja saatuja lyofilisaatteja voidaan käyttää esimerkiksi valmisteiden aikaansaamiseksi injektiota varten.

Erityisesti paikallista antomuotoa varten liposomaaliset valmisteet ovat myös sopivia. Esitetyt valmisteet voidaan steriloida ja/tai niihin voidaan lisätä apuaineita, kuten liukuaineita, säilöntäaineita, stabilointiaineita ja/tai kostuttimia, emulgointiaineita, suoloja osmootista painetta varten, puskuriaineita, väriaineita, makuaineita ja/tai aromiaineita. Haluttaessa ne voivat sisältää yhtä tai useampaa vaikuttavaa muuta yhdistettä, esimerkiksi yhtä tai useampaa vitamiinia.

Kaavan I yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa ihmisille tai eläimille, erityisesti nisäkkäille, kuten apinoille, koirille, kissoille, rotille tai hiirille ja niitä voidaan käyttää terapeuttista hoitoa varten ihmis- tai eläinkehossa ja myös sairauksien hoitamiseksi, jotka liittyvät erityisesti sydän/verisuonijärjestelmän häiriöiden hoitoon ja/tai ennaltaehkäisyyn. Ne ovat täten hyödyllisiä rytmihäiriöiden hoitamiseksi, erityisesti kun nämä johtuvat hapen puutteesta, angina pectoriksen, infarktien, hermojärjestelmän iskeemisyyden, esimerkiksi sydänkohtauksen tai aivoödeeman, shokkitilojen hoitamiseksi ja myös ennaltaehkäisevää hoitoa varten.

Aineita voidaan myös käyttää terapeuttisina aineina sairauksia vastaan, joissa solun proliferaatiolla on osuutta, kuten valtimon kovetustaudissa, diabeteksen myöhäiskomplikaatioissa, kasvainsairauksissa, fibrooseissa ja elimen hypertrofiassa ja hyperplasiassa, erityisesti eturauhasen sairauksissa.

Tässä yhteydessä keksinnön mukaista ainetta annetaan analogisesti kuten tunnettuja rytmihäiriöitä vastustavia aineita, esimerkiksi aprindiiniä, edullisesti annoksina n. 0,01 - 5 mg, erityisesti 0,02 - 0,5 mg/yksikköannos. Päivittäinen annos on edullisesti n. 0,0001 - 0,1, erityisesti 0,0003 - 0,01 mg/kg elopainoa. Spesifinen annos kullekin erityiselle potilaalle riippuu kuitenkin monista tekijöistä, esimerkiksi käytetyn spesifisen yhdisteen aktiivisuudesta, potilaan iästä, elopainosta, yleiskunnosta, sukupuolesta, ruokavaliosta, antotiestä ja reitistä, erittymisnopeudesta, käytettyjen lääkkeiden yhdistelmästä ja kyseisen sairauden vakavuudesta, johon hoitoa käytetään. Oraalinen antomuoto on edullinen.

Seuraavissa esimerkeissä "käsittely tavalliseen tapaan" tarkoittaa:

vettä lisätään haluttaessa ja uuttaminen tapahtuu orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla; faasit erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään haihduttaen ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti ja/tai kiteyttämällä.

Esimerkki 1

6,6 g 2-etyyli-4-piperidino-5-metyylisulfonyyli-bentsoyylidikloridia [saatu saattamalla 2-etyyli-4-kloori-5-metyylisulfonyylibentsoehappo reagoimaan ylimäärän kanssa piperidiiniä, mitä seuraa klooraus SOCl_2 :lla] liuotettuna 60 ml:aan etyleeniglykolidimetyylieetteriä lisättiin ti-poittain liuokseen, jossa oli 8,7 g guanidiinia 60 ml:ssa etyleeniglykoli dimetyylieetteriä ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa yksi tunti. 200 ml jäävettä lisättiin sitten reaktioseokseen, joka tehtiin happamaksi 1 N HCl:llä ja altistettiin kahdesti uuttamiselle 100 ml:lla etyyliasettaattia kummallakin kerralla ja orgaaninen faasi poistettiin. Vesipitoinen faasi tehtiin emäksiseksi 1 N NaOH:lla ja jäähdytettiin. Saostunut tuote suodatettiin pois imulla antamaan N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-piperidino-5-metyylisulfonyylibentsamidi, sp. 218 - 220 °C.

Seuraavat yhdisteet saatiin analogisesti saattamalla guanidiini reagoimaan

2-metyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfonyylibentsoyylidikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfonyylibentsamidi, sp. 222 - 224 °C;

2-etyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfonyylibentsoyylidikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

2-metyyli-4-N',N'-dimetyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsoyylidikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-N',N'-dimetyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

2-etyyli-4-N',N'-dietyyliamino-5-metyylisulfonylibentso-
 yylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-N',N'-dietyyliamino-5-metyy-
 lisulfonylibentsamidi;

5 2-etyyli-4-N',N'-dimetyyliamino-5-metyylisulfonylibentso-
 yylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-N',N'-dimetyyliamino-5-me-
 tyyylisulfonylibentsamidi;

10 2-metyyli-4-N',N'-dietyyliamino-5-metyylisulfonylibentso-
 yylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-N',N'-dietyyliamino-5-me-
 tyyylisulfonylibentsamidi.

Esimerkki 2

15 4 g N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-piperidino-5-me-
 tyyylisulfonylibentsamidia [saatu esimerkin 1 mukaisesti]
 suspendoitiin 100 ml:aan vettä, liuotettiin stökiometri-
 sellä määrällä 1 molaarista vesipitoista HCl-liuosta ja
 kylmäkuivattiin sitten antamaan N-diaminometyyleeni-2-etyy-
 li-4-piperidino-5-metyylisulfonylibentsamidi, hydroklori-
 20 di, sp. > 250 °C.

Seuraavat yhdisteet saatiin analogisesti käsittele-
 mällä vesipitoisella HCl:llä, mitä seurasi kylmäkuivaami-
 nen:

25 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfo-
 nylibentsamidista:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfo-
 nylibentsamidi, hydrokloridi;

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfo-
 nylibentsamidista:

30 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-pyrrolidino-5-metyylisulfo-
 nylibentsamidi, hydrokloridi;

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisul-
 fonylibentsamidista:

35 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisul-
 fonylibentsamidi, hydrokloridi, sp. >260 °C.

Esimerkki 3

Liuosta, jossa oli 20 g metyyli-2-metyyli-4-piperi-
 dino-5-metyylisulfonyyllibentsoaattia [saatu saattamalla
 piperidiini reagoimaan 2-metyyli-4-kloori-5-metyylisulfo-
 5 nyyllibentsoehapon kanssa, mitä seurasi esteröinti] ja 30 g
 guanidiinia, joka oli saatu vapauttamalla ennalta käsin
 guanidiini hydrokloridista käyttäen natriummetylaattia,
 sekoitettiin 160 ml:n kanssa metanolia 50 °C:ssa 20 tun-
 tia. Jäähdyttämisen jälkeen 0 °C:seen lisättiin vettä, se-
 10 koittamista jatkettiin yksi tunti ja muodostunut sakka
 erotettiin. Toistokiteyttäminen dikloorimetaani/metanolis-
 ta antoi N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-pipperiidino-5-me-
 tyylisulfonyyllibentsamidin, sp. 222 - 224 °C hydrokloridi
 sp. 275 - 276 °C.

Esimerkki 4

2,1 g N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-piperidino-5-
 metyyliisulfonyyllibentsamidia [saatu esimerkin 3 mukaises-
 ti] käsiteltiin yksi tunti 1 molaarisella vesipitoisella
 HCl liuoksella ja kylmäkuivattiin sitten antamaan N-diami-
 20 nometyyleeni-2-metyyli-4-piperidino-5-metyylisulfonyyli-
 bentsamidi dihydrokloridi, sp. 247 °C.

Esimerkki 5

1 g N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-kloori-5-metyy-
 lisulfonyyllibentsamidia [saatu saattamalla 2-metyyli-4-
 25 kloori-5-metyylisulfonyyllibentsoylikloridi reagoimaan
 guanidiinin kanssa esimerkin 1 mukaisesti], 1 g di-isopro-
 pyyliamiinia, 1 ml sulfolaania ja 0,55 g kaliumkarbonaat-
 tia yhdistettiin ja seosta sekoitettiin 110 °C:ssa seitse-
 män tuntia. 50 ml etyyliasettaattia lisättiin sitten ja
 30 reaktioseos altistettiin uuttamiselle 50 ml:n kanssa 1 N
 HCl. Vesipitoisen faasin pH säädettiin arvoon 12 1 N
 NaOH:lla ja altistettiin kahdesti uuttamiselle 100 ml:lla
 etyyliasettaattia kummallakin kerralla. Kun seosta oli kä-
 sitelty tavalliseen tapaan toistokiteyttäminen asetonista

antoi N-diamino-metyyleeni-2-metyyli-4-(N',N'-di-isopropyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidin.

Seuraava yhdiste saatiin analogisesti saattamalla N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-kloori-5-metyylisulfonyylibentsamidi reagoimaan dipropyyliamiinin kanssa:

5 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N',N'-dipropyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi.

Esimerkki 6

Seuraavat yhdisteet saatiin menetelmällä, joka on analoginen esimerkissä 1 kuvatun kanssa, saattamalla guanidiini reagoimaan

10 2-metyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsamidi, sp. 202 - 207 °C;

15 2-metyyli-4-N-metyylianiilino-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-N-metyylianiilino-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

20 2-metyyli-4-difenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-difenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

25 2-metyyli-4-difenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-difenyyliamino-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

30 2-metyyli-4-(2-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

35 2-metyyli-4-(N-metyyli-2-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-2-kloorianiliino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

- 2-metyyli-4-(3-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-kloorifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi, sp. 193 - 197 °C; sp. 234 -
5 237 °C (metaanisulfonaatti);
- 2-metyyli-4-(N-metyyli-3-kloorianilino)-5-metyylisulfo-
nyyllibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-3-kloorianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 10 2-metyyli-4-(4-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-kloorifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(N-metyyli-4-kloorianilino)-5-metyylisulfonyy-
15 libentsoyylikloridi:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-4-kloorianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(2-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:
- 20 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-fluorifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(N-metyyli-2-fluorianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-2-fluorianili-
25 no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(3-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-fluorifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 30 2-metyyli-4-(N-metyyli-3-fluorianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-3-fluorianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(4-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
35 bentsoyylikloridin kanssa:

- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(N-metyyli-4-fluorianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- 5 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-4-fluorianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(2-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- 10 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(N-metyyli-2-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-2-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 15 2-metyyli-4-(3-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(N-metyyli-3-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- 20 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-3-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(4-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- 25 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(N-metyyli-4-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-4-metoksianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 30 2-metyyli-4-(2-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

- 2-metyyli-4-(N-metyyli-2-syaanianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-2-syaanianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 5 2-metyyli-4-(3-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 10 2-metyyli-4-(N-metyyli-3-syaanianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-3-syaanianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 15 2-metyyli-4-(4-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 20 2-metyyli-4-(N-metyyli-4-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-4-syaanianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 25 2-metyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 30 2-metyyli-4-(N-metyyli-2-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-2-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(3-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(4-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

2-metyyli-4-(N-metyyli-4-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

- 5 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N-metyyli-4-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi.

Seuraavat yhdisteet saatiin analogisesti saattamalla N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-kloori-5-metyylisulfonylibentsamidi reagoimaan

- 10 2-etyyli-4-(N',N'-di-isopropyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N',N'-di-isopropyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

- 15 2-etyyli-4-(N',N'-dipropyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N',N'-dipropyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

- 2-etyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

- 20 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-fenyyliamino-5-metyylisulfonylibentsamidi;

2-etyyli-4-N-metyyllianilino-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

- 25 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-N-metyyllianilino-5-metyylisulfonylibentsamidi;

2-etyyli-4-(2-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminoetyyleeni-2-etyyli-4-(2-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

- 30 2-etyyli-4-(N-metyyli-2-kloorianilino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-2-kloorianilino)-5-metyylisulfonylibentsamidi;

- 35 2-etyyli-4-(3-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonylibentsoyylikloridin kanssa:

- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(N-metyyli-3-kloorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 5 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-3-kloorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(4-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 10 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-4-kloorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(2-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 15 2-etyyli-4-(N-metyyli-2-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-2-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 20 2-etyyli-4-(3-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(N-metyyli-3-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 25 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-3-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(4-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-fluorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 30 2-etyyli-4-(N-metyyli-4-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-4-fluorianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

2-etyyli-4-(2-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-metoksifenyyliamino)-5-me-
tyylisulfonyyllibentsamidi;

5 2-etyyli-4-(N-metyyli-2-metoksianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-2-metoksianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;

10 2-etyyli-4-(3-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-metoksifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi;

2-etyyli-4-(N-metyyli-3-metoksianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:

15 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-3-metoksianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;

2-etyyli-4-(4-metoksifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyli-
bentsoyylikloridin kanssa:

20 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-metoksifenyyliamino)-5-
metyylisulfonyyllibentsamidi;

2-etyyli-4-(N-metyyli-4-metoksianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-4-metoksianili-
no)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;

25 2-etyyli-4-(2-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibent-
soyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-syaanifenyyliamino)-5-me-
tyylisulfonyyllibentsamidi;

30 2-etyyli-4-(N-metyyli-2-syaanianilino)-5-metyylisulfonyy-
libentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-2-syaanianilino)-
5-metyylisulfonyyllibentsamidi;

2-etyyli-4-(3-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibent-
soyylikloridin kanssa:

- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(N-metyyli-3-syaanianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 5 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-3-syaanianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(4-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 10 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-syaanifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-etyyli-4-(N-metyyli-4-syaanianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-4-syaanianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 15 2-etyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(N-metyyli-2-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 20 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-2-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(3-trifluorimetyylliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 25 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(4-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-trifluorimetyyllifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 30 2-etyyli-4-(N-metyyli-4-trifluorimetyyllifenyylianilino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(N-metyyli-4-trifluorimetyyllianilino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi.

Esimerkki 7

Menetelmässä, joka on analoginen esimerkin 1 kanssa, saatettiin guanidiini reagoimaan 2-metyyli-4-(2-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa
 5 [saatavissa saattamalla 2-metyyli-4-fluori-5-metyylisulfonyyllibentsoehappo reagoimaan 2-aminopyridiinin kanssa, mitä seuraa konversio happokloridiksi SOCl_2 :lla] antamaan N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi, sp. 225 - 226 °C; sp. 235 - 237 °C
 10 (metaanisulfonaatti).

Seuraavat yhdisteet saatiin analogisesti saattamalla guanidiini reagoimaan
 2-metyyli-4-(3-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 15 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
 2-metyyli-4-(3-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
 20 2-metyyli-4-(2-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
 25 2-metyyli-4-(4-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi, sp. 247 -248 °C, sp. 243 - 245 °C
 (metaanisulfonaatti);
 30 2-metyyli-4-(4-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(4-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsamidi;
 2-metyyli-4-(2-pyrimidinyyliamino)-5-metyylisulfonyyllibentsoyylikloridin kanssa:
 35

- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-pyrimidiinyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(2-pyrimidiinyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 5 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-pyrimidiinyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-amino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 10 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-amino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
 2-metyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 15 2-metyyli-4-(2-tiatsolyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-tiatsolyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-metyyli-4-(2-tiatsolyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 20 N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-tiatsolyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(2-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- 25 N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(3-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 30 2-etyyli-4-(3-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
- N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(3-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

- 2-etyyli-4-(2-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 5 2-etyyli-4-(4-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-pyridyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 10 2-etyyli-4-(4-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(4-pyridyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 15 2-etyyli-4-(2-pyrimidinyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-pyrimidinyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 20 2-etyyli-4-(2-pyrimidinyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-pyrimidinyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 25 2-etyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-amino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-amino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 30 2-etyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(1-metyyli-imidatsolyyli-2-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(2-tiatsolyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:
N-diaminometyyleeni-2-etyyli-4-(2-tiatsolyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;
- 2-etyyli-4-(2-tiatsolyyli-N-metyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsoyylikloridin kanssa:

N-diaminometyleeni-2-etyyli-4-(2-tiatsolyyli-N-metyyliami-
no)-5-metyylisulfonylibentsamidi.

Seuraavat esimerkit koskevat farmaseuttisia valmis-
teita:

5 **Esimerkki A: Injektioampulli**

10 Liuoksen, jossa oli 100 g kaavan I vaikuttavaa yh-
distettä ja 5 g dinatriumvetyfosfaattia 3 l:ssa kahdesti
tislattua vettä, pH säädetään arvoon 6,5 käyttäen 2 N ve-
tykloridihappoa, steriloidaan suodattamalla ja dispergoi-
daan injektioampulleihin, jotka sitten kylmäkuivataan ste-
riileissä olosuhteissa ja suljetaan steriilisti. Kukin in-
jektioampulli sisältää 5 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Esimerkki B: Peräpuikot

15 Seos, jossa on 20 g kaavan I vaikuttavaa yhdistet-
tä, sulatetaan 100 g:n kanssa soijalesitiiniä ja 1 400 g:n
kanssa kaakaovoita, kaadetaan muotteihin ja annetaan jääh-
tyä. Kukin peräpuikko sisältää 20 mg vaikuttavaa yhdistet-
tä.

Esimerkki C: Liuos

20 Valmistetaan liuos 1 g:sta vaikuttavaa kaavan I yh-
distettä, 9,38 g:sta $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g:sta $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12$
 H_2O ja 0,1 g:sta bentsalkoniumkloridia 940 ml:ssa kahdes-
ti tislattua vettä. Liuoksen pH säädetään arvoon 6,8, teh-
dään yksilitraiseksi ja steriloidaan säteilyttämällä. Tätä
25 liuosta voidaan käyttää silmätippojen muodossa.

Esimerkki D: Voide

 500 mg kaavan I vaikuttavaa yhdistettä sekoitetaan
99,5 g:n kanssa vaseliinia aseptisissa olosuhteissa.

Esimerkki E: Tabletit

30 Seos, jossa on 1 kg kaavan I vaikuttavaa yhdistet-
tä, 4 kg laktoosia, 1,2 kg perunatärkkelystä, 0,2 kg talk-
kia ja 0,1 kg magnesiumstearaattia, puristetaan tavalli-
seen tapaan tableteiksi, niin että kukin tabletti sisältää
10 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Esimerkki F: Päälystetyt tabletit

Menetelmällä, joka on analoginen esimerkin E kanssa, tabletit puristetaan, minkä jälkeen ne päälystetään tavalliseen tapaan päälysteellä ryhmästä, joka sisältää
5 sakkaroosia, perunatärkkelystä, talkkia, tragenttikumia ja väriainetta.

Esimerkki G: Kapselit

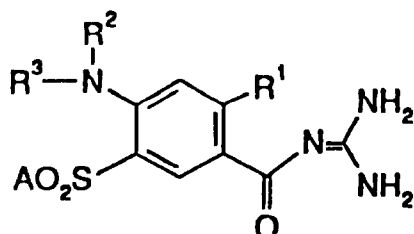
Kovat gelatiinikapselit täytetään tavalliseen tapaan 2 kg:lla kaavan I vaikuttavaa yhdistettä niin, että
10 kukin kapseli sisältää 20 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Esimerkki H: Ampullit

Liuos, jossa on 1 kg kaavan I vaikuttavaa yhdistettä 60 l:ssa kahdesti tislattua vettä, steriloidaan suodattamalla ja jaetaan ampulleihin, jotka kylmäkuivataan steriileissä olosuhteissa ja suljetaan steriilisti. Kukin am-
15 pulli sisältää 10 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Patenttivaatimukset:

1. 4-aminobentsoyyliguanidiinit, joilla on kaava I



t u n n e t t u j a siitä, että

R^1 on A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 tai C_2F_5 ,

R^2 ja R^3 ovat kumpikin riippumattomasti H, A, sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, Ph tai Het,

R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä myös alkyleenin, jossa on 4 tai 5 hiiliatomia,

Het on mono- tai disyklinen tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen heterosyklinen yhdiste, jossa on 1 - 4 typ-
pi-, happi- ja/tai rikkiatomia, jotka ovat liittyneet N:n

tai C:n kautta, jotka voivat olla substituomattomia tai mono-, di- tai tri-substituoituja ryhmillä Hal, CF_3 , A, OH, OA, SH, SA, NH_2 , NHA, NA_2 , CN, NO_2 ja/tai karbonyylihappi, A on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

Hal on F, Cl, Br tai I ja

Ph on substituomaton fenyyli tai fenyyli, joka on mono-, di- tai trisubstituoitu ryhmillä A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , F, Cl, Br ja/tai CF_3 ,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. (a) diaminometyleeni-2-etyyli-4-piperidino-5-metyylisulfonylibentsamidi;

(b) N-diaminometyleeni-2-metyyli-4-piperidino-5-metyylisulfonylibentsamidi;

(c) N-diaminometyleeni-2-metyyli-4-N,N-di-isopropyyliami-
no-5-metyylisulfonylibentsamidi;

(d) N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-fenyyliamino-5-metyyli-sulfonyylibentsamidi;

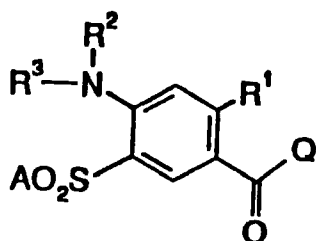
(e) N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(2-pyrimidinyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

5 (f) N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(3-kloorifenyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi;

(g) N-diaminometyyleeni-2-metyyli-4-(N',N'-di-isopropyyliamino)-5-metyylisulfonyylibentsamidi

10 patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

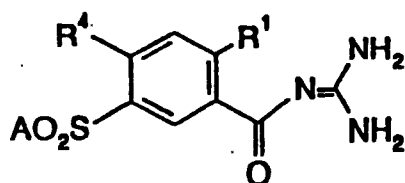
3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I aminobentsoyyliguanidiini johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



II,

15 jossa R¹, R², R³ ja A ovat kuten edellä on määritetty ja Q on Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH tai muu reaktiivinen esteröity OH ryhmä tai jättävä ryhmä, joka voidaan helposti substituoida nukleofiilisesti,

25 saatetaan reagoimaan guanidiinin kanssa, tai että bentsoyyliguanidiini, jolla on kaava III



III,

30 jossa R¹ ja A ovat kuten edellä on määritetty ja R⁴ on F, Cl, Br, I tai muu sopiva jättävä ryhmä,

35 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV



jossa

- 5 R_2 ja R_3 ovat kuten edellä on määritetty,
tai että yhdistettä, joka muuten vastaa kaavan I yhdistet-
tä, mutta joka sisältää yhden tai useamman vetyatomin ase-
mesta yhden tai useamman pelkistettävissä olevan ryhmän
ja/tai yhden tai useamman lisä C-C- ja/tai C-N-sidoksen,
10 käsitellään pelkistäväällä aineella
tai että yhdistettä, joka muuten vastaa kaavan I yhdistet-
tä, mutta joka sisältää yhden tai useamman vetyatomin ase-
mesta yhden tai useamman solvolyysoitavissa olevan ryhmän,
käsitellään solvolyyysiaineella
15 ja/tai että saatu kaavan I emäs muutetaan käsittelemällä
hapolla yhdeksi sen suoloista.

4. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmista-
miseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen
1 mukainen kaavan I yhdiste ja/tai joku sen fysiologisesti
20 hyväksyttävistä suoloista saatetaan kosketukseen vähintään
yhden kiinteän, nestemäisen tai puolijähmeän täyteaineen
tai apuaineen kanssa sopivaksi annosmuodoksi.

5. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä,
että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mu-
25 kaista yleisen kaavan I yhdistettä ja/tai yhtä sen fysio-
logisesti hyväksyttävistä suoloista.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdis-
teiden tai niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen
käyttö lääkkeen valmistamiseksi.

- 30 7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdis-
teiden tai niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen
käyttö sairauksien hoitamisessa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdis-
teiden käyttö lääkkeiden valmistamiseksi rytmihäiriöiden,
35 angina pectoriksen, infarktien hoitamiseksi ja mainittujen
sairauksien ennaltaehkäisemiseksi.