

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 820518 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820518

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D271/04
C07D413/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 16.02.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 16.02.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 03.09.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

02.03.1981 DE P_31_07_933.4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, 60386 Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Schönafinger, Karl, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 •Beyerle, Rudi, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Bohn, Helmut, Germany, SAKSA, (DE)

4 •Just, Melitta, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

5 •Martorana, Piero, BRD, SAKSA, (DE)

6 •Nitz, R-E., BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

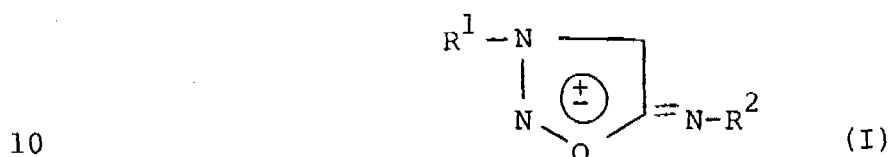
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä substituoitujen 3-amino- sydnonimiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av substituerade 3-aminosydnoniminer.

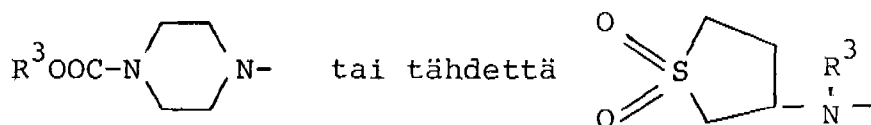
Menetelmä substituoitujen 3-amino-sydnonimiinien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää farmakologisesti tehokkaiden substituoitujen 3-amino-sydnonimiinien, joilla on yleiskaava I



ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, missä R¹ tarkoittaa tähdettä

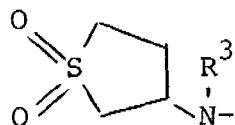
15



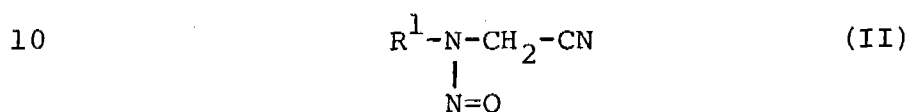
- 20 R² vetyä tai tähdettä -CO-R⁴,
 R³ metyyliä, etyyliä, propyyliä, tai isopropyyliä,
 R⁴ alifaattista tähdettä, jossa on 1-4 C-atomia ja joka voi myös olla substituoitu alkoksilla, jossa on 1-3 C-atomia, sykloalifaattista tähdettä, jossa on 5-7 C-atomia, bisykloalifaattista tähdettä, jossa on 7-14 C-atomia, trisykloalifaattista tähdettä, jossa on 7-16 C-atomia, alkoksitähdettä, jossa on 1-6 C-atomia, aryylioksitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia, tai alkoksikarbonyylitähdettä, jossa on yhteensä 2-7 C-atomia, aryyliitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia, aryyliitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia ja joka on mono-, di- tai trisubstituoitu 1-3 halogeeniatomilla ja/tai 1-3 alkyyliähteellä, joissa on 1-3 C-atomia, ja/tai 1-3 alkoksitähdeellä, joissa on 1-3 C-atomia, ja/tai 1:llä tai 2:lla nitroryhmällä.

R^4 :n tarkoittamat alifaattiset tähteet, alkoksi-
 tähteet tai alkoksikarbonyylitähteet voivat olla suoraket-
 juisia tai haarautuneita. R^4 :n tarkoittamina alifaattisina
 tähteinä tulevat erityisesti kyseeseen alkyylitähteet, jois-
 5 sa on 1-4 C-atomia. R^4 :n tarkoittamina alifaattisina tähteinä,
 jotka on substituoitu alkoksilla, jossa on 1-3 hiiliato-
 mia, mainittakoon erityisesti metoksimetyylitähde. R^4 :n tar-
 koittamina sykloalifaattisina tähteinä tulevat ennen kaikkea
 kyseeseen sykloalkyyli- ja sykloheksyyli-
 10 tyisesti syklopentyyli ja edullisesti sykloheksyyli. R^4 :n
 tarkoittamana bisykloalifaattisena tähteenä tulee erityi-
 sesti kyseeseen 2,6,6-trimetyyli-bisyklo/3.1.1/-heptan-3-
 yyli (=pinanyyli). R^4 :n tarkoittamana trisykloalifaattisena
 tähteenä tulee erityisesti kyseeseen trisyklo-/3.3.1.1^{3,7}/-
 15 dekan-1-yyli (=adamantanyyli). R^4 :n tarkoittamina alkoksi-
 tähteinä tulevat erityisesti kyseeseen metoksi- ja etoksi-
 tähteet. R^4 :n tarkoittamana alkoksikarbonyylitähteenä tulee
 erityisesti kyseeseen etoksikarbonyylitähde. R^4 :n tarkoit-
 tamina aryyli- ja aryylioksitähdeinä mainittakoon esimerkiksi α - tai
 20 β -naftyyli- ja β -naftoksi-
 tähteet, erityisesti kuitenkin fenyyli- ja fenoksi-
 tähteet. R^4 :n tarkoittamina aryylioksitähdeinä mainittakoon esimer-
 kiksi α - tai β -naftoksi- ja fenoksi-
 tähteet. R^4 :n tarkoittamat aryyli- ja aryylioksitähdeet voivat olla
 mono-, di- tai trisubstituoituja, jolloin kuitenkin myös
 25 trisubstituution tapauksessa voi olla mukana vain enintään
 2 nitroryhmää, kuten esimerkiksi 2-metyyli-4,6-dinitro-
 fenyyli ja 2-kloori-6-metyyli-4-nitrofenyyli. Aryyli- ja
 aryylioksitähdeiden halogeenisubstituentteina tulevat kyseeseen esimer-
 kiksi kloori- ja bromiatomit. R^4 :n tarkoittamina substituoit-
 30 tuina aryyli- ja aryylioksitähdeinä mainittakoon erityisesti: metyyli-
 fenyyli (tolyyli), nitrofenyyli ja kloorifenyyli.

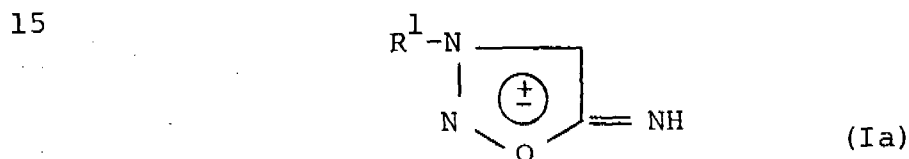
R^3 :n tapauksessa ovat etyyli ja metyyli edullisia.
 R^4 :n tapauksessa ovat edullisia metyyli, etyyli, sykloheksyy-
 li, fenyyli, 4-kloorifenyyli ja 4-nitrofenyyli. R^1 :n tapauk-
 35 sessa on tähde



5 edullinen erityisesti kun R^3 = metyyli, samoin kuin erityisesti kombinaatiossa sen tapauksen kanssa, jossa R^2 = vety. Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yhdisteitä, joilla on yleiskaava II



syklisoidaan yhdisteiksi, joilla on yleiskaava Ia



20 ja tapauksessa jossa R^2 = $-COR^4$, asyloidaan kaavan Ia mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuolat asylointiaineilla, jotka tuovat tähteen $-COR^4$, ja näin saadut yhdisteet sopivassa tapauksessa muutetaan happoadditiosuoloiksi.

25 Yhdisteiden II syklisaatio yhdisteiksi Ia suoritetaan jossakin sopivassa orgaanisessa tai epäorgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi vedessä, jossakin alkanolissa, jossa on 1-4 C-atomia, jossakin karbonihappoalkyyliesterissä, esimerkiksi etikkahapon etyyliesterissä, 30 tai jossakin sellaiusten liuottimien seoksessa, kuten vesimetanolissa tai edullisesti etikkahapon etyyliesterimetanolissa, siten että lisätään jotakin syklisointiainetta, normaalisti lämpötiloissa, jotka ovat 0:sta 40°C:seen, edullisesti 0:sta 20°C:een. Syklisointiaineiksi ovat so- 35 pivia sellaiset, jotka vesiliuoksessa aikaansaavat pH-arvon, joka on alempi kuin 3, siis esimerkiksi mineraali-

hapot kuten rikki-, typpi- tai fosforihappo, edullisesti kloorivety, mutta myös vahvat orgaaniset hapot kuten trifluorietikkahappo. Syklisaatiossa saadaan yhdisteen Ia vastaavaa happoadditiosuolaa. Kaavan Ia mukaiset yhdisteet
 5 esittävät keksinnön mukaisia yhdisteitä sen tapauksen osalta, että R^2 on vety.

Kaavan Ia mukaisten yhdisteiden asyloiminen täh-
 teen $R^2 = -COR^4$ tuomiseksi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla sopivilla asylointiaineilla, joilla on kaava
 10 III



missä X tarkoittaa esimerkiksi halogeenia, erityisesti klooria,
 15

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{R}^4 \end{array}$, aryylioksia, erityisesti tolyylioksia, dinitrofenyylioksia tai nitrofenyylioksia. Asyloiminen suoritetaan jossakin sopivassa liuottimessa kuten esimerkiksi vedessä tai jossakin polaarisisessa orgaanisessa liuottimessa
 20 kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, pyridiinissä, jossakin liuottimien seoksessa kuten esimerkiksi vesi/metyleenikloridissa tai ylimäärässä asylointiainetta, tarkoitettulla tavalla käyttäen sekoitusta, lämpötiloissa,
 25 jotka ovat 0°C :sta liuottimen tai asylointiaineen kiehumislämpötilaan asti, edullisesti 0°C :sta 20°C :een. Asyloitaessa on jonkin happoa sitovan aineen, kuten esimerkiksi pyridiinin, natriumvetykarbonaatin tai natriumasetaatin, läsnäolo tarkoituksenmukaista.

30 Yleiskaavan I mukaiset substituoidut 3-amino-sydnonimiinit muodostavat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa happoadditiosuoloja. Sellaisten happoadditiosuolojen muodostamiseen ovat sopivia epäorgaaniset ja orgaaniset hapot. Sopivia happoja ovat esimerkiksi kloorivety,
 35 bromivety, naftaliinidisulfonihapot, erityisesti naftaliinidisulfonihappo(1,5), fosfori-, typpi-, rikki-, oksaali-,

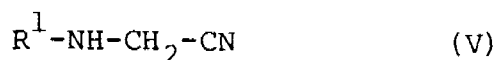
maito-, viini-, etikka-, salisyyli-, bentsoe-, muurahais-,
 propioni-, pivaliini-, dietyylietikka-, maloni-, meripihka-,
 pimeliini-, fumaari-, maleiini-, omena-, sulfamiini-, fenyy-
 lipropioni-, glukoni-, askorbiini-, isonikotiini-, metaani-
 5 sulfoni-, p-tolueenisulfoni-, sitruuna- tai adipiinihappo.
 Farmakologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat edul-
 lisia. Happoadditiosuoloja voidaan kuten tavallisesti val-
 mistaa saattamalla komponentit yhteen, tarkoituksenmukai-
 sella tavalla jossakin sopivassa liuottimessa tai laimentii-
 10 messa. Kaavan Ia mukaisten yhdisteiden synteesin yhteydessä
 saadaan happoadditiosuoloja. Happoadditiosuoloista voidaan
 saada yleiskaavan I tai Ia mukaiset vapaat yhdisteet halut-
 taessa tunnetulla tavalla, so. liuottamalla tai suspendoi-
 malla veteen ja tekemällä alkaliseksi, esimerkiksi natrium-
 15 hydroksidilla, ja tämän jälkeen eristämällä.

Yleiskaavan II mukaisia tarvittavia lähtöaineyhdis-
 teitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla Strecke-
 rin aminonitriilisynteesin mukaisesti yhdisteistä, joilla
 on yleiskaava IV

20



käsittelemällä formaldehydillä ja sinihapolla tai natrium-
 syanidilla sopivassa liuottimessa, esimerkiksi vedessä,
 25 jolloin ensin syntyy yleiskaavan V mukainen yhdiste

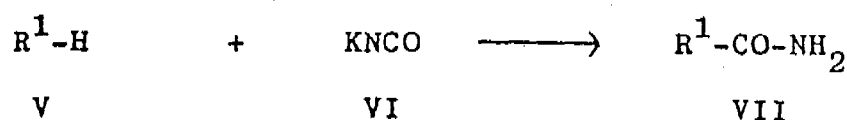


joka muutetaan nitrosoimalla yhdisteeksi II. Nitrosoimi-
 30 nen suoritetaan tunnetulla tavalla jossakin sopivassa liu-
 ottimessa, edullisesti vedessä, lämpötiloissa, jotka ovat
 0:sta 10°C:seen. Typpihapoke tuotetaan tällöin normaalilla
 tavalla jostakin alkalimetallinitriitistä ja suolahaposta.
 On tarkoituksenmukaista säätää yhdisteen V vesiliuos suola-
 35 hapolla pH-arvoon 1-3 ja lisätä tiipoittain alkalimetri-
 nitriitti vesiliuoksen muodossa yhdisteen sekoitettuun ja

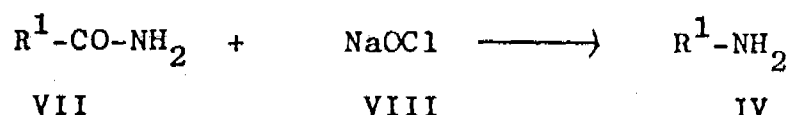
jäähdytettyyn liuokseen. Saadun yhdisteen II liuos voidaan suoraan panna sykloisointireaktioon. Normaalisti on kuitenkin tarkoituksenmukaista ensin siirtää nitrosoyhdiste II johonkin sopivaan orgaaniseen liuottimeen ja suorit-
 5 rittaa siinä, sopivassa tapauksessa sen jälkeen, kun on lisätty jotakin muuta liuotinta, syklistaati kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat osaksi tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa seuraavien reaktioiden mukaan

10



15



20

Tällöin muutetaan yhdisteet V ensin tunnetulla tavalla kaliumsyanaatilla VI yhdisteiksi VII, jotka taas tunnetulla tavalla muutetaan hapettamalla natriumhypokloriitilla Hoffmann-pilkkoutumisen mukaisesti yhdisteiksi IV. Kun R^1 :n merkitys on se, mikä on ilmoitettu, nimitetään yhdisteitä V amiineiksi, yhdisteitä VII ureoiksi ja
 25 yhdisteitä IV hydratsiineiksi.

Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on arvokkaat farmakologiset ominaisuudet.

30

Erityisen selvä on niiden vaikutus sydän-verenkier-
 to-järjestelmään. Verrattuina kaupan olevaan rakenteelli-
 sestä samantyyppiseen yhdisteeseen Molsidominiin ne vai-
 kuttavat alempina annoksina ja vielä pitemmän ajanjakson
 ajan. Ne alentavat esimerkiksi verenpainetta samoin kuin
 35 keuhkovaltimopainetta ja vasenventrikulääristä loppudis-
 astolista painetta ja myötävaikuttavat siten sydämentoimin-

nan helpottumiseen antianginöösin vaikutuksen mielessä aiheuttamatta tässä yhteydessä reflektorista takykardiaa. Verrattuina samankaltaisen rakenteen omaaviin DE-hakemus-
 5 julkaisun 29 30 736 yhdisteisiin niillä on pienempi tok-
 sisuus.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan siitä syystä antaa ihmisille lääkkeinä sellaisinaan, seoksina toistensa kanssa tai farmaseuttisten valmisteiden muodossa,
 10 jotka sallivat enteraalisen tai parenteraalisen käytön ja jotka sisältävät aktiivisena aineosana tehokkaan annoksen vähintään yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai tällaisen jotakin happoadditiosuolaa tavallisten farmaseuttisesti moitteettomien kantaja- ja apuaineitten ohella.

Lääkkeet voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi pillerien, tablettien, lakkatablettien, päällystettyjen rakeiden, kovien ja pehmeiden liivatekapselien, liuosten, siirappien, emulsioiden tai suspensioiden tai aerosoliseosten muodossa. Antaminen voi kuitenkin tapahtua myös
 20 rektaalisesti, esimerkiksi peräpuikkojen muodossa, tai parenteraalisesti, esimerkiksi injektio-liuosten muodossa, tai perkutaanisesti, esimerkiksi voiteiden tai tinktuuroiden muodossa.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseen voidaan käyttää farmaseuttisesti inerttejä epäorgaanisia tai orgaanisia kantaja-aineita. Pillerien, tablettien, päällystettyjen rakeiden ja kovien liivatekapselien valmistamiseen voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai
 30 sen suoloja ja niin edelleen. Pehmeitä liivatekapseleita ja peräpuikkoja varten ovat kantaja-aineita esimerkiksi rasvat, vahat, puolikiinteät ja nestemäiset polyolit, luonnolliset tai kovetetut öljyt ja niin edelleen. Kantaja-aineiksi liuosten ja siirappien valmistukseen soveltuvat esimerkiksi
 35 vesi, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoosi, polyolit ja niin edelleen. Kantaja-aineiksi injektio-liuosten valmis-

tukseen soveltuvat esimerkiksi vesi, alkoholi, glyseroli, polyolit, kasviöljyt ja niin edelleen.

Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää vaikuttaja- ja kantaja-aineiden ohella vielä apuaineita kuten esimerkiksi täyteaineita, miedonnus-, hajotus-, side-, liuku-, pinta-aktiivisia stabilointi-, emulgointi-, säilytys-, makeutus-, väri-, maku- tai aromi-, sakeuttamis-, laimennusaineita, puskuriaineita, lisäksi liuottimia tai liuotusvälittäjiä tai aineita, joiden tarkoituksena on saada aikaan pitkävaikutteisuus, sekä suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, päällystysaineita tai antioksidantteja. Ne voivat myös sisältää kaksi tai useampia kaavan I mukaisia yhdisteitä tai näiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja vielä muita terapeuttisesti tehokkaita aineita.

Sellaisia muita terapeuttisesti tehokkaita aineita ovat esimerkiksi: β -reseptorisalpaajat kuten esimerkiksi propranololi, pindololi, metoprololi, vasodilataattorit kuten esimerkiksi karbokromeeni, rauhoittavat aineet kuten esimerkiksi barbituurihappojohdannaiset, 1,4-bentsodiatsepiini ja meprobamaatti, diureetit kuten esimerkiksi klooritiatsidi, sydäntä vahvistavat aineet kuten esimerkiksi digitaalisvalmisteet, verenpainetta alentavat aineet kuten esimerkiksi hydralatsiini, dihydralatsiini, pratsosiini, klondiini, rauwolfiaalkaloidit, aineet jotka alentavat veren rasvahappopitoisuutta kuten esimerkiksi betsafibraatti ja fenofibraatti, tromboosiprofylaktiset aineet kuten esimerkiksi fenprokumoni.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät vaikuttavina aineina kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, voidaan käyttää ihmiselle kardiovaskulaarisen järjestelmän sairauksien hoitamisessa tai ennaltaehkäisyssä, esimerkiksi antihypertensiivisinä lääkkeinä verenpainetaudin eri muodoissa, angina pectoriksen hoi-

tamisessa tai ennaltaehkäisyssä ja niin edelleen. Annostus voi vaihdella laajojen rajojen sisällä ja on sovittettava kussakin yksittäisessä tapauksessa yksilöllisesti parhaan ratkaisun mukaiseksi. Yleensä on oraalisesti annettaessa
 5 ihmisyksilölle sopiva päiväannos noin 0,5-100 mg, edullisesti 1-20 mg. Myös muiden antamismuotojen tapauksessa on päiväannos vaikuttavien aineiden hyvän imeytymisen vaikutuksesta samoissa määrällisissä rajoissa, so. yleensä samoin alueella 0,5-100 mg/ihminen. Päiväannos jaetaan normaalisti
 10 useaan, esimerkiksi 2-4:ään osa-annokseen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antianginöösin vaikutuksen osoittamiseksi suoritettiin tutkimuksia kumpaankin sukupuoleen kuuluvilla sekarotuisilla koirilla, jotka olivat pentobarbitaalinarkoosissa (30-40 mg/kg iv.) tai uretaani-kloraloosi-narkoosissa (3 ml/kg uretaani-kloraloosi-
 15 seosta iv. = 20 mg/kg kloraloosia ja 250 mg/kg uretaania). Eläinten hengityksen hoitaminen suoritettiin Bird-Mark-7-respiraattorilla. Uloshengitysilman hiilihappopitoisuus (mitattuna infrapuna-absorptiopiirturilla) oli välillä 4,5-5
 20 tilavuusprosenttia. Koko kokeen ajan saivat ne eläimet, joilla oli pentobarbitaalinarkoosi, kestoinfuusiona pentobarbitaalia iv. = 4 mg (6 ml:ssa)/kg/h vakioisen narkoosinsyvyyden takaamiseksi. Eläimet, joilla oli uretaani-kloraloosinarkoosi, eivät saaneet kestoinfuusiota. Infuusio annettiin
 25 vena cephalican kautta. Koe-eläimen valmistelun jälkeen odotettiin noin 1 tunti, kunnes kaikki hemodynaamiset parametrit olivat vakiintuneet (steady state). Sen jälkeen alettiin varsinainen koe.

Keskimääräisen perifeerisen verenpaineen (=BD) määrittämiseksi mitattiin systolinen ja diastolinen verenpaine perifeerisesti arteria femoralis'issa Statham-painemittarilla. Arteria carotis'in kautta vasempaan kammioon työnnetty Millar-Ti-katetri toimitti signaalin vasemman ventrikkelin loppu-
 30 diastolisesta paineesta (=LVEDP) ja sydämen lyöntitiheydestä (=HF). Toisella, vena jugularis'in kautta työnnetyllä Tip-katetrilla todettiin keskimääräinen verenpaine (=PSP) arteria pulmonalis'issa.

Saadut tulokset annetaan seuraavassa taulukossa:

Aine	Annos mg/kg	LVEDP Δ mm Hg	PAP Δ mm Hg	BD Δ mm Hg	HF Δ b/min
5 A	0,05	- 2	- 1	- 40	0
B	0,1	- 5	- 5	- 60	+ 15
C	0,01	- 1	- 5	- 25	+ 10
10 D	0,1	- 4	- 4,5	- 70	+ 25
E	0,01	- 2,5	- 2	- 20	+ 10
F	0,1	- 3	- 6	- 70	- 5
15 MOL	0,1	- 2,3	- 1,6	- 18	+ 3
ISDN	0,1	- 3,5	- 2,1	- 6	+ 7

20

Edelläolevassa taulukossa tarkoittaa:

A = 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-sydnonimiini-hydrokloridi,

25 B = 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnonimiini-hydrokloridi,

C = 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-(4-nitrobentsoyyl)-sydnonimiini,

30 D = 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-sykloheksyylikarbonyyli-sydnonimiini-hydrokloridi,

E = 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-sykloheksyylikarbonyylisydnonimiini,

F = 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-asetyyli-sydnonimiini,

35 MOL = molsidomiini (vertailuaine)

ISDN = isosorbididinitraatti (vertailuaine),

LVEDP = vasemman ventrikkelin loppudistastolinen paine,
 PAP = keskimääräinen keuhkovaltimopaine,
 BD = keskimääräinen perifeerinen verenpaine,
 HF = sydämen lyöntitiheys (Δ b/min = lyöntejä minuuttia
 5 kohti).

Seuraavissa esimerkeissä ovat prosenttiosuudet painoprosentteja. Haj. tarkoittaa hajoamista.

Esimerkki 1

3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-
 10 amino)-sydnonimiini-hydrokloridi
 20,5 g 1-metyyli-1-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksi-
 di)-hydratsiinihydrokloridia liuotetaan 120 ml:aan vettä.
 Tähän lisätään tipoittain lämpötilassa 0:sta 5°C:een liuos,
 jossa on 4,9 g natriumsyanidia 10 ml:ssa vettä ja heti tä-
 15 män jälkeen samoin lämpötilassa 0:sta 5°C:een 8,3 ml 40 %:sta
 formaliiniliuosta. Sitten annetaan reaktioseoksen lämmetä
 huoneenlämpöön ja sekoitetaan sen jälkeen 15 h, jäähdytetään
 sitten lämpötilaan, joka on 0:sta 5°C:seen, ja säädetään noin
 8 ml:lla väkevää suolahappoa pH-arvoksi 1-2. Liuotetaan 6,9 g
 20 natriumnitriittiä 15 ml:aan vettä, ja lisätään tämä liuos
 tipoittain joukkoon lämpötilassa, joka on 0:sta 5°C:seen,
 jolloin erottuu öljy. Tätä ravistellaan etikkahapon etyyli-
 esterin (100 ml) kanssa, ja orgaaninen faasi kuivataan nat-
 riumsulfaatilla. Senjälkeen, kun on lisätty 100 ml metanolia,
 25 johdetaan sisään lämpötilassa 5:stä 10°C:seen 2-3 tunnin pi-
 tuisena aikana yhteensä noin 70-80 g kloorivetyä. Jäähdyte-
 tään 0°C:seen, ja sekoitetaan sitten 2 tuntia, suodatetaan
 imulla ja kiteytetään uudelleen isopropanoli/vesiseoksesta:
 sulamispiste = 177-179°C, saanto: 8,3 g (35 % teorian mukai-
 30 sesta).

Syklisointi sujuu samalla tavalla, kun kloorivedyn
 sijasta käytetään rikki-, typpi-, fosfori- tai trifluori-
 etikkahappoa ja/tai syklisointi suoritetaan lämpötiloissa,
 jotka ovat 0:sta 40°C:seen, ja/tai metanoli korvataan vastaa-
 35 valla määrällä etikkahapon etyyliesteriä, etanolia, i-propa-
 nolia, n-propanolia, i-butanolia tai n-butanolia.

Esimerkki 23-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnoni-
miini-hydrokloridi

21 g 1-etoksikarbonyyli-4-aminopiperatsiini-hydro-
 5 kloridia liuotetaan 120 ml:aan vettä. Sitten lisätään ti-
 poittain lämpötilassa, joka on 0:sta 5°C:seen, liuos,
 jossa on 4,9 g natriumsyanidia 10 ml:ssa vettä, ja heti
 tämän jälkeen samoin lämpötilassa, joka on 0:sta 5°C:seen,
 8,3 ml 40 %:sta formaliiniliuosta. Sitten annetaan seok-
 10 sen lämmetä huoneenlämpöön ja sekoitetaan tämän jälkeen
 15 tuntia, jäähdytetään lämpötilaan, joka on välillä 0:sta
 5°C:seen, ja säädetään noin 8 ml:lla väkevää suolahappoa
 pH-arvoksi 1-2. Liuotetaan 6,9 g natriumnitriittiä 15 ml:
 aan vettä, ja lisätään tätä liuosta joukkoon tipoittain
 15 lämpötilassa, joka on 0:sta 5°C:seen, jolloin erottuu öljy.
 Tätä ravistellaan etikkahapon etyyliesterin (100 ml) kans-
 sa, ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla. Sen
 jälkeen, kun on lisätty 100 ml metanolia, johdetaan sisään
 lämpötilassa 5:stä 10°C:seen 2-3 tunnin pituisena aikana
 20 yhteensä noin 70-80 g kloorivetyä. Jäähdytetään 0°C:seen,
 ja sekoitetaan sitten 2 tuntia, suodatetaan imulla ja ki-
 teytetään uudelleen isopropanolista: sulamispiste 170-171°C,
 saanto: 12,6 g (45 % teorian mukaisesta).

Syklisointi sujuu samalla tavalla, kun kloorivedyn
 25 sijasta käytetään rikki-, typpi-, fosfori- tai trifluori-
 etikkahappoa ja/tai syklisointi suoritetaan lämpötiloissa,
 jotka ovat 0:sta 40°C:seen, ja/tai metanoli korvataan vas-
 taavalla määrällä etikkahapon etyyliesteriä, etanolia,
 i-propanolia, n-propanolia, i-butanolia tai n-butanolia.

30 Esimerkki 33-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-
amino)-N⁶-etoksikarbonyyli-sydnonimiini

5,4 g 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-
 dioksidi)-amino)-sydnonimiini-hydrokloridia ja 4,2 g nat-
 35 riumvetykarbonaattia liuotetaan 50 ml:aan vettä ja yhdis-
 tetään liuokseen, jossa on 3,25 g kloorimuuraishaapon etyy-

liesteriä 50 ml:ssa metyleenikloridia. Sen jälkeen, kun on sekoitettu 24 tuntia huoneenlämmössä, suodatetaan imulla, haihdutetaan metyleenikloridifaasi, yhdistetään jäännös suodatuksella saadun kiinteän aineen kanssa ja
 5 kiteytetään uudelleen 30 ml:sta metanolia: sulamispiste = 139-142°C, saanto: 2,3 g (38 % teorian mukaisesta).

Analogisesti tämän esimerkin suhteen voidaan sintetisoida seuraavat yhdisteet, joille annetaan sulamispisteen jälkeen tieto, missä liuottimessa ja missä reaktiolämpötilassa asylointi suoritetaan:

3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-bentsoyyli-sydnonimiini, sulamispiste = 152-153°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 10°C,

15 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-(4-nitrobentsoyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 221-222°C (haj.), seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,

3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-sykloheksyylikarbonyyli-sydnonimiini-hydrokloridi, sulamispiste = 150°C (haj.), vedessä lämpötilassa 0°C,

20 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-(4-metyyllibentsoyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 146-149°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,

3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-etoksikarbonyyli-sydnonimiini, sulamispiste = 170-172°C, vedessä lämpötilassa 20°C,

25 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-sykloheksyylikarbonyylisydnonimiini, sulamispiste = 136-137°C, vedessä lämpötilassa 0°C,

30 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-bentsoyyli-sydnonimiini, sulamispiste = 159-160°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 25°C,

3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 123-124°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 0°C,

35

- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(4-kloori-
bentsoyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 203-207°C
(haj.), seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,
- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-pivaloyyli-
5 sydnonimiini, sulamispiste = 151-152°C, vedessä lämpöti-
lassa 10°C,
- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(1-adamantyyli-
karbonyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 215-216°C, seok-
sessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,
- 10 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(3-
pinanyylikarbonyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 145-146°C,
seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,
- 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
N⁶-(4-metoksibentsoyyli)sydnonimiini, sulamispiste = 140-
15 143°C, dimetyyliformamidissa lämpötilassa 10°C,
- 3-(N-etyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
N⁶-metoksikarbonyyli-sydnonimiini, sulamispiste = 140-143°C,
vedessä lämpötilassa 0°C,
- 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
20 N⁶-(4-klooribentsoyyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 141-
143°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,
- 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
N⁶-pivaloyyli-sydnonimiini, sulamispiste = 160-162°C, ve-
dessä lämpötilassa 10°C,
- 25 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
N⁶-etoksikarbonyyli-karbonyyli-sydnonimiini, sulamispiste =
147-150°C, seoksessa vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 0°C,
- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-metoksikarbonyy-
li-sydnonimiini, sulamispiste = 181-183°C, vedessä lämpö-
30 tilassa 0°C,
- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(4-metyylibentso-
yyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 165-166°C, seoksessa
vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C,
- 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-N⁶-(4-nitrobentso-
35 yyli)-sydnonimiini, sulamispiste = 210-212°C, seoksessa
vesi/metyleenikloridi lämpötilassa 20°C.

Esimerkki 4

3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-N⁶-
asetyyli-sydnonimiini

- 5,6 g 3-(4-etoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-sydnonimiinihydrokloridia sekoitetaan 14 tuntia huoneenlämmössä seoksessa, jossa on 20 ml asetanhydridiä ja 20 ml absoluuttista pyridiiniä. Saostuma suodatetaan imulla eroon ja pestään sitten metyleenikloridilla, sulamispiste = 164-165°C, saanto 3,5 g (62 % teorian mukaisesta).
- 10 Analogisesti tämän esimerkin suhteen voidaan syntetisoida seuraavat yhdisteet, joille annetaan sulamispisteen jälkeen tieto, millä asylointiaineella ja missä reaktiolämmössä asylointi suoritetaan:
- 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-
 15 N⁶-metoksiasetyyli-sydnonimiini, sulamispiste 151-153°C, seoksessa metoksiasetanhydridi/pyridiini lämpötilassa 20°C, 3-(N-etyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-asetyyli-sydnonimiini, sulamispiste 162-164°C, asetanhydridissä lämpötilassa 5°C,
- 20 3-(4-metoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-N⁶-asetyyli-sydnonimiini, sulamispiste 188-191°C, asetanhydridissä lämpötilassa 50°C,
- 3-(4-metoksikarbonyyli-piperatsin-1-yyli)-N⁶-metoksiasetyylisydnonimiini, sulamispiste 148-151°C, seoksessa metoksiasetanhydridi0pyridiini lämpötilassa 40°C.
- 25

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan farmaseuttisia valmisteita.

Esimerkki 5

- Pehmeitä liivatekapseleita, jotka sisältävät 5 mg
 30 vaikuttavaa ainetta kapselia kohti:

	Kapselia kohti
3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-sydnonimiini	5 mg
35 Kookosrasvasta fraktioitua triglyseridiseosta	150 mg
Kapselisisäilyys	155 mg

Esimerkki 6

Injektioliuos, joka sisältää 1 mg:n vaikuttavaa ainetta millilitraa kohti:

	Millilitraa kohti
5 3-(N-metyyleeni-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-sydnonimiini-hydrokloridi	1,0 mg
Polyetyleeniglykoli 400	0,3 mg
Natriumkloridi	2,7 mg
10 Vettä injektiotarkoitusta varten	ad 1 ml

Esimerkki 7

Emulsioita, jotka sisältävät 3 mg vaikuttavaa ainetta 5 millilitraa kohti:

	Per 100 ml emulsiota
15 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnonimiini-hydrokloridi	0,06 g
Neutraaliöljy	q.s.
Natriumkarboksimeetyyliselluloosa	0,6 g
Polyoksietyyleeni-stearaatti	q.s.
20 Glyseriini, puhdas	0,2-2,0 g
Makuaine	q.s.
Vettä (deionisoitua tai tislattua) ad	100 ml

Esimerkki 8

Rektaalinen lääkekuoto, joka sisältää 4 mg vaikuttavaa ainetta peräpuikkoa kohti:

	Peräpuikkoa kohti
3-(4-etoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)-sydnonimiini	4 mg
Peräpuikkoperusmassaa	ad 2 g

30 Esimerkki 9

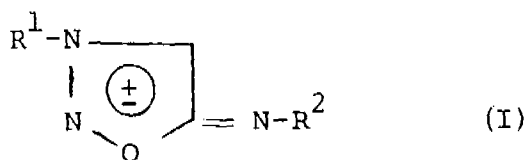
Tabletteja, jotka sisältävät 2 mg vaikuttavaa ainetta tablettia kohti:

	Tablettia kohti
35 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N ⁶ -bentsoyyli-sydnonimiinilaktaattia (hienoksi jauhettu)	2 mg

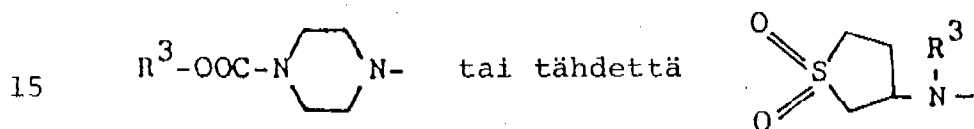
	Maissitärkkelys (valkoinen)	150 mg
	Maitosokeri	60 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	50 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	20 mg
5	Magnesiumstearaatti	2 mg
	Natriumkarboksimeyyli-	
	tärkkelys	<u>25 mg</u>
		309 mg

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleiskaavan I mukaisten:



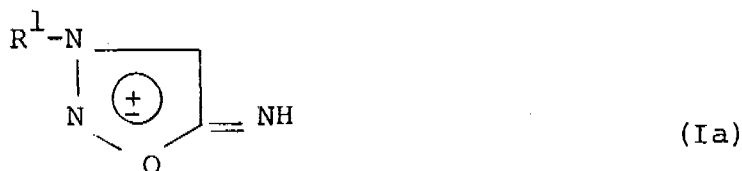
10 substituoitujen 3-amino-sydnonimiinien ja niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, missä R^1 tarkoittaa tähdettä:



R^2 vetyä tai tähdettä $-CO-R^4$,
 20 R^3 metyyliä, etyyliä, propyyliä tai isopropyyliä,
 R^4 alifaattista tähdettä, jossa on 1-4 C-atomia ja joka voi myös olla substituoitu alkoksilla, jossa on 1-3 C-atomia, sykloalifaattista tähdettä, jossa on 5-7 C-atomia, bisykloalifaattista tähdettä, jossa on 7-14 C-atomia, trisykloalifaattista tähdettä, jossa on 7-16 C-atomia, alkoksitähdettä, jossa on 1-6 C-atomia, aryylioksitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia, tai alkoksikarbonyylitähdettä, jossa on yhteensä 2-7 C-atomia, aryyliitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia, tai aryyliitähdettä, jossa on 6-12 C-atomia ja
 30 joka on mono-, di- tai trisubstituoitu 1-3 halogeeniatomilla ja/tai 1-3 alkyylitähteellä, joissa on 1-3 C-atomia, ja/tai 1-3 alkoksitähteellä, joissa on 1-3 C-atomia, ja/tai 1:llä tai 2:lla nitror ryhmällä, joka menetelmä on t u n - n e t t u siitä, että siinä syklisoidaan yleiskaavan II mukainen yhdiste:
 35



yleiskaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi, joka voi myös olla happoadditiosuolan muodossa



10

ja sopivassa tapauksessa happoadditiosuolasta eristetään kaavan Ia mukainen vapaa yhdiste ja se sopivassa tapauksessa tai jokin sen happoadditiosuola asyloidaan asylointiaineilla, jotka tuovat tähteen -COR^4 , ja saatu yhdiste muutetaan sopivassa tapauksessa happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syklistointi suoritetaan josakin liuottimessa tai dispergointiaineessa lämpötiloissa, jotka ovat 0:sta 40°C :een, edullisesti 0:sta 20°C :seen, 20 syklistointiaineiden avulla, jotka vesiliuoksessa tuottavat pH-arvon, joka on alempi kuin 3.

3. Patenttivaatimuksen 1 ja/tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineina toimivat yhdisteet valitaan siten, että syntyy kaavan I mukaisia 25 yhdisteitä, jossa R^3 tarkoittaa metyyliä tai etyyli, R^4 alkyyliä, jossa on 1-4 C-atomia, metoksimetyyliä, sykloalkyyliä, jossa on 5-7 C-atomia, 2,6,6-trimetyyli-bisyklo-/3.1.1/-heptanyyliä, trisyklo-/3.3.1.1^{3,7}/-dekanyyliä, metoksia, etoksia, fenoksia, etoksikarbonyyliä, fenyyliä, 30 metyylifenyyliä, nitrofenyyliä tai kloorifenyyliä.

4. Yhden tai useamman patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 tarkoittaa N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-aminyhmää.

35 5. Yhden tai useamman patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 tar-

koittaa vetyä tai ryhmää $-COR^4$ ja R^4 tarkoittaa metyyliä, etyyliä, sykloheksyyliä, fenyyliä, 4-kloorifenyyliä tai 4-nitrofenyyliä.

6. Yhden tai useamman patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineet valitaan siten, että yhdisteenä I syntyy 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-sydnonimiini tai jokin sen happoadditiosuola.

7. Yhden tai useamman patenttivaatimusten 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineyhdisteet valitaan siten, että yhdisteenä I syntyy 3-(4-etoksikarbonyylipiperatsiin-1-yyli)-sydnonimiini tai jokin sen happoadditiosuola.

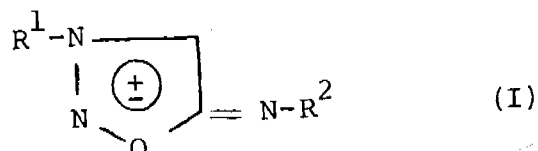
8. Yhden tai useamman patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineyhdisteet valitaan siten, että yhdisteenä I syntyy 3-(N-metyyli-N-(tetrahydro-3-tienyyli-S,S-dioksidi)-amino)-N⁶-nitrobensoyyli-sydnonimiini tai jokin sen happoadditiosuola.

9. Patenttivaatimusten 1-8 mukaisesti valmistettujen yhdisteiden käyttö farmakologisina vaikuttajaineina, erityisesti kardiovaskulaaristen sairauksien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av substituerade 3-amino-sydnoniminer med den allmänna formeln I:

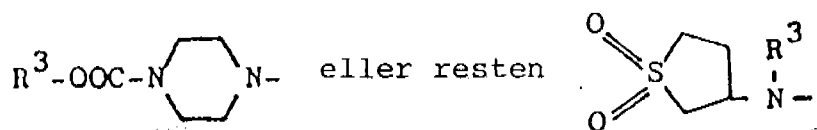
5



10

och deras farmakologiskt godtagbara syraadditionssalt, vari R^1 betyder resten:

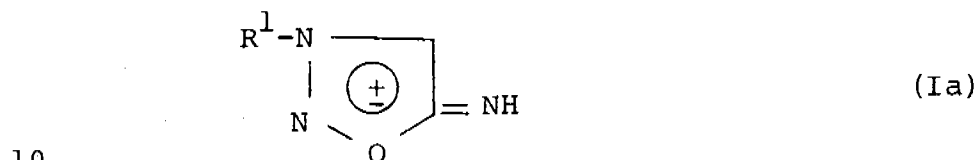
15



- 20 R^2 är väte eller resten $-\text{CO-R}^4$,
 R^3 betyder metyl, etyl, propyl, isopropyl,
 R^4 är en alifatisk rest med 1-4 C-atomer, vilken även
kan vara substituerad med alkoxi som innehåller 1-3
C-atomer, en cykloalifatisk rest med 5-7 C-atomer, en
25 bicykloalifatisk rest med 7-14 C-atomer, en tricyklo-
alifatisk rest med 7-16 C-atomer, en alkoxirest med
1-6 C-atomer, en aryloxirest med 6-12 C-atomer eller
en alkoxikarbonylrest med sammanlagt 2-7 C-atomer, en
arylrest med 6-12 C-atomer, en med 1-3 halogenatomer
30 och/eller 1-3 alkylrester med 1-3 C-atomer och/eller
1-3 alkoxirester med 1-3 C-atomer och/eller 1 eller 2
nitrogrupper mono-, di- eller trisubstituerad aryl-
rest med 6-12 C-atomer,
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den
35 allmänna formeln II:



cykliseras till en förening med den allmänna formeln Ia,
vilken även kan föreligga i form av ett syraadditions-
5 salt



och ur syraadditionssaltet isoleras eventuellt den fria
föreningen med formeln Ia och denna eller eventuellt ett
15 syraadditionssalt därav acyleras med acyleringsmedel som
inför resten $-\text{COR}^4$ och den erhållna föreningen överförs even-
tueellt i ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att cykliseringen utföres i ett lösnings- el-
20 ler dispergermedel vid temperaturer av $0-40^\circ\text{C}$, företrädesvis
 $0-20^\circ\text{C}$, med hjälp av cykliseringsmedel, vilka i vattenlös-
ning åstadkommer ett pH-värde under 3.

3. Förfarande enligt patentkraven 1 och/eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att utgångsföreningarna
25 väljs så, att det uppstår föreningar med formeln I, vari
 R^3 är metyl eller etyl, R^4 är alkyl med 1-4 C-atomer,
metoxi-metyl, cykloalkyl med 5-7 C-atomer, 2,6,6-trimetyl-
bicyklo/3,1,1/heptanyl, tricyklo-/3,5,1,1^{3,7}/-dekanyl,
metoxi, etoxi, fenoxi, etoxikarbonyl, fenyl, metylfenyl,
30 nitrofenyl, klorfenyl.

4. Förfarande enligt ett eller flera av patentkra-
ven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 betyder
N-metyl-N-(tetrahydro-3-tienyl-S,S-dioxid)-aminogruppen.

5. Förfarande enligt ett eller flera av patent-
35 kraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 betyder
väte eller gruppen $-\text{COR}^4$ och R^4 är metyl, etyl, cyklohexyl,

fenyl, 4-klorfenyl eller 4-nitrofenyl.

6. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att utgångsprodukterna väljs så, att det som förening med formeln

5 I uppstår 3-(N-metyl-N-(tetrahydro-3-tienyl-S,S-dioxid)-amino)-sydnonimin eller ett syraadditionssalt därav.

7. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att utgångsföreningarna väljs så, att det som förening I uppstår 3-(4-

10 etoxikarbonylpiperazin-1-yl)-sydnonimin eller ett syraadditionssalt därav.

8. Förfarande enligt ett eller flera av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att utgångsföreningarna väljs så, att det som förening I uppstår 3-(N-

15 metyl-N-(tetrahydro-3-tienyl-S,S-dioxid)-amino)-N⁶-nitrobensoyl-sydnonimin eller ett syraadditionssalt därav.

9. Användning av de enligt patentkraven 1-8 framställda föreningarna som farmakologiskt aktiva ämnen, isynnerhet för bekämpning eller förebyggande av kardiovas-

20 kulära sjukdomar.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 49420 (COTD 271/04)
P 54480 (COTD 413/04)

CH

DE 4 2980786 (COTD 413/04)

DK P 149852 (COTD 271/04)

FR

GB

NO

SE

US

Merkittäviä hakemusten julkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 4 23843 (LOFD 271/04)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

31/10-EE Reino Tuhkanen

Allekirjoitus