

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834704 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834704**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D405/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.04.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.12.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.04.1983 PCT/FR1983/000074**
Internationell ansökan - International
application

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

21.04.1982 FR 82/06832

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Bouchara, Emile, 75bis, avenue Foch, Pariisi France, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Cornu, Pierre-Jean, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

2 •Perrin, Claude, France, RANSKA, (FR)

3 •Dumaitre, Bernard, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 •Streichenberger, Gilles, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uudet karboksamidoguanidiinit, menetelmä niiden aikaansaamiseksi ja niitä sisältävät lääkekoostumukset.

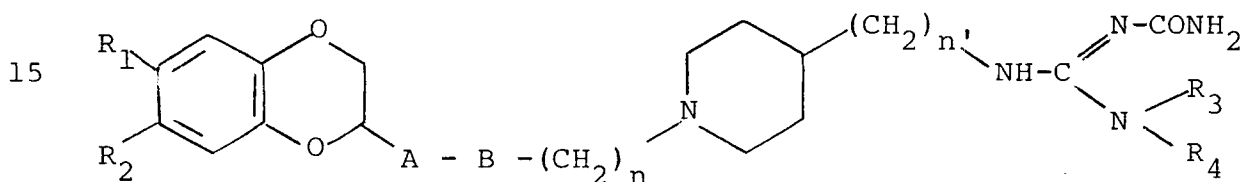
Nya karboxamidoguanidiner, förfarande för framställning av dem och läkemedelskompositioner innehållande desamma.

Uudet karboksamidoguanidiinit, menetelmä niiden aikaan-
saamiseksi ja niitä sisältävät lääkekoostumukset

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet substituoidut guani-
diinit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältä-
vät lääkekoostumukset.

Täsmällisemmin sanoen tämän keksinnön avulla aikaansaa-
daan piperidiinirenkaaseen kytkettyjä trisubstituoituja
guanidiineja.

Erityisesti tämän keksinnön kohteena ovat kaavan I



mukaiset karboksamidoguanidiinit, missä kaavassa R_1 ja R_2 ,
toisistaan erillään, ovat vety, halogeeni, alempi alkyyli-
radikaali, alempi alkoksiradikaali, trifluorometyyliradikaali,
nitroryhmä tai aminoryhmä;
tai R_1 ja R_2 yhdessä ovat alkyleenidiksiiriryhmä;
 R_3 on alempi alkyyli-
radikaali, syklo-alempi-alkyyli-
radikaali, aryyli-alempi-alkyyli-
radikaali tai alempi alkenyyli-
radikaali, aryyli-alempi-alkyyli-
radikaali, alempi alkenyyli-
radikaali tai asyyli-
radikaali;
tai R_3 ja R_4 yhdessä ovat sellaisen tyyppiä sisältävän hetero-
renkaan alkyleeniradikaali, jossa on 3 - 7 sidosta, jotka
voivat sisältää toisen heteroatomia,
 n on 0 tai 1 ja n' on 0 tai 1.
 A on yksinkertainen sidos tai $-CH_2-$ ja B on $-CHOH-$ tai $CO-$
ryhmä
tai A on $-CHOH-$ tai $-CO-$ ryhmä ja B on yksinkertainen sidos
tai $-CH_2-$.

Tämän keksinnön kohteena ovat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat mineraalihapon tai orgaanisen hapon, edullisimmin terapeuttisesti yhteensopivan hapon kanssa.

5 Johtuen siitä, että nämä yhdisteet sisältävät ainakin yhden asymmetrisen hiiliatomin, liuottamisen jälkeen on kaavan I mukaisista yhdisteistä mahdollista saada vasemmalle kiertävä (levorotatory) tai oikealle kiertävä (dextrorotatory) isomeeri.

10 Lisäksi, johtuen C = N sidoksen jäykkyydestä, karboksamidoryhmä voi sijaita tämän sidoksen määräämän tason jommalla kummalla puolella. Tästä seuraa syn- ja anti-isomerian mahdollisuus.

15 Nämä isomeerit voidaan eristää fysikaalisin keinoin.

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat siksi kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiiviset isomeerit ja kaavan I mukaisen yhdisteen syn- ja anti-isomeerit.

20 Kaavan I tarkoituksena on esittää eräs karboksamidoguanidiinien mahdollisista rakenteista. Happamessa väliaineessa mikä tahansa guanidiiniryhmän tyyppiatomeista voi olla protonoitunut. Tästä tuloksena on, että keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä kummassakin tautomeerisessä muodossa, jotka ovat

25 imino-karboksamidoamiini ja amino-karboksamidoimiini.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloista voidaan erityisemmin mainita hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit, fosfaatit, tio-

30 sulfaatit, formiaatit, asetaatit, maleaatit, fumaraatit, bentsoaatit, 2,6-diklooribentsoaatit, sitraatit, tart-

raatit, metoksisalisylaattit, 3,4,5-trimetoksibentsoaatit, vanillaatit, 0-karbetoksi-syringoaatit, naftoaatit, bentseenisulfonaatit, metaanisulfonaatit, isetionaatit,

35 nikotinaatit, isonikotinaatit, embonaatit ja glukooosi-fosfaatit.

Mitä keksintöön tulee, alempi alkyyiliradikaali on hiilivetyradikaali, jossa on 1 - 6 hiiliatomia suorassa tai haaroituneessa ketjussa, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, isopropyli, sec-butyyli, tert-butyyli, 5 pentyyli, neopentyyli ja n-heksyyli.

Alemmassa alkoksiradikaalissa on 1 - 6 hiiliatomia alkyyliosassa, joka voi olla suora tai haaroitunut, kuten esimerkiksi metoksi, etoksi, isopropoksi, tert-butoksi tai pentyloksi.

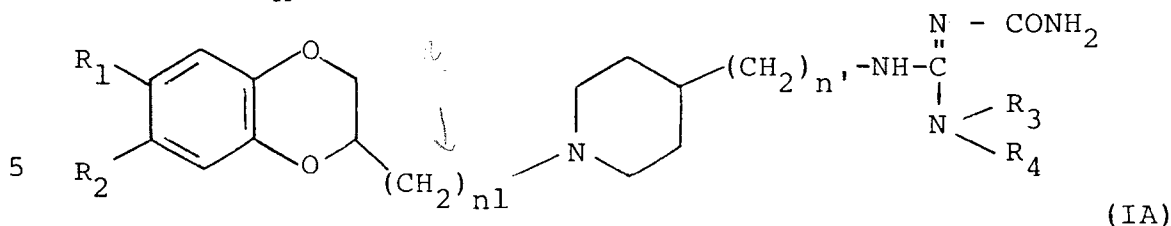
10 Asyyiliradikaali on peräisin orgaanisesta karbonihaposta, jossa on 1 - 12 hiiliatomia, jollaisia happoja ovat esimerkiksi alkyylikarbonihappo, aryyli-alkyylikarbonihappo, sykloalkyylikarbonihappo, aryyli-karbonihappo ja heteroaryylikarbonihappo. Tässä suhteessa voidaan erityisesti mainita asetyyli- 15 tähde, butyryyli- tähde, bentsoyyli- tähde, 3,4,5-trimetoksi-bentsoyyli- tähde, syklopropyyli- tähde tai nikotinoyyli- tähde.

Parametreille n ja n' annettavilla merkityksillä on tärkeä osuus kaavan I mukaisten yhdisteiden 20 farmakologisten ominaisuuksien kannalta. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutuksen voimakkuutta tai kesto-aikaa voidaan muuttaa muuntelemalla alkyyliketjun pituutta molekyylin jommassa kummassa osassa.

25 Kun R_3 ja R_4 yhdessä ovat tyyppiä sisältävän heterosyklin alkyleeniketjuna, ne voivat muodostaa atsiridinyylirenkaan, atsetidinyylin, pyrolidinyylin, piperidinyylin, heksahydropyrimidinyylin, tetrahydro- 30 tiätsinyylin, heksametyleeniminon, heptametyleeniminon, morfolinon, piperatsinon, alkyyli- piperatsinoryhmän, hydroksialkyyli- piperatsinoryhmän tai asyloksi-alkyyli- piperatsinoryhmän.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä voidaan mainita erityisemmin

- kaavan I_A

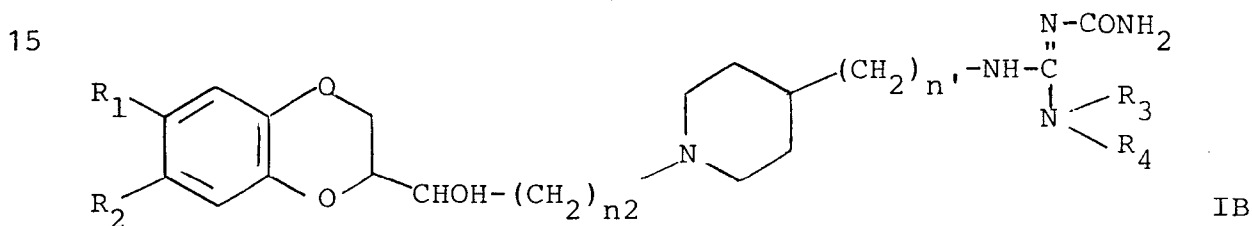


mukaiset yhdisteet, missä kaavassa

n_1 on kokonaisluku suuruudeltaan 0 - 3

ja substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja n' on edellä
10 esitetyt merkitykset,
samoin kuin niiden happoadditiosuolat mineraalihapon
tai orgaanisen hapon kanssa,

- kaavan I_B

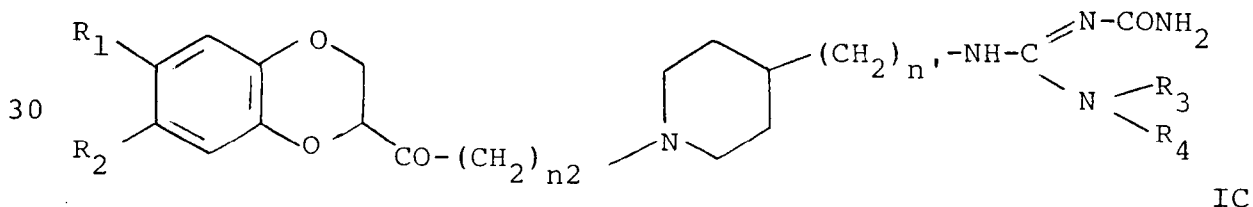


20 mukaiset yhdisteet, missä kaavassa

n_2 on kokonaisluku suuruudeltaan 0 - 2

ja substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja n' on samat
määritelmät kuin edellä,
samoin kuin niiden happoadditiosuolat mineraalihapon
25 tai orgaanisen hapon kanssa,

- kaavan I_C



mukaiset yhdisteet, missä kaavassa

tekijöillä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n' ja n_2 on samat

35 määritelmät kuin edellä on annettu,
samoin kuin niiden happoadditiosuolat mineraalihapon
tai orgaanisen hapon kanssa, ja erityisesti

- 1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
4-(N-karboksamido-N'-metyyliguanidinyyli)piperidiini
- 1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-betsodioksin-2yl)metyyli]-
4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyyli)metyyli-
5 piperidiini
- 1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
4-[(N-karboksamido-N'-allyyliguanidinyyli)metyyli]
- 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
4-[(N-karboksamido-N'-allyyliguanidinyyli)metyyli]-
10 piperidiini
- 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
4-[(N-karboksamido-N'-trimetyylipropyli)guanidinyyli)-
metyyli]-piperidiini
- 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
15 4-(N-karboksamido-N'-syklopropyyliguanidinyyli)-
metyylipiperidiini
- 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-
4-[(N-karboksamido-N'-morfolinoguanidinyyli)-
metyyli]-piperidiini.

20 Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia, ja nimenomaisesti antihypertensiivisiä ominaisuuksia, jotka liittyvät keskushermostoon kohdistuvaan vähäiseen rauhoittavaan (sedatiiviseen) vaikutukseen. Korkeasta
25 aktiivisuustasosta johtuen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja on käytetty eläinten tai ihmisten hoitamisessa aktiivisina ainesosina, joiden tarkoituksena on hypertensiivisen tilan vaikutusten rajoittaminen tai ehkäiseminen.

30 Näitä tarkoituksia varten niitä käytetään farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka on tarkoitettu annettavaksi parenteraalista, oraalista, rektaalista tai sublingvaalista tietä.

35 Farmaseuttiset koostumukset sisältävät aktiivisena ainesosana ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen happoadditiosuolaa sekoitettuna tai yhdistettynä inerttiin, myrkyttömään farmaseuttisesti

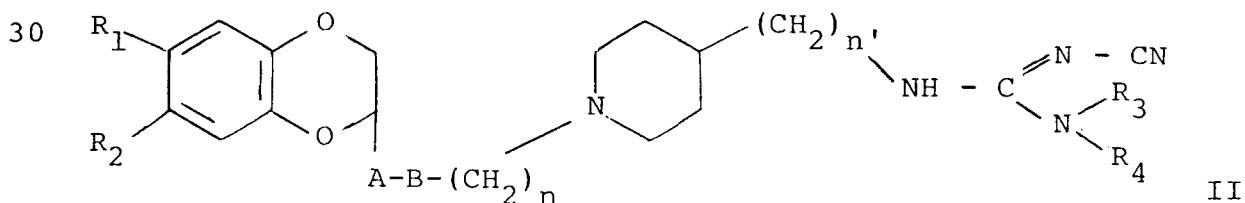
hyväksyttävissä olevaan välittäjä- tai kantoaineeseen.

Edullisina annostelumuotoina voidaan mainita
päälystetyt tai päälystämättömät tabletit, kapselit,
pehmeät gelatiinikapselit, rakeet, moniydintabletit,
5 tipat, juotavat liuokset tai suspensiot, injikoitavat
liuokset tai suspensiot ampulleihin, moniannospulloihin
tai autoinjektoruiskuihin pakattuina, peräpuikot,
kielen alle sijoitettavat tabletit.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koos-
10 tumukset voivat lisäksi sisältää yhden tai useampia
 muita aktiivisia ainesosia, joilla on samankaltainen
vaikutus tai täydentävä vaikutus tai synergistinen
vaikutus. Voidaan hyvin lisätä tiatsidi- tai triamino-
pteridiinisarjaan kuuluva diureettinen aine tai
15 beetasalpaaja (beta blocking agent), kuten propranololi,
pindololi tai atenololi.

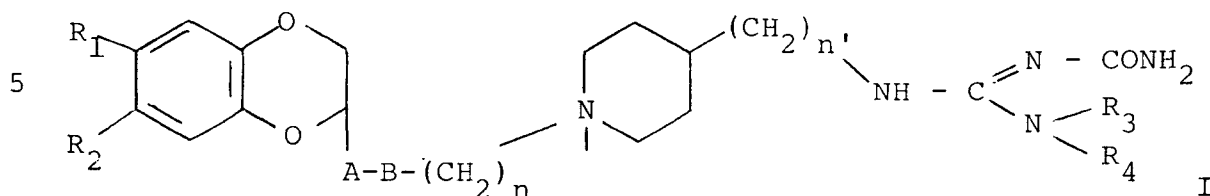
Päivittäinen annostus voi vaihdella laajoissa
rajoissa riippuen terapeuttisesta käytöstä, lääkkeen
antamistavasta, potilaan iästä ja hypertensiivisen tilan
20 kestoajasta. Tavallisesti aikuisella potilaalla annostus
vaihtelee alueella 0,1 - 50 mg annostusyksikköä kohti
ja alueella 0,1 - 150 mg päivässä. Edullisesti tämän
keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät
kaavan I mukaista aktiivista ainesosaa tai sen suolaa 0,1 -
25 25 mg annostusyksikköä kohti.

Tällä keksinnöllä aikaansaadaan myös menetelmä
kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, ja
mainitulle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan II



35 mukainen syanoguanidiini, missä kaavassa substituent-
tien R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, B, n ja n' määritelmät pysyvät
samoina kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan

happamen hydrolyysiaineen kanssa, jolloin saadaan
kaavan I mukainen vastaava karboksiamidoguanidiini



missä kaavassa substituentit R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, B, n ja
10 n' ovat määritellyt samoin kuin edellä on mainittu,
mikä saatu reaktiotuote voidaan haluttaessa
- muodostaa suolaksi lisäämällä mineraalihappoa tai
orgaanista happoa,
- hajottaa optisesti aktiivisiksi isomeereikseen muodos-
15 tamalla se suolaksi käyttäen optisesti aktiivista
happoa, tai
- kun R_4 on vety - asyloida karbonihapon funktionaali-
sen johdannaisen avulla, jolloin aikaansaadaan kaavan I
mukainen yhdiste, jossa R_4 on asyyli- tai -hede.

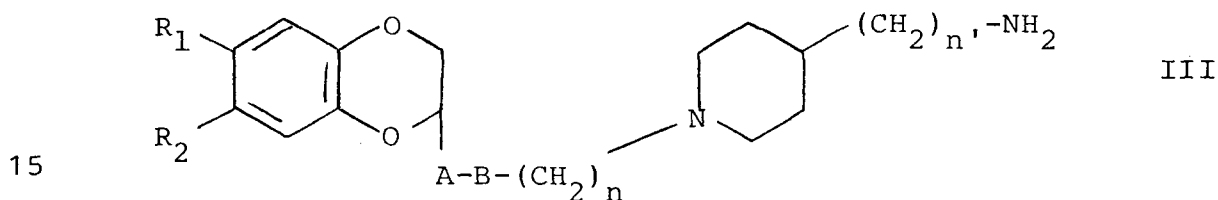
20 Tämän keksinnön mukaisen menetelmän edullis-
sessa suoritusmuodossa syanoryhmän hydrolyysi suori-
taan huoneen lämpötilassa väkevällä mineraalihapolla,
kuten rikkihapolla, tai kuumentamalla halogeenivetyhapon,
kuten suolahapon tai perkloorihapon, läsnäollessa.
25 Voidaan myös ajatella käytettävän polykarboksyyli-
tyyppejä hartseja tai polysulfonihartseja, kuten tavaramer-
killä NALFION myynnissä olevaa.

Kaavan I mukaisen yhdisteen isomeereikseen
jakaminen voidaan suorittaa muuttamalla se suolaksi
30 optisesti aktiivisen hapon avulla, kuten esimerkiksi
d-viinihapon, dibentsoyylid-viinihapon, NN-dietyyli-
d-tartraamihapon, pimaarihapon, abiетиinihapon,
d-kamfosulfonihapon, optisesti aktiivisen naftaleeni-
dioksifosfonihapon tai glukosi-1-fosforihapon avulla.

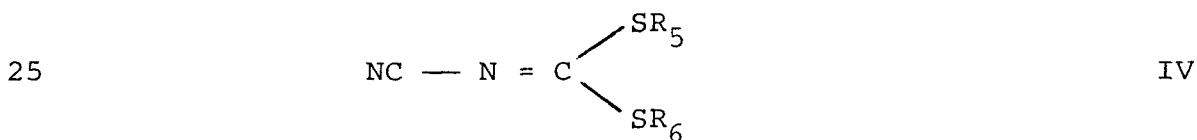
35 Sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa
 R_4 on vety, asylointi voidaan suorittaa käyttämällä
karbonihapon funktionaalista johdannaista, kuten

happohalidia, happoanhydridia, happo-seka-anhydridia di-alkyylikarbodi-imidin tai disykloalkyylikarbodi-imidin kanssa, sellaisen aineen läsnäollessa tai ilman sellaisen aineen läsnäoloa, joka parantaa asyloitumista, kuten esimerkiksi hydroksybentsotriatsolin, karbonyyli-
 5 di-imidatsolin, 4-dimetyyliaminopyridiinin, pyridiinin tai heksametyyli-fosforotriamidin läsnä- tai poissa-ollessa.

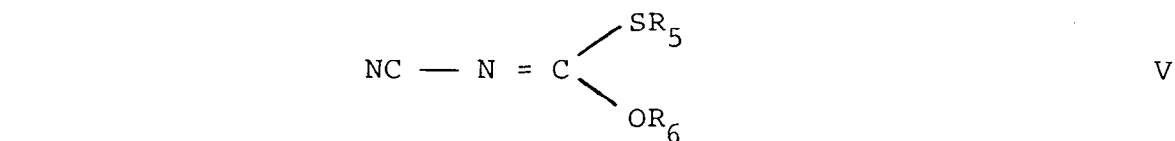
Lähtöaine, kaavan II mukaiset syanoguanidiinit,
 10 saadaan menetelmällä, joka käsittää sen, että kaavan III



mukainen 4-aminopiperidiini, missä kaavassa substituentit R_1 , R_2 , n ja n' määritellään siten kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan
 20 sellaisen syaania iminoivan reagenssin kanssa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat
 - kaavan IV mukaiset alkyyli-(syanoimino)-isoditio-karbonaatit

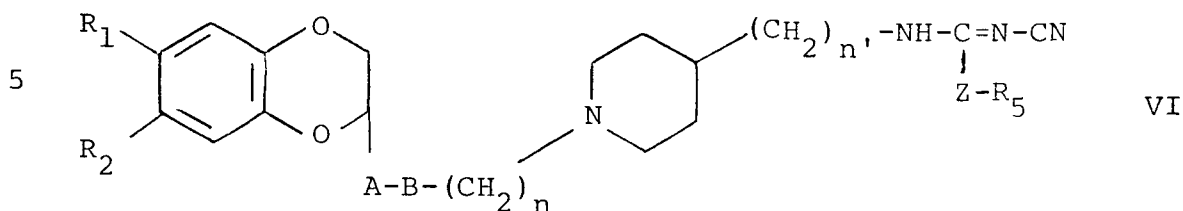


missä kaavassa R_5 ja R_6 ovat alempia alkyyli-
 kaaleja, ja
 30 - kaavan V mukaiset seka-alkyyli-(syanoimino)-isotio-karbonaatit



missä kaavassa tekijöillä R_5 ja R_6 on edellä esitetyt määritelmät,

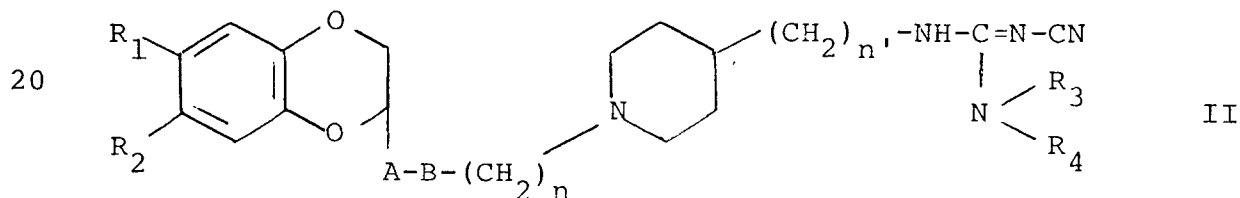
jolloin saadaan kaavan VI mukaiset isotioureat tai isoureat,



missä kaavassa tekijät R_1 , R_2 , R_5 , n ja n' ovat määritellyt kuten edellä,
 ja Z on happiatomi tai rikkiatomi,
 ja saatu reaktiotuote kondensoidaan edelleen kaavan



mukaisella primaarisella tai sekundaarisella amiinilla,
 jolloin saadaan kaavan II mukainen syanoguanidiini



Seuraavat esimerkit on tarkoitettu pelkästään havainnollistamaan keksintöä. Ne eivät rajoita keksintöä millään tavoin.

Esimerkki I

1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyyli]-piperidiini

10 g 1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli]-4-[(N-syano-N'-metyyli)guanidinyyli]-piperidiiniä liuotetaan 500 ml:aan rikkihapon N-liuosta ja ja 50 ml:aan etanolia.

Koko seoksen annetaan seistä viikon ajan huoneen lämpötilassa, sitten se tehdään alkaaliseksi lisäämällä natriumhydroksidia, jolloin aikaansaadaan

värittömien kiteiden saostuminen. Ne suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan.

Etyyliasetaatista tapahtuneen uudelleen-
kiteyttämisen jälkeen saadaan talteen 6,1 g haluttua
5 karboksamidia värittöminä suomuina, SP = 94 - 95°C.

Esimerkki II

1-[2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2yl)-
metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-allyyliguanidinyyli)]-
piperidiini ja sen fumaraatti

10 Liuos, jossa on 3,2 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-
1,4-betsodioksin-2yl)metyyli]-4-[(N-syano-N'-allyyli)-
guanidinyylimetyyli]-piperidiiniä 100 ml:ssa rikki-
hapon N-liuosta, valmistetaan ja sen annetaan seistä viikon
ajan huoneen lämpötilassa.

15 Liuos tehdään sen jälkeen emäksiseksi lisää-
mällä siihen natriumhydroksidia, ja sitten se uutetaan
kloroformilla.

Kloroformiliuos erotetaan, pestään vedellä,
kuivataan ja väkevöidään, jolloin pystytään saamaan
20 talteen 6,1 g öljyistä jäännettä, joka muutetaan fuma-
raatukseen sekoittamalla se liuokseen, jossa on 3,3 g
fumaarihappoa 100 ml:ssa etanolia. Muodostuneet kiteet
pestään etanolilla ja kuivataan. Täten saadaan 6,5 g
halutun karboksamidin fumaraattia. SP = 200°C.

Esimerkki III

1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)-
metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyyli]-
metyyli]-piperidiini ja sen fumaraatti

30 Liuos, jossa on 3,2 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-
1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-4-[(N-syano-N'-metyyli)-
guanidinyyli)metyyli]-piperidiiniä 100 ml:ssa rikki-
hapon N-liuosta, valmistetaan ja sen annetaan seistä
viikon ajan huoneen lämpötilassa.

35 Seos tehdään sitten emäksiseksi lisäämällä
siihen natriumhydroksisia, sitten se uutetaan kloro-
formilla ja väkevöidään. Täten aikaansaadaan 3,1 g
paksujuoksuista öljymäistä jäännettä.

Tämä yhdiste ei kiteydy, ja se muutetaan fumaraatikseen sekoittamalla se liuokseen, jossa on 4 g fumaarihappoa 95 % etanolissa. Saadaan 3 g värit- tömiä kiteitä, joiden sulamispiste on 200-201°C.

5 Tämä yhdiste kiteytyy käytettäessä $\frac{1}{2}$ moolia vettä.

Esimerkki IV

1-[(2,3-dihydro-[4H]-(1,4-bentsodioksin-2yl)- metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-1,2,2-trimetyyllipropyli)-
10 guanidinyylimetyyli]-piperidiini

10 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)metyyli]-4-[(N-syano-N'-1,2,2-trimetyyllipropyli)- guanidinyylimetyyli]-piperidiiniä annetaan liueta 200 ml:aan rikkihapon N-liuosta ja 100 ml:aan etanolia.

15 Seisottuaan yhden viikon ajan huoneen lämpö- tilassa väliaine tehdään emäksiseksi lisäämällä siihen natriumhydroksidia, sitten vesiliuos uutetaan kloro- formilla. Kloroformiliuokset väkevöidään kuivaksi. Öljymäinen jäännös liuotetaan uudelleen asetonitriiliin,
20 josta tuote kiteytyy nopeasti. Muodostuneet kiteet suodatetaan, pestään asetonitriilillä ja kuivataan.

3,5 g haluttua karboksamidia saadaan kiteinä, joiden sulamislämpötila on 164-165°C.

Esimerkki V

25 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)- metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-allyyli)guanidinyyli- metyyli]-piperidiini

6 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioxin-2yl)-metyyli]-4-[(N-syano-N'-allyyli)guanidinyylimetyyli]-
30 piperidiiniä annetaan liueta 150 ml:aan rikkihapon N-liuosta, ja seoksen annetaan seistä viikon ajan huoneen lämpötilassa.

Sen jälkeen kun väliaine on tehty emäksiseksi lisäämällä siihen natriumhydroksidia ja kun se on sitten
35 uutettu kloroformilla, öljymäinen yhdiste saadaan kloroformiliuoksen haihduttamisen jälkeen. Yhdiste puhdistetaan kromatografisesti kolonnissa, jossa

täytteenä on silica H (Merck), ja käyttämällä eluoivana liuottimena kloroformin ja isopropyylimiinin seosta.

Täten saadaan 4 g öljymäistä yhdistettä, joka kiteytyy eetteriin sekoittamisen jälkeen. Puhdas yhdiste
5 sulaa 80-82°C lämpötilassa.

Esimerkki VI

1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)-
metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-syklopropyyli)guanidinyyli-
metyyli]-piperidiini

10 3,7 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-
2yl)-metyyli]-4-[(N-syano-N'-syklopropyyli)guanidinyyli-
metyyliä] suspendoidaan 50 ml:aan 10 % suolahappoa.
Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan,
sitten sen annetaan palautua huoneen lämpötilaan.

15 Liuos neutraloidaan lisäämällä siihen natrium-
hydroksidia, sitten se uutetaan kloroformilla. Kloro-
formiliuokset erotetaan, pestään vedellä, kuivataan
natriumsulfaatilla ja poistetaan tislaamalla.

20 Öljymäinen jäännös sekoitetaan 50 ml:aan
liuosta, jossa on 3 g fumaarihappoa etanolissa. Kitey-
tyminen pannaan alulle raaputtamalla. Seistytään yhden
yön 0°C lämpötilassa kiteytynyt fumaraatti erotetaan.

Kiteet pestään etanolilla, sitten kuivataan
vakuumissa. 3,65 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentso-
25 dioksin-2yl)-metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-syklopro-
pyyli)guanidinyylimetyyli]-piperidiinin fumaraattia
saadaan täten. Sen sulamispiste on 194-196°C.

Esimerkki VII

1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)-
30 metyyli]-4-[(N-karboksamido-N-morfolinyyli)guanidinyyli-
metyyli]-piperidiini

4 g 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-
2yl)-metyyli]-4-[(N-syano-N'-morfolinyyli)guanidinyyli-
metyyli]-piperidiiniä liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja
35 siihen lisätään 10 ml 2 N rikkihappoa. Koko seoksen
annetaan seistä viikon ajan huoneen lämpötilassa, sitten
se neutraloidaan lisäämällä siihen natriumhydroksidia.

Liuos uutetaan sitten kloroformilla. Kloroformi-
liuokset erotetaan, pestään vedellä kunnes ne ovat
neutraaleja, kuivataan ja haihdutetaan. Näin aikaan-
saadaan 2,8 g haluttua karboksamidia, joka puhdistetaan
5 kiteyttämällä se uudelleen kuumasta isopropyylieetteris-
tä. Jäähdyttämisen ja yön yli seisottamisen jälkeen
kiteet erotetaan, pestään isopropyylieetterillä ja
kuivataan vakuumissa. Puhtaan karboksamidin sulamis-
piste on 150°C.

10 Esimerkki VIII

Vastaavalla tavalla aikaansaadaan seuraavat
yhdisteet esimerkin I mukaista menettelyä noudattamalla:

- a - 1-[(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-metyyli]-4-
[(N-karboksamido-N'-allyyli)guanidinyylimetyyli]-
15 piperidiini, SP = 80-82°C. *erin 5*
- b - 1-[(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-metyyli]-4-
(N-karboksamido-N'-allyyli)guanidinyylipiperidiini,
eristettynä fumaraattina, SP = 200°C.
- c - 1-[(2,3-dihydro-6-metyyli-[4H]-bentsodioksin-2yl)-
20 metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyyli-
metyyli]-piperidiini, eristettynä fumaraattina,
SP = 215°C.
- d - 1-[(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-metyyli]-4-
[(N-karboksamido-N-metyyli)guanidinyyli]-piperidiini,
25 SP = 94-95°C. *erin 1*
- e - 1-[(2,3-dihydro-6-metyyli-[4H]-bentsodioksin-2yl)-
metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-allyyli)guanidinyyli-
metyyli]-piperidiini, eristettynä fumaraattina,
SP = 160°C.
- f - 1-[1-(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-etyyli]-4-
30 [(N-karboksamido-N'-allyyli)guanidinyylimetyyli]-
piperidiini, eristettynä fumaraattina, SP = 230°C.
- g - 1-[1-(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-2-hydroksi-
0 etyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyyli-
35 metyyli]-piperidiini, eristettynä fumaraattina,
SP = 250°C.

h - 1-[1-(2,3-dihydro-[4H]-bentsodioksin-2yl)-etyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyylimetyyli]-piperidiini, eristettynä fumaraattina, joka on kiteytetty $\frac{1}{2}$ moolilla vettä, SP = 250°C.

5 Esimerkki IX

Farmaseuttinen koostumus: tabletit, jotka sisältävät 5 mg 1-[(2,3-dihydro-[4H]-1,4-bentsodioksin-2yl)-metyyli]-4-[(N-karboksamido-N'-metyyli)guanidinyylimetyyli]-piperidiinin fumaraattia

10	Aktiivinen ainesosa	5	g
	Vehnän tärkkelystä	60	g
	Maissin tärkkelystä	80	g
	Liivatetta	7,5	g
	Mikrokiteistä selluloosaa, jota myydään kaupallisella nimellä AVICEL	35	g
15	Magnesiumstearaattia	2,5	g
	Talkkia	7,5	g

1000 tablettia varten

20 Esimerkki X

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset tutkimukset

a) Akuutti toksisuus

25 Likimääräinen kuolettava annos 50 % (LD 50) on määritetty antamalla tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä suun kautta 8 naarashiiren erissä (EOPS, tuottaja CESAL) D.E.J. Campbell'in ja W. Richter'in esittämän menetelmän mukaisesti (Acta pharmacol. and Toxicol. 25 (1967) 345). Eläimiä pidettiin tark-
30 kailun alaisina 5 päivän ajan. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden keskimääräiset kuolettavat annokset vaihtelevat alueella 600 - 800 mg/kg.

b) Tutkimus mahdollisesta vaikutuksesta keskushermostoon

35 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä on annettu suun kautta 5 naarashiiren erille, kanta EOPS (tuottaja CESAL) kasvavina annoksina, jotka vaihtelivat suuruudeltaan 5 - 50 mg/kg.

Määrityksiä kuten veto, savupiippu, pakeneminen, reiällinen puulevy, lämpötila, ptosis ja sähköshokki suoritettiin tunnin kuluttua yhdisteen antamisesta. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet annoksella

5 50 mg/kg aiheuttavat vähäisen silmäluomien laskeuman (ptosis), lämpötilan alenemista ja vähennystä mielen tiedonhalussa ja liikkuvuudessa.

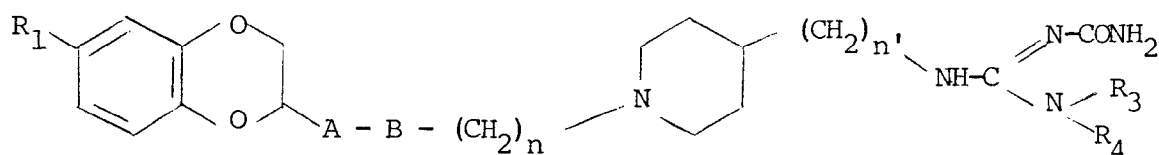
c) Verenpaineeseen kohdistuvan vaikutuksen määrittäminen rotilla

10 Kokeet on suoritettu normaalin verenpaineen omaavalla rotalla, joka oli aikaisemmin anestesiakäsitelty ja jolle tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin suoneen annoksina, joiden suuruus vaihteli välillä

15 0,2 mg - 2 mg/kg. Nämä annokset aiheuttavat hyvin selvän hypotension, vähäistä bradycardiaa ja selvää adrenergistä inhibitiovaikutusta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten karboksamidoguanidiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on vety tai alempi alkyyli;

R_3 on alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli, aryyli-alempi-alkyyli tai alempi alkenyyli;

R_4 on vety, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli, aryyli-alempi-alkyyli, alempi alkenyyli tai asyyliatomi;

tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, morfolyylirenkaan

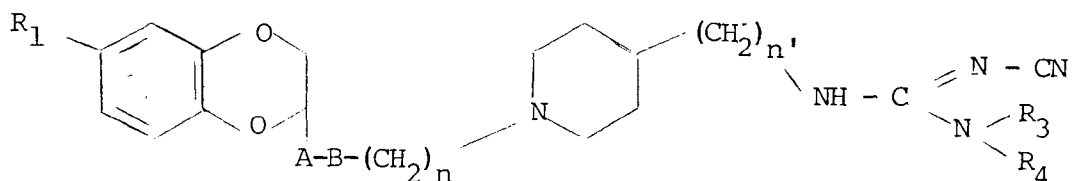
n on nolla tai 1,

n' on nolla tai 1,

A on yksinkertainen sidos tai $-\text{CH}_2-$ ja B on $-\text{CHOH}-$ tai $-\text{C}(=\text{O})-$

tai A on $-\text{CHOH}-$ tai $-\text{C}(=\text{O})-$ ja B on yksinkertainen sidos

tai $-\text{CH}_2-$ tai A ja B edustavat molemmat yksinkertaista sidosta, tunnettu siitä, että syanoguanidiini, jolla on kaava



II

jossa symbolit R_1 , R_3 , R_4 , A, B, n ja n' merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan happaman hydrolysointiaineen vaikutuksen alaiseksi, jolloin muodostuu kaavan I mukainen karboksamidoguanidiini, minkä jälkeen saatu yhdiste haluttaessa

muutetaan suolaksi mineraalihapon tai orgaanisen hapon avulla, tai

hajotetaan optisesti aktiivisiksi isomeereikseen optisesti aktiivisen hapon avulla, tai

jos R_4 on vety, asyloidaan karboksyylihapon funktionaalisella johdannaisella sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R_4 on asyyliühde.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,3-dihydro- $\overline{4H}$ -(1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli $\overline{7}$ -4-(N-karboksamido-N'-metyyliguanidinyyli)-piperidiinia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,3-dihydro- $\overline{4H}$ -(1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli $\overline{7}$ -4-(N-karboksamido-N'-metyyliguanidinyyli)-metyyli $\overline{7}$ -piperidiinia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,3-dihydro- $\overline{4H}$ -(1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli $\overline{7}$ -4-(N-karboksiamino-N'-allyyliguanidinyyli)-metyyli $\overline{7}$ -piperidiinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,3-dihydro- $\overline{4H}$ -1,4-bentsodioksin-2-yl)-etyyli $\overline{7}$ -4-(N-karboksamido-N'-allyyliguanidinyyli)-metyyli $\overline{7}$ -piperidiinia.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{2}$,3-dihydro- $\overline{4H}$ -1,4-bentsodioksin-2-yl)-metyyli $\overline{7}$ -4-(N-karboksamido-N'-trimetyylipropyyli-guanidinyyli)-metyyli $\overline{7}$ -piperidiinia.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1- $\overline{[2,3\text{-dihydro-}\overline{[4H}]-1,4\text{-bentsodioksin-2yl)-metyyli}}\overline{]7-4-}\overline{[N\text{-karboksamido-N'-syklopropyyli-guanidinyyli)-metyyli}}\overline{]7}$ -piperidiinia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1- $\overline{[2,3\text{-dihydro-}\overline{[4H}]-1,4\text{-bentsodioksin-2yl)-metyyli}}\overline{]7-4-}\overline{[N\text{-karboksamido-N'-morfolinoguanidinyyli)-metyyli}}\overline{]7}$ -piperidiini.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

813264 (CORO 405/06)

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

FI P 55337 (CORO 405/06)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP P 4358 (COTD 405/14)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3.11.86 Leon Cito

Allekirjoitus