

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 851736 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 851736

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D311/68
C07D333/66
C07D335/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.05.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.05.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 06.11.1985

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

05.05.1984 DE P_3416695.5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Stegelmeier, Hartmut, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Morich, Frank-Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Knorr, Andreas, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

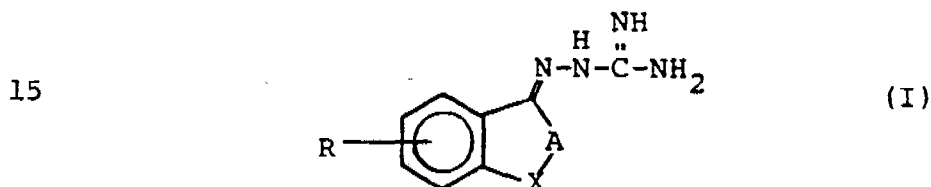
Tetraliini-, kromoni-, tiokromoni- ja tetrahydrokinoliinijohdannaisten amidinohydratsonit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineissa.

Amidinohydrasoner av tetralin-, kromon-, tiokromon- och tetrahydrokinolinderivat, förfarande för deras framställning samt deras användning i läkemedel.

Tetraliini-, kromoni-, tiokromoni- ja tetrahydrokinoliini- johdannaisten amidinohydratsonit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineissa

5 Esillä oleva keksintö koskee tetraliini-, kromoni-, tiokromoni- ja tetrahydrokinoliinijohdannaisten uusia amidinohydratsoneja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenkiertoon vaikuttavissa lääke-

10 Uudet amidinohydratsonit, jotka ovat tunnettuja seuraavasta yleisestä kaavasta I,



jossa

20 R merkitsee vetyä tai yhtä - neljää samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä: halogeeni, alkyylili (1-10 C-atomia), mahdollisesti substituoitu C_1 - C_6 -alkyyliamiinilla, alkoksi (1-10 C-atomia), alkyylitio (1-10 C-atomia), alkyylisulfinyyli (1-10 C-atomia), syano, hydroksi, nitro, mono- tai

25 polyfluorialkyylili (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia) mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia) amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia) $-O-C_1-C_6$ -alkyleeni- CO_2-R_{18} , jolloin R_{18} merkitsee C_1 - C_6 -alkyyliä, C_1 - C_6 -alkoksi- C_1 - C_6 -alkyleeniä, C_1 - C_6 -alkoksikarbonyyliä, $N-C_1-C_6$ -alkyylikarbamaattia, tai R on

30 $NR_{19}R_{20}$, jolloin R_{19} ja R_{20} ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät H:ta, $CO-C_1-C_6$ -alkyyliamiinia, CONH-heteroaryyliä, $CO-C_1-C_6$ -alkyyliä,

X on CR^1R^2 , O, $S(O)_n$ ($n = 0, 1, 2$), NR^3 , Se ja

35 A on sidos, CR^4R^5 , $CR^6R^7-CR^8R^9$, $CR^{10}R^{11}-CR^{12}R^{13}-CR^{14}R^{15}$, $CR^{16}=CR^{17}$ CO, C=NOH, jolloin

R^1 , R^2 , R_4 - R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai substituenttia ryhmästä: halogeeni, alkyyli (1-10 C-atomia), alkoksi (1-10 C-atomia), alkyylitio (1-10 C-atomia), alkyylisulfinyyli (1-10 C-atomia), syano, hydroksi, nitro, mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia) tai ne merkitsevät aromaattia tai heteroaromaattia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä - viidellä samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä: vety, halogeeni, alkyyli (1-10 C-atomia), alkoksi (1-10 C-atomia), alkyylitio (1-10 C-atomia), alkyylisulfinyyli (1-10 C-atomia), syano, hydroksi, nitro, mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia),

R^3 on vety, alkyyli (1-10 C-atomia), aryyli, asyyli (1-10 C-atomia) tai alkaanisulfonyyli (1-10 C-atomia), mahdollisesti substituoitu yhdellä - viidellä samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä: vety, halogeeni, alkyyli (1-10 C-atomia), alkoksi (1-10 C-atomia), alkyylitio (1-10 C-atomia), alkyylisulfinyyli (1-10 C-atomia), syano, hydroksi-nitro, mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia), isomeereinä, isomeeri-seoksina, rasemaatteina ja optisina antipodeina sekä niiden farmaseuttisesti hyväskytettävät suolat.

Suoloina mainittakoon esimerkiksi hydrokloridit, vetysulfaattit, sulfaattit, vetyfosfaatit, asetaatit, maleaatit, bentsoaatit, sitronaatit, tartraatit tai laktaatit.

Edullisina pidetään yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

A on yksinkertainen sidos, C_1-C_8 -alkyleeni, C_2-C_6 -alkenyleeni, CO, $C=NOH$, C_2-C_6 -alkenyleeni, substituoitu fenyyllillä, kloorifenyyllillä, nitrofenyyllillä, aminofenyyllillä, mono- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, di- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, aryyli- C_1-C_4 -alkyleenillä, fenoksi- C_1-C_4 -alkyleenillä, jolloin fenoksiryhmä on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, nitrolla, C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, syanolla, hydroksilla, aminolla, mono- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, di- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, tai di- C_1-C_3 -alkyyliamino- C_2-C_6 -alkyleenillä,

R on H, halogeeni, OH, nitro, amino, C_1-C_3 -monoalkyyliamino, C_1-C_3 -dialkyyliamino, C_1-C_6 -alkyyli, mahdollisesti substituoitu morfoliinilla, piperidiinillä, pyrrolidiinillä; C_1-C_6 -alkoksi, syano, $-O-CH_2-CO_2R_{18}$, jolloin R_{18} merkitsee C_1-C_4 -alkyyliä, C_1-C_4 -alkyylikarbamaattia, $NR_{19}R_{20}$, jolloin R_{19} ja R_{20} ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät H:tä, CO-morfoliinia, CO-piperidiiniä, CO-pyrrolidiiniä, CONH-pyridyyliä tai CO- C_1-C_4 -alkyyliä, ja

X on S, Se, O, SO_2 , CR_1R_2 tai NR_3 , jolloin R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C_1-C_6 -alkyyliä tai fenyyliä, jolloin fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_1-C_6 -alkyyllillä, C_1-C_6 -alkoksilla, hydroksilla, nitrolla, syanolla, aminolla, mono- C_1-C_4 -alkyyliaminolla tai di- C_1-C_4 -alkyyliaminolla ja, jolloin ryhmä R_3 merkitsee vetyä, asyyliä, fenyyliä, naftyyliä tai pyridyyliä ja fenyyli-, naftyyli- tai pyridyyli-ryhmät on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_1-C_6 -alkyyllillä, C_1-C_6 -alkoksilla, hydroksilla, syanolla, aminolla, mono- C_1-C_4 -alkyyliaminolla ja/tai di- C_1-C_4 -alkyyliaminolla.

Erityisesti tulevat kyseeseen yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

A on C_1-C_5 -alkyleeni, propenyleeni, CO, $C=NOH$, $CH=C$ -fenyyli, $CH=C$ -kloorifenyyli, fenyyli- C_1-C_3 -alkyleeni, dikloori-fenoksi- C_1-C_3 -alkyleeni tai $(CH_3)_2N-C_3$ -alkyleeni,

X on S, SE, O, SO_2 , CR_1R_2 tai NR_3 , jolloin R_3 on vety, fenyyli, nitrofenyyli tai etoksikarbonyyli, ja jolloin R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai fenyyliä,

R on vety, kloori, hydroksi, nitro, amino, C₁-C₃-alkyyli-
mahdollisesti substituoitu morfoliinolla, C₁-C₃-alkoksi,
-O-CH₂CO₂R₁₈, jolloin R₁₈ on C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₃-alkoksi-C₁-
C₄-alkyleeni, C₁-C₃-alkoksikarbonyyli tai N-C₁-C₃-alkyylikarba-
5 maatti; tai N R₁₉R₂₀, jolloin R₁₉ ja R₂₀ ovat samanlaisia tai
erilaisia ja merkitsevät vetyä, CO-morfolinoaa, CO-NH-pyridyyliä
tai asyyliä.

Yleisen kaavan I mukaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä
voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti. Niitä
10 saadaan esimerkiksi, kun ketonien, joilla on yleinen kaava (II),



jossa R, X ja A merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan rea-
goida laimennusaineiden läsnä ollessa, edullisesti katalyyttis-
ten määrien happoa läsnä ollessa 0-150°C:een välisessä lämpö-
tilassa, edullisesti 40-120°C:ssa aminoguanidiinin kanssa, jol-
20 la on kaava,



25 edullisesti happoadditiosuolan muodossa.

Reaktiotuotteet saostuvat yleensä, ne imusuodatetaan
ja pestään alemmilla alkoholeilla, edullisesti etanolilla.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan (III)
mukaisen aminoguanidiinin kanssa, edullisesti niiden suolojen
muodossa (esim. hydroklorideina tai karbonatteina) käytetään
30 edullisesti inerttejä, polaarisia, orgaanisia liuottimia,
joihin komponentit II ja III liukenevat hyvin ja reaktiotuote
saostuu vaikealiukoisessa muodossa. Reaktioon tarvittavina
liuottimina mainitaan esimerkiksi seuraavat:

Alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja i-propanoli, erityisesti etanoli. Ketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni. Happonitriilit, kuten esim. asetonitriili ja propionitriili. Eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani.

5 Lähtötuotteina tarvittavat ketonit ovat yleensä tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie).

 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ennalta-arvaamaton ja arvokas farmakologinen vaikutusspektri. Ne ovat spesifisellä tavalla vuorovaikutuksessa digitalisglykosidien tai niiden endogeenisten analogien ("Natriuretisches Hormon", "Endogenes Digitalis") kanssa.

 Tällöin osalla yhdisteistä on samat vaikutukset (agonistit eli vaikuttajat), kun taas toiset kumoavat digitaliksen vaikutuksen (antagonistit eli vastavaikuttajat).

 Näiden ominaisuuksien perusteella nämä aineet voivat sekä alentaa verenpaitetta tai niitä voidaan käyttää digitalismyrkytyksessä vasta-myrkkynä (antagonistit) että ne voivat myös kohottaa verenpainetta, sekä lisätä sydämen supistusvoimaa ja edistää munuaisten kautta tapahtuvaa keittosuolan eli natriumkloridin erittymistä (agonistit eli vaikuttajat).

 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttäen inerttejä, ei-toksisia, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin tulee terapeuttisesti vaikuttavan yhdisteen konsentraation olla kulloinkin noin 0,5 - 90 paino-%:ttia kokonaisseoksesta, so. yhdistettä tulee olla riittävässä määrin, jotta saavutettaisiin ilmoitettu annostusalue.

 Valmisteita valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vaikuttaviin aineisiin liuottimia ja/tai kantaja-aineita, mahdollisesti käyttäen emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esimerkiksi käytettäessä vettä laimennusaineena, voidaan mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimia.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi:

Vesi, ei-toksiset orgaaniset liuottimet, kuten parafiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinä- /see-samöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), kiinteät kantaja-aineet, kuten esim. luonnon kivijauheet (esim. kaoliinit, savimaat, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim. korkeadispersinen piihappo, silikaatit), sokerit, esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet (esim. polyoksietylenei-rasvahappo-esteri, polyoksietylenei-rasva-alkoholietteri, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dipsergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijätelipeät, metyyliisellulosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja liukuaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryyliisulfaatti).

Annostelu tapahtuu tavanomaisella tavalla, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, erityisesti perlinguaalisesti eli kielenpinnan kautta tai intravenöösisti eli ruiskeena laskimoon. Oraalisessa käytössä tabletit voivat sisältää luonnollisesti muiden kantaja-aineiden lisäksi myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäaineiden, kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinien ja vastaavien kanssa. Edelleen voidaan tabletointiin käyttää liukuaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryyliisulfaattia ja talkkia. Kun kyseessä ovat vesipitoiset suspensiot ja/tai eliksiirit, jotka on tarkoitettu oraaliseseen käyttöön, voidaan vaikuttaviin aineisiin lisätä edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalisessa annostelussa vaikuttavien aineiden liukosia voidaan käyttää lisäten sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

Yleensä intravenöösissä annostelussa on osoittautunut edulliseksi annostella määriä, jotka ovat noin 0,001-1 mg/kg, edullisesti noin 0,1 - 0,5 mg/kg painokiloa kohti tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi, ja oraalisessa annostelussa annostus on noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg painokiloa kohti.

Siitä huolimatta voi mahdollisesti olla tarpeellista poiketa mainituista määristä, ja nimittäin riippuen koe-eläimen ruumiinpainosta tai annostelutavasta, mutta myös riippuen eläinlajista ja sen yksilöllisestä reagoinnista lääkeaineeseen tai riippuen valmisteiden lajista ja ajankohdasta tai aikavälistä, jonka aikana anto tapahtuu. Niinpä voi joissakin tapauksissa riittää se, että tullaan toimeen pienemmällä määrällä kuin mitä edellä mainittu vähimmäismäärä on, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja täytyy ylittää. Suurempia määriä annosteltaessa voi olla suositeltavaa annostella nämä päivän aikana useampiin kerta-annoksiin jaettuina. Lääketieteessä pätee sama annostusalue. Sama koskee edellä olevia selvityksiä.

Esimerkki 1

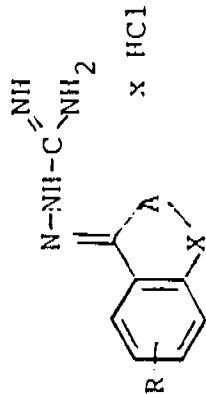
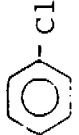
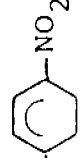
6-metoksi-1-tetraloni-amidinohydratsoni-hydrokloridi

21,1 g (0,12 moolia) 6-metoksitetralonia liuotettiin 2200 ml:aan metanolia ja lisättiin liuokseen, jossa oli 18 g (0,132 moolia) aminoguanidiinivetykarbonaattia metanoli/HCl:ssä (pH 2). Sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa, raakatuote imusuodatetaan ja kiteytetään asetonilla. Saanto: 25,2 g (65,4 %) Jp.: = 245 - 247°C (hajoten).

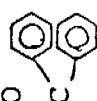
Esimerkki 2

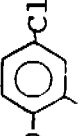
6-metoksi-2-metyyli-4-tiokromanoniamidinohydratsoni-hydrokloridi

4,1 g (0,02 moolia) 6-metoksi-2-metyyli-4-tiokromanonia liuotettiin lämmittäen 50 ml:aan metanolia ja lisättiin liuos, joka koostui 3 g:sta (0,022 moolia) aminoguanidiinivetykarbonaattia metanoli/HCl:ssä (pH 2). Annetaan seistä yön ajan huoneen lämpötilassa ja keitetään lopuksi paluujäähdyttäen 30 minuutin ajan. Sitten puolet liuottimesta poistetaan tislamalla rotaatiohaiduttimessa, muodostuneet kiteet imusuodatetaan ja pestään eetterillä. Saanto: 5,8 g (68,1 %) Sp.: 213 - 215°C.

Esi- merkki			X	Jähmettymis- piste (°C)	Vastaavasti kuten esimer- kissä
	R	A			
3	H	C=O	S	247	1
4	6-OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	CH=C-CH ₃	O	180-185	2
5	5-Cl	CH ₂ -CH ₂	O	290	2
6	6-OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	CH=C-CH ₃	O	225	2
7	5-NO ₂ , 6-OCH ₂ CO ₂ -C ₂ H ₅	CH=C-CH ₃	O	155	2
8	5-OCH ₃	CH=C-C ₆ H ₅	S	> 250	2
9	5-CH ₂ -N 	CH=C-CH ₃	O	132	2
10	6-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅				
11	H	C=O	N-C ₆ H ₅	240 (hajoten)	2
12	7-OCH ₃	CH=C- 	S	238-240	2
13	5-OCH ₃	CH=C-CH ₃	S	193-195	2
14	5-CO ₂ CH ₃	CH=C- 	S	232	2
15	H	C=O	N- 	287 (hajoten)	2
	H	CH ₂ CH ₂	CH ₂	160-61	1

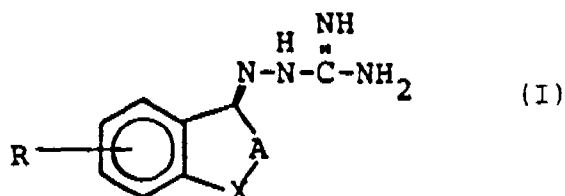
Esi- merkki	R	A	X	j _p (°C)	Vastaavasti kuten esi- merkissä
16	6-NH ₂	CH=C-CH ₃	S	>260	2
17	8-NH-CO-N' 	CH=C-CH ₃	S	215	2
18	7-Cl	CH=C-CH ₃	O	-	2
19	7-OCH ₃	CH=C- 	O	-	2
20	H	C=N-OH	S	-	2
21	6-NHCO-NH- 	CH=C-CH ₃	S	222	2
22	6-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	CH=C-CH ₃	O	213-215	2
23	5-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	CH=C-CH ₃	O	172	2
24	H	CH=C-CH ₃	Se	140	2
25	5-NHCOCH ₃	CH ₂ -CH ₂	S	273-75	1
26	7-Cl	CH ₂ -CH ₂	SO ₂	248-50	1
27	5-CH ₃ , 8-NH ₂	CH ₂ -CH ₂	S	263-65	2
28	6-OCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ -CH ₂	S	220-22	1
29	5-OH	CH ₂ -CHCH ₃	S	158-60	1
30	5-OCH ₃ , 8-CH ₃	CH ₂ -CHCH ₃	S	145-147	2
31	5-NO ₂ , 7-Cl	CH ₂ -CH ₂ 	S	270	1
32	7-OH	CH ₂ -CH- 	O	263-65	2

Esi- merkki	R	A	X	j p (°C)	Vastaavasti kuten esi- merkissä
33	7-Cl	CH ₂ -CH ₂	O	273-75	1
34	6-Cl	CH ₂ -CH ₂	NH	255-58	1
34	6-Cl	CH ₂ -CH ₂	NH	255-58	1
35	5-OCH ₃	CH ₂	CH ₂	270-72	1
36	H	CH ₂ CH-CH(CH ₃) ₂	O	243-45	1
37	H	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -	O	228-30	2
		CH-CH ₂			
38	8-OH	CH ₂ -CH-CH(CH ₃) ₂	O	278-80	1
39	H	CH ₂ -CH ₂	NH	245-47	1
40	7-OCONHCH ₃	CH ₂ -CH- 	O	220	1
41	H	CH ₂		265	1
42	H	CH ₂	CH- 	250	1
43	6-Cl	CH ₂ -CH ₂	S	228-30	1
44	6-OH	CH ₂ CH-CH ₃	O	233-35	2
45	7-CH ₃	CH ₂ -C 	O	205-07	1
46	H	CH ₂ -CH ₂	O	268-70	1

Esi- merkki	R	A	X	j p (°C)	Vastaavasti kuten esi- merkissä
47	6-Cl	CH ₂	CH ₂	>280	1
48	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₂	O	208-10	2
49	6-Cl	CH ₂ -CH ₂	N-COC ₂ H ₅	280-81	1
50	H	CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₂	172-74	2
51	H	CH ₂ -CHO-  -CH ₂	CH ₂	198-202	2
52	4-CH ₃ , 7-CH ₃	CH ₂	CH ₂	235-36	1
53	H	CH ₂	CH ₂	270-72	1
54	5-OCH ₃ , 6-OCH ₃	CH ₂	CH ₂	210-11	1
55	5-CH ₃ , 7-CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	233-35	1
56	5-OCH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	215-16	1

Patenttivaatimukset:

1. Amidinohydratsonit, joilla on yleinen kaava I,



10 jossa

R merkitsee vetyä tai yhtä - neljää samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä: halogeeni, C_1-C_{10} -alkyyli, mahdollisesti substituoitu C_1-C_6 -alkyyliamiinilla, C_1-C_{10} -alkoksi, C_1-C_{10} -alkyyllitio, C_1-C_{10} -alkyylisulfinyyli, syano, hydroksi, nitro, mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia),
 15 mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyyllitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia), -O- C_1-C_6 -alkyleeni-CO₂-R₁₈, jolloin R₁₈ merkitsee C_1-C_6 -alkyyliä, C_1-C_6 -alkoksi- C_1-C_6 -alkyleeniä, C_1-C_6 -alkoksikarbonyyliä tai N- C_1-C_6 -alkyylikarbamaattia, tai R on NR₁₉R₂₀, jolloin R₁₉ ja R₂₀ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät H:ta, CO- C_1-C_6 -alkyyliamiinia, CONH-heteroaryyliä, CO- C_1-C_6 -alkyyliä,

25 X on CR¹R², O, S(O)_n (n = 0, 1, 2), NR³, Se ja
 A on sidos, CR⁴R⁵, CR⁶R⁷-CR⁸R⁹; CR¹⁰R¹¹-CR¹²R¹³-CR¹⁴R¹⁵, CR¹⁶=CR¹⁷CO, C = NOH, jossa

R¹, R², R⁴ -R¹⁷ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai substituentteja ryhmästä; halogeeni, C_1-C_{10} -alkyyli, C_1-C_{10} -alkoksi, C_1-C_{10} -alkyyllitio, C_1-C_{10} -alkyyli-
 30 sulfinyyli, syano, hydroksi, nitro- mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyyllitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia) tai ne merkitsevät aromaattia tai heteroaro-
 35 maattia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä - viidellä

samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä:

vety, halogeeni, C_1-C_{10} -alkyyli, C_1-C_{10} -alkoksi, C_1-C_{10} -alkyylitio, C_1-C_{10} -alkyyლისulfinyyli, syano, hydroksi, nitro, mono- tai polyfluorialkyyli, (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia), ja

R^3 on vety, C_1-C_{10} -alkyyli, aryyli, C_1-C_{10} -asyyli tai alkaanisulfonyyli (1-10 C-atomia), mahdollisesti substituoitu yhdellä - viidellä samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä: vety, halogeeni, C_1-C_{10} -alkyyli, C_1-C_{10} -alkoksi, C_1-C_{10} -alkyylitio, C_1-C_{10} -alkyyლისulfinyyli, syano, hydroksi, nitro, mono- tai polyfluorialkyyli (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkoksi (1-5 C-atomia), mono- tai polyfluorialkyylitio (1-5 C-atomia), amino, monoalkyyliamino (1-5 C-atomia), dialkyyliamino (kulloinkin 1-5 C-atomia), isomeereinä, isomeeriseoksina, rasemaatteina ja optisina antipodeina sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

A on yksinkertainen sidos, C_1-C_8 -alkyleeni, C_2-C_6 -alkenyleeni, CO, C=NOH, C_2-C_6 -alkenyleeni, substituoitu fenyyllillä, kloorifenyyllillä, nitrofenyyllillä, aminofenyyllillä, mono- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, di- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, aryyli- C_1-C_4 -alkyleenillä, fenoksi- C_1-C_4 -alkyleenillä, jolloin fenoksiryhmä on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, nitrolla, C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, syanolla, hydroksilla, aminolla, mono- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla, di- C_1-C_3 -alkyyliamiinilla tai di- C_1-C_3 -alkyyliamino- C_2-C_6 -alkyleenillä,

R on H, halogeeni, OH, nitro, amino, C_1-C_3 -monoalkyyliamino, C_1-C_3 -dialkyyliamino, C_1-C_6 -alkyyli, mahdollisesti substituoitu morfoliinilla, piperidiinilla, pyrrolidiinillä: C_1-C_6 -alkoksi, syano, $-O-CH_2-CO_2R_{18}$, jolloin R_{18} merkitsee C_1-C_4 -alkyyliä C_1-C_4 -alkyylikarbamaattia, $NR_{19}R_{20}$, jolloin R_{19} ja R_{20} ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät H:ta, CO-morfoliinia, CO-piperidiiniä, CO-pyrrolidiiniä, CONH-pyridyyliä

tai CO-C₁-C₄-alkyyliä ja

X on S, Se, O, SO₂, CR₁R₂ tai NR₃, jolloin R₁ ja R₂ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C₁-C₆-alkyyliä tai fenyyliä, jolloin fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C₁-C₆-alkyyllillä, C₁-C₆-alkoksilla, hydroksilla, nitrolla, syanolla, aminolla, mono-C₁-C₄-alkyyliaminolla tai di-C₁-C₄-alkyyliaminolla, ja jolloin ryhmä R₃ on vety, asyyli, fenyyli, naftyyli tai pyridyyli ja fenyyli-, naftyyli- tai pyridyyli-ryhmät on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C₁-C₆-alkyyllillä, C₁-C₆-alkoksilla, hydroksilla, syanolla, aminolla, mono-C₁-C₄-alkyyliaminolla ja/tai di-C₁-C₄-alkyyliaminolla.

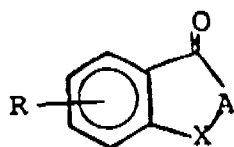
3. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

A on C₁-C₅-alkyleeni, propyleeni, CO, C=NON, CH=C-fenyyli, CH=C-kloorifenyyli, fenyyli-C₁-C₃-alkyleeni, dikloorifenoksi-C₁-C₃-alkyleeni tai (CH₃)₂N-C₃-alkyleeni,

X on S, Se, O, SO₂, CR₁R₂ tai NR₃, jolloin R₃ on vety, fenyyli, nitrofenyyli tai etoksikarbonyyli ja, jolloin R₁ ja R₂ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai fenyyliä,

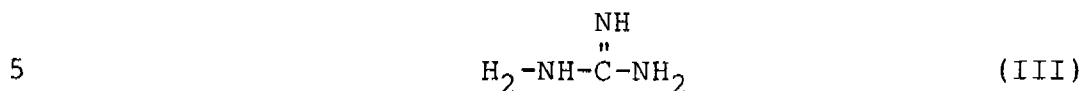
R on vety, kloori, hydroksi, nitro, amino, C₁-C₃-alkyyli, mahdollisesti substituoitu morfoliinolla, C₁-C₃-alkoksi, -O-CH₂CO₂R₁₈, jolloin R₁₈ on C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₃-alkoksi-C₁-C₄-alkyleeni, C₁-C₃-alkoksikarbonyyli tai N-C₁-C₃-alkyylikarbamaatti; tai N R₁₉R₂₀, jolloin R₁₉ ja R₂₀ ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, CO-morfolinoa, CO-NH-pyridyyliä tai asyyliä.

4. Menetelmä patenttivaatimuksien 1-3 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että ketonien, joilla on yleinen kaava (II),



(II)

jossa R, X ja A merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksissa 1-3, annetaan reagoida laimennusaineiden läsnä ollessa 0-150°C:een välisessä lämpötilassa aminoguanidiinin kanssa, jolla on kaava (III),



5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktio suoritetaan katalyyttisten määrien
happoa läsnä ollessa.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
10 n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan 40-120°C:een väli-
sessä lämpötilassa.

7. Lääkeaineet, jotka ovat tunnettuja siitä, että ne
sisältävät vaikuttavana aineena patenttivaatimuksen 1-3
mukaista yhdistettä.

15 8. Sairauksien hoitoon käytettävät, patenttivaatimuksien
1-3 mukaiset amidinohydratsonit.

9. Patenttivaatimuksien 1-3 mukaisten yhdisteiden käyttö
sairauksien hoitamiseksi.

20 10. Patenttivaatimuksien 1-3 mukaisten yhdisteiden käyttö
kohoneen verenpaineen, digitalis-myrkytyksen ja liian alhai-
sen verenpaineen hoitamiseksi, sydämen supistusvoiman lisäämi-
seksi tai keittosuolaerityksen edistämiseksi.