

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 863365 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 863365

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D209/32
C07D403/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.08.1986

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.08.1986

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 23.02.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

22.08.1985 DE P_3529994.0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lerch, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Henning, Rainer, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Kaiser, Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Indolinonijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä lääkeaineita ja niiden käyttö.

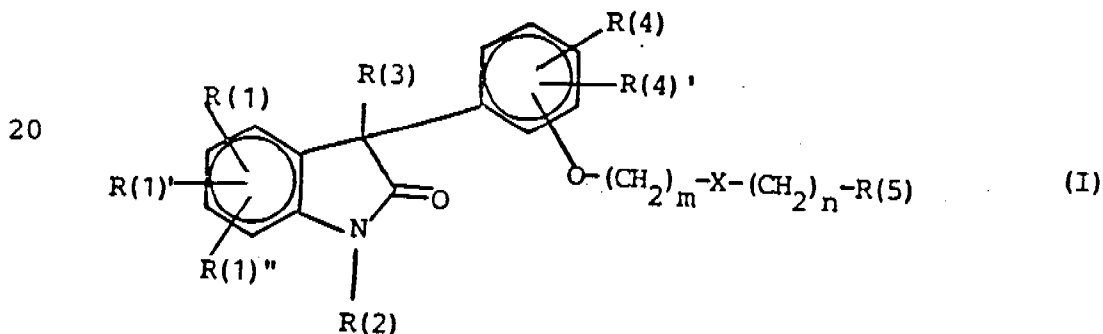
Indolinonderivat, förfarande för deras framställning, dessa innehållande läkemedel och deras användning.

Indolinonijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä lääkeaineita ja niiden käyttö

On tunnettua, että yhdisteitä, jotka estävät kalsium-
5 ionien virtaamisen soluihin, voidaan käyttää terapeuttisina aineina erilaisten sairauksien, erityisesti sydän-verenkiertojärjestelmän sairauksien käsittelyyn ihmisillä ja muilla lämminverisillä.

3-aryyli-indolin-2-onien synteesi on tunnettu;
10 tuntemattomia ovat kuitenkin emäksisellä eetteriryhmityksellä 3-fenyyliähteen kohdalla substituoidut 3-aryyli-indolin-2-onit; ei-tunnettuja ovat lisäksi sellaiset indolinoni-yhdisteet, joilla on kalsiumantagonistinen vaikutus.

15 Keksintö koskee indolinonijohdannaisia, joilla on kaava I ja joilla on tällainen vaikutus



25 ja jossa

R(1), R(1)' ja R(1)'' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₄)-alkyyliä, (C₁-C₃)-alkoksia, F, Cl, Br, CF₃, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

30 R(2) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₀)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₃-C₁₀)-alkenyylä, suoraketjuista tai haarautunutta, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyylirengas on ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₃)-alkoksi, F,
35 Cl, CF₃, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi ja nitro,

R(3) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₅)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₃-C₁₅)-alkenyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₄-C₈)-sykloalkyyliä, (C₄-C₈)-sykloalkyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyliä tai fenyyli-
 5 (C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli- tai fenyyli- tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituennalla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₃)-alkoksi, F, Cl, CF₃, (C₁-C₂)-alkyleeni-dioksi ja nitro,

10 R(4) ja R(4)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₄)-alkyyliä, (C₁-C₃)-alkoksia, F, Cl, CF₃, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

m tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4

15 n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, ja mikäli X on heteroatomi, tällöin kuitenkin vain lukua 2 tai 3,

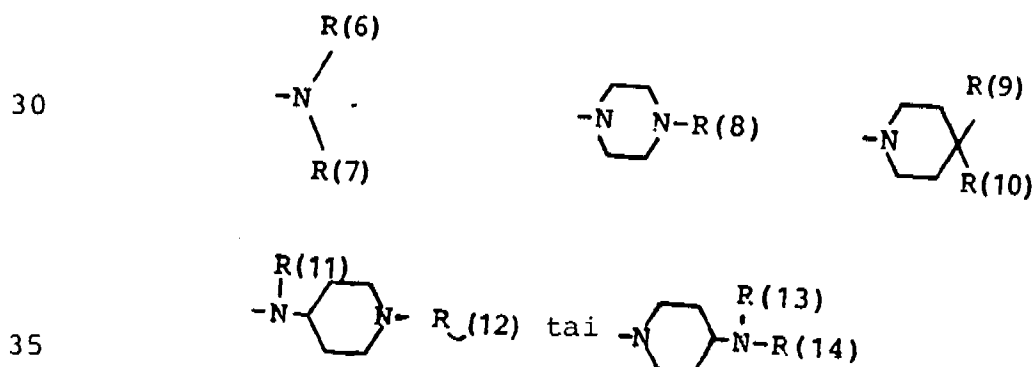
X tarkoittaa CH₂-ryhmää, happea, rikkiä, karbonyyli-ryhmää, CH(OH)-ryhmää tai ryhmää



jossa

25 R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai (C₁-C₄)-alkyyliä,

R(5) tarkoittaa yhtä seuraavista ryhmistä



joissa

R(6) ja R(7) ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, (C_4-C_8) -sykloalkyyliä, (C_4-C_8) -sykloalkyyli-
 5 (C_1-C_4) -alkyyliä, pyridyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli-
 (C_1-C_6) -alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli- (C_1-C_4) -
 alkyliä, jolloin fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä tai bentshydryyli-
 substituutit tai substituutit yhdellä, kahdella tai
 kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuu-
 10 luvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleeni-
 dioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

R(8) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, suoraket-
 juista tai haarautunutta, (C_1-C_8) -alkanoyyliä, pyridyyliä,
 pyrimidinyyliä, fenyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli-
 15 (C_3-C_5) -alkenyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-
 (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkanoyyliä tai bentso-
 yyliä, jolloin fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä tai bentso-
 yyliä tai substituutit yhdellä, kahdella tai kolmella
 tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat
 20 (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleenidioksi,
 F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, fenyyliä,
 fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, jolloin fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä
 kin ei-substituutit tai substituutit yhdellä, kahdella tai
 25 kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon
 kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkylee-
 nidioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksia tai (C_1-C_4) -
 alkoksia, ja

30 R(11) ja R(12) tai R(13) ja R(14) ovat samanlaisia
 tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat
 vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta,
 (C_1-C_6) -alkanoyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, bentshydryy-
 liä tai bentshydryyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -
 35 alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyli- (C_1-C_4) -

ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleenidioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,
 5 samoin kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostamia suoloja.

Edullisia ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R(1) ja R(1)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä,
 10 etyyliä, metoksia, etoksia, fluoria, klooria, CF_3 , nitroa tai asetamidoa,

R(1)" tarkoittaa vetyä

R(2) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_6) -alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, allyyliä, metallyyliä, bentsyyliä,
 15 fenetyyliä, 4-metoksibentsyyliä, 3,4-dimetoksibentsyyliä, 3,4,5-trimetoksibentsyyliä tai 3,4-metyleenidioksibentsyyliä,

R(3) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_{12}) -alkyyliä, suora-
 ketjuista tai haarautunutta, allyyliä, metallyyliä, (C_5-C_7) -sykloalkyyliä, (C_5-C_7) -sykloalkyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä,
 20 bentsyyliä, metyylibentsyyliä, fluoribentsyyliä, metoksibentsyyliä, dimetoksibentsyyliä tai fenyylietyyliä,

R(4) tarkoittaa vetyä, metyyliä, metoksia, etoksia, klooria, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

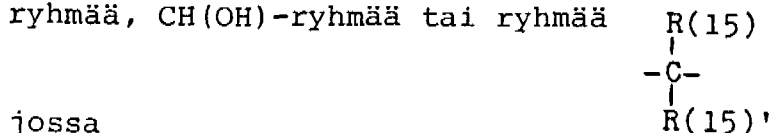
R(4)' tarkoittaa vetyä,

25 m tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4,

n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, ja mikäli X tarkoittaa heteroatomia, tällöin kuitenkin vain lukua 2 tai 3,

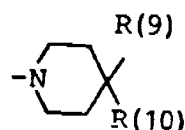
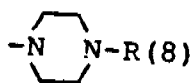
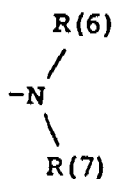
X tarkoittaa CH_2 -ryhmää, happea, rikkiä, karbonyyli-ryhmää, $CH(OH)$ -ryhmää tai ryhmää

30

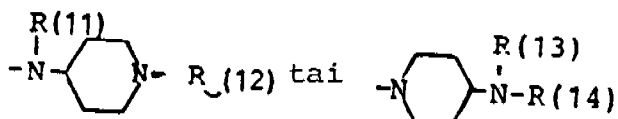


R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä tai etyyliä

R(5) tarkoittaa yhtä ryhmistä



5



joissa

10 R(6) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä tai isopropyyliä,

R(7) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, syklopentyylietyyliä, sykloheksyylietyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli- tai bentshydryyli-
15 ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₂)-alkyleeni-dioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi tai pyridyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,

20 R(8) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₁-C₆)-alkanoyyliä, fenyyliä, jolloin fenyyli- tai bentshydryyli- voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₂)-alkyleeni-dioksi, F, Cl, CF₃ tai hydroksi, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,
25 fenyyli-(C₃-C₅)-alkenyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsooyyliä, jolloin fenyyli- tai bentshydryyli- ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai
30 kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C₁-C₂)-alkyleeni-dioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa fenyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli- tai bentshydryyli- on kulloinkin ei-substituoitu tai
35 substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä,

jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C_1 - C_4)-alkyyli, (C_1 - C_4)-alkoksi, (C_1 - C_2)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF_3 ja hydroksi,

R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksia tai metoksia,

5 R(11), R(12), R(13) ja R(14) ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, (C_1 - C_8)-alkyyliä, (C_1 - C_6)-alkanoyyliä, fenyyli-(C_1 - C_4)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C_1 - C_4)-alkyyliä, jolloin fenyyli-
10 yhtä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C_1 - C_2)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF_3 tai hydroksi, fenyyli- (C_1 - C_4)-alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyli-
15 dellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C_1 - C_2)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF_3 ja hydroksi, samoin kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostamat suolat.

20 Erityisen edullisia ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

R(1) tarkoittaa vetyä, metyyliä, metoksia, fluoria tai klooria,

R(1)' tarkoittaa vetyä tai metoksia,

25 R(1)" tarkoittaa vetyä,

R(2) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, sek.butyyliä, isobutyyliä, bentsyyliä tai fenetyyliä,

30 R(3) tarkoittaa vetyä, (C_1 - C_{12})-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, syklopentyylimetyyliä, sykloheksyylimetyyliä, allyyliä, metallyyliä, bentsyyliä, metyylibentsyyliä, fluoribentsyyliä, metoksibentsyyliä, dimetoksibentsyyliä tai fenyyli-
etyyliä,

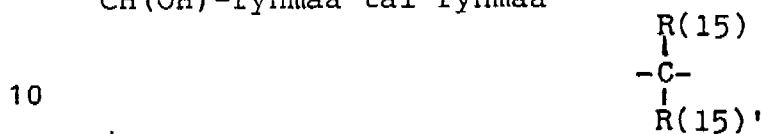
R(4) tarkoittaa vetyä, metoksia, metyyliä, klooria, nitroa tai hydroksia,

R(4)' tarkoittaa vetyä,

m tarkoittaa lukua 1, 2 tai 3

5 n tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja mikäli X tarkoittaa heteroatomia, tällöin kuitenkin vain lukua 2,

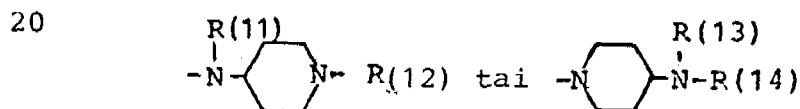
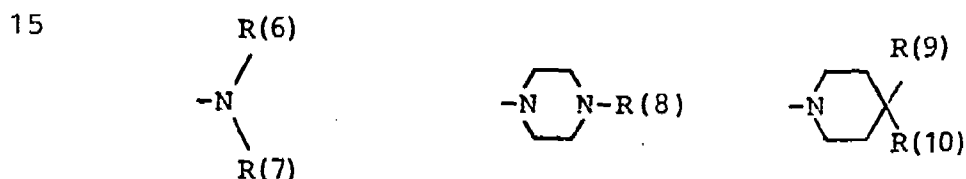
X tarkoittaa CH_2 -ryhmää, happea, karbonyyliryhmää, $\text{CH}(\text{OH})$ -ryhmää tai ryhmää



jossa

R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai metyyliä,

R(5) tarkoittaa yhtä seuraavista ryhmistä



joissa

R(6) tarkoittaa vetyä tai metyyliä,

25 R(7) tarkoittaa fenyyli- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyliä, jolloin fenyyli- tai bentshydryyli- on kulloinkin ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, fluori, kloori, metyleeni-

30 dioksi ja hydroksi,

R(8) tarkoittaa $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkanoyyliä, fenyyliä, fenyyli- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyyliä, fenyyli- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkanoyyliä tai bentsooyyliä, jolloin fenyyli- tai bentsooyyli- on kulloinkin ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on

35

valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, etoksi, metyleenidioksi, fluori, kloori ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa fenyyliä, jolloin fenyyliähdde on ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kol-
 5 mella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, fluori, kloori, metyleenidioksi ja hydroksi,

R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksia tai metoksia,

R(11), R(12), R(13) ja R(14) ovat samanlaisia tai
 10 erilaisia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, (C₁-C₆)-alkanoyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyliähteet ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai
 15 kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, metyleenidioksi, fluori, kloori ja hydroksi

samoin kuin näiden kaavan I mukaisten yhdisteiden farma-
 seuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostamat
 20 suolat.

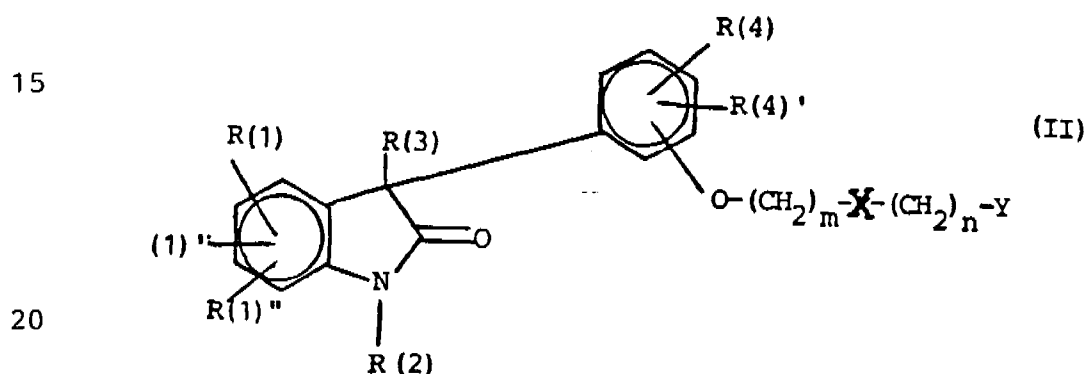
Tällaisina farmaseuttisesti hyväksyttävinä happoina tulevat kysymykseen epäorgaaniset hapot kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo tai
 25 typpihappo, tai orgaaniset hapot, kuten viinihappo, omenahappo, maitohappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maloni-
 happo, oksaalihappo, glukonihappo, kamferisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, etikkahappo, propionihappo tai p-tolueenisulfonihappo.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on asymmetrisiä C-
 30 atomeja ja ne voivat sen vuoksi esiintyä enantiomeereinä tai diastereomeereinä. Keksintö käsittää sekä puhtaat isomeerit että myös näiden seokset. Diastereomeerien nämä seokset voivat erottaa komponenteiksi tavanomaisten mene-
 telmien mukaan, esimerkiksi kiteyttämällä selektiivisesti
 35 sopivista liuottimista tai kromatografian avulla käyttämällä

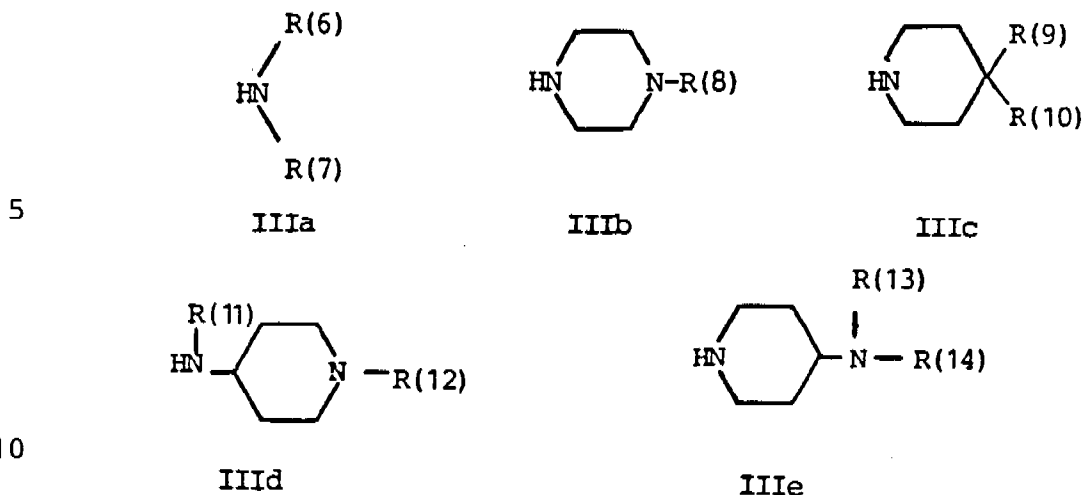
piihappogeeliä tai alumiinioksidia. Rasemaatit voidaan erot-
taa yksityisiksi enantiomeereiksi tavallisten menetelmien
mukaan, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivis-
ten happojen, kuten kamferisulfonihapon tai dibentsoyyli-
viinihapon kanssa, ja suorittamalla selektiivinen kiteytys,
tai muodostamalla johdannainen sopivien, optisesti aktii-
visten reagenssien kanssa, erottamalla diastereomeeriset
johdannaiset ja suorittamalla takaisinlohkaisu.

Keksintö koskee lisäksi menetelmää kaavan I mukais-
ten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on
tunnusomaista se, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II),



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4),
R(4)', X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, ja jossa
kaavassa Y tarkoittaa lähtöryhmää, joka voidaan korvata
nukleofiilisesti, erityisesti kloori-, bromi- tai jodi-
atomia, sulfonihappotähdettä, edullisesti metaanisulfonyyli-
tähdettä, bentseenisulfonyylitähdettä, tolueenisulfonyyli-
tähdettä tai trifluorimetaanisulfonyylitähdettä, reagoite-
taan jonkin kanssa yhdisteistä, joilla on kaavat IIIa,
IIIb, IIIc, IIId tai III e



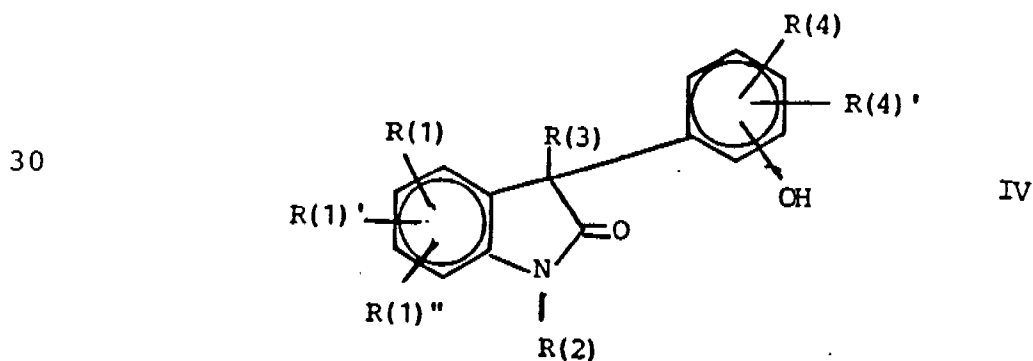
joissa symboleilla R(6), R(7), R(8), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13) ja R(14) on sama merkitys kuin kaavassa I, nukleofiilisen substituution olosuhteissa, edullisesti

15 polaarisisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, edullisesti metanolissa, etanolissa, propanolissa tai isopropanolissa, tai alemmassa ketonissa, edullisesti asetonissa tai metyylietyyliketonissa tai dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai sulfolaanissa tai hiilivedyissä,

20 edullisesti tolueenissa, samalla kun läsnä on tai ei ole apuemästä muodostuvan hapon sitomiseksi, edullisesti kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, trietyyliamiinin, N-etyylimorfoliinin tai pyridiinin läsnäollessa, lämpötilassa, joka on välillä 0-160°C, edullisesti välillä 20-120°C,

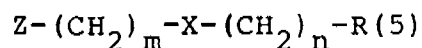
25 tai että

b) yhdiste, jolla on kaava IV



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)", R(2), R(3), R(4) ja R(4)' on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava V

5

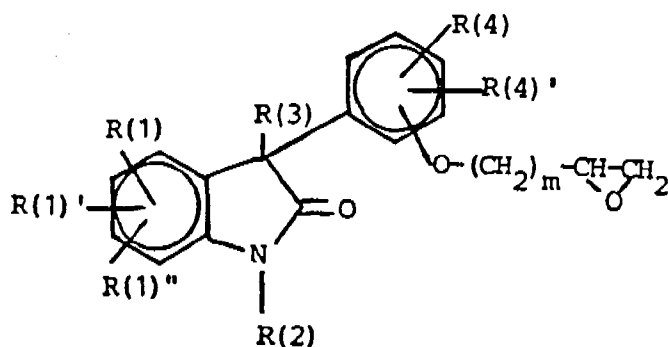


V

jossa Z tarkoittaa samaa kuin se miksi Y on kaavassa II määriteltä ja jossa symboleilla R(5), X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, joko polaarissa aprottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyli-sulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, sulfolaanissa tai N-metyylipyrrolidonissa, voimakkaan emäksen, kuten natriumhydridin, kaliumhydridin, natriumamidin, litiumdi-iso-proyylamidin, butyyllitiumin tai litiumheksametyylidi-silatsidin, läsnäollessa, lämpötilassa, joka on välillä -40 - +60°C, edullisesti välillä -10 - -30°C, tai proottisessa tai aprottisessa polaarissa orgaanisessa liuottimessa, kuten alemmassa alkoholissa, esimerkiksi metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, tai alemmassa ketonissa, edullisesti asetonissa tai metyylietyyliketonissa, tai dimetyyliformamidissa, heikon - keskivahvan emäksen, kuten alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin tai amiinin, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, N-etyyli-morfoliinin, N-metyylidi-isopropyyliamiinin tai pyridiinin, läsnäollessa, lämpötilassa, joka on välillä 0-160°C, edullisesti välillä 20-120°C, tai että

c) yhdiste, jolla on kaava VI

30

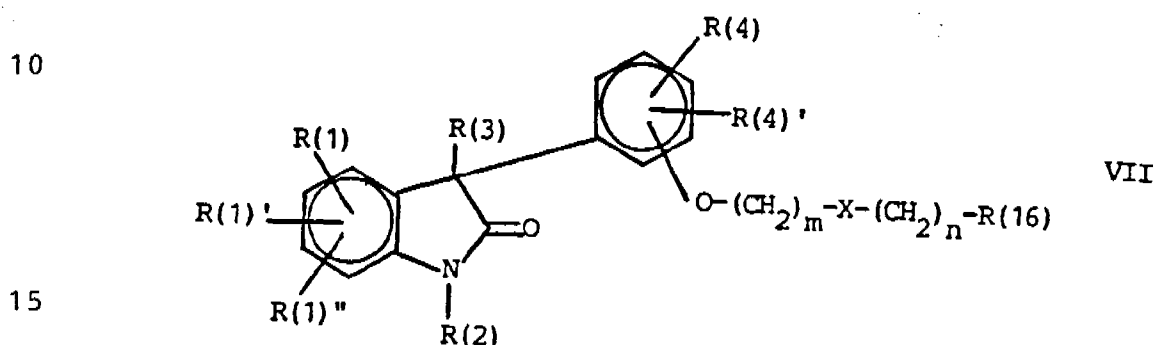


VI

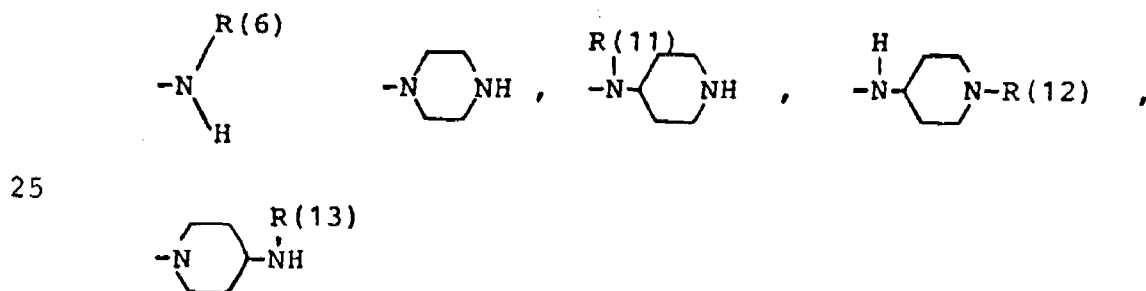
35

jossa symboleilla $R(1)$, $R(1)'$, $R(1)''$, $R(2)$, $R(3)$, $R(4)$, $R(4)'$ ja m on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan amiinien kanssa, joilla on kaava IIIa - IIIe, liuotinta käyttämättä tai edullisesti polaarisen liuottimen, kuten
 5 metanolin, isopropanolin, asetonin, THF:n tai dimetyyli-
 formamidin, läsnäollessa, jolloin syntyy kaavan I mukaisia
 yhdisteitä, joissa $X = \text{CHOC}$ ja $n = 1$, tai että

d) yhdiste, jolla on kaava VII



jossa symboleilla $R(1)$, $R(1)'$, $R(1)''$, $R(2)$, $R(3)$, $R(4)$, $R(4)'$, X , m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, ja jossa
 20 kaavassa $R(16)$ tarkoittaa yhtä seuraavista ryhmistä



joissa symboleilla $R(6)$, $R(11)$, $R(12)$ ja $R(13)$ on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan alkyloimis- tai asyloimisaineiden kanssa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan, jolloin syntyy kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, jotka samoin ovat uusia ja keksinnön kohteena, saadaan substituoiduista aniliineista, joilla on kaava VIII

VIII

10

IX

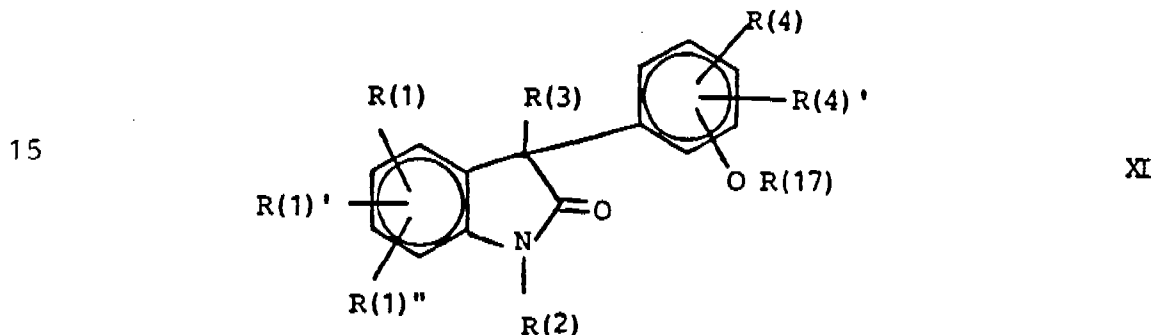
25

x

35

tämä vapaaksi hydroksyyli-ryhmäksi ennen seuraavaa sykli-
sointireaktiota. Tämä voi tapahtua tunnetulla tavalla alka-
lisen saippuoittamisen avulla, esim. käyttämällä emäksiä,
kuten ammoniakkia, kaliumhydroksidia tai natriumkarbonaattia
5 liuottimessa, kuten esim. metanolissa, THF:ssä tai vedessä

Tämän jälkeen suoritettu kaavan X mukaisten yhdis-
teiden reagoittaminen vettä lohkaisevien aineiden, kuten
esim. polyfosforihapon tai väkevän rikkihapon kanssa tai
Lewis-happo-katalysaattorien, kuten alumiinikloridin,
10 titaanitetrakloridin, tinatetrakloridin tai BF_3 -eetteraa-
tin, kanssa antaa yhdisteitä, joilla on kaava XI



20 jossa symboleilla $R(1)$, $R(1)'$, $R(1)''$, $R(2)$, $R(3)$, $R(4)$ ja
 $R(4)'$ on sama merkitys kuin kaavassa I symbolilla $R(17)$ on
sama merkitys kuin kaavassa IX.

Mikäli $R(3)$ kaavassa XI tarkoittaa vetyä, on tarkoi-
tuksen mukaista tuoda tähteet $R(3)$, jotka eivät ole yhtä
25 kuin H, alkyloimalla yhdisteen avulla, jolla on kaava XII



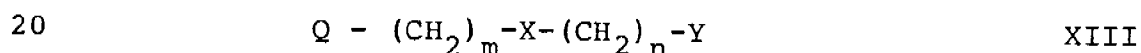
XII

jossa symbolilla $R(3)$ on sama merkitys kuin kaavassa I
30 (kuitenkaan $R(3)$ ei ole yhtä kuin H) ja Y on määritelty
kaavassa II, tarkoituksen mukaisesti emäksen, kuten esim.
natriumhydridin, natriumetylaatin tai litiumamidin läsnä-
ollessa, jolloin muodostuu kaavan XI mukaisia yhdisteitä,
joissa $R(3)$ ei ole H.

Samoin voidaan kaavan XI mukaisiin yhdisteisiin, joissa R(2) tarkoittaa vetyä, tuoda tähteitä R(2), jotka eivät tarkoita vetyä, alkyloimalla, esim. R(2)-halogenidin tai R(2)-sulfonaatin avulla emäksen, kuten esim. natrium-
 5 hydridin tai kaliumkarbonaatin, läsnäollessa käyttämällä faasinsiirtokatalyysaattoria, jolloin halogenidi tarkoittaa kloridia, bromidia tai jodidia.

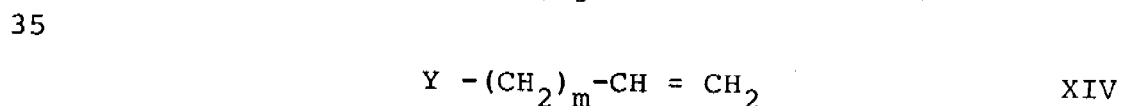
Kaavan XI mukaisista yhdisteistä saadaan kaavan IV mukaisia yhdisteitä lohkaisemalla suojaryhmä R(17) pois
 10 sopivissa olosuhteissa, niinpä esimerkiksi katalyyttisen hydrauksen avulla kysymyksen ollessa bentsyyli-ryhmästä, reagoittamalla booritribromidin, trimetyylijodisilaanin tai pyridiinihydrokloridin kanssa kysymyksen ollessa metyyli-ryhmästä, tai kaliumkarbonaatin kanssa alkoholiliuoksessa
 15 kysymyksen ollessa asetyyli-ryhmästä.

Kaavan IV mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa kaavan II mukaisia yhdisteitä reagoittamalla yhdisteiden kanssa, joilla on kaava XIII

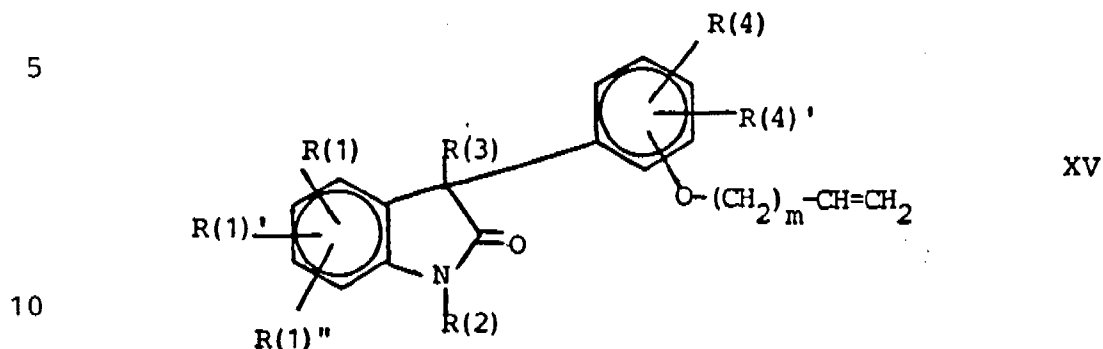


jossa symboleilla X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, symbolilla Y sama merkitys kuin kaavassa II ja Q on määritelty samalla tavalla kuin Y kaavassa II, emästen,
 25 kuten esim. natriumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, natriummetylaatin tai kaliumtert.-butylaatin, läsnäollessa, liuottimessa, kuten esim. tetrahydrofuraanissa, metanolissa, dimetoksietaanissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa.

30 Kaavan VI mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan IV mukaisista yhdisteistä, esim. reagoittamalla epikloori-hydriinin ja emäksen kanssa (kun m = 1) tunnettujen menetelmien mukaan, tai alkyloimalla kaavan IV mukaiset yhdisteet yhdisteiden avulla, joilla on kaava XIV



jossa symbolilla m on sama merkitys kuin kaavassa I ja Y on määritelty samalla tavalla kuin kaavassa II, jolloin muodostuu yhdisteitä, joilla on kaava XI



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' ja m on sama merkitys kuin kaavassa I. Tämän jälkeen tunnettujen menetelmien mukaan suoritettu yhdisteiden XV epoksidointi esim. m-klooriperbentsoehapon kanssa metyleenikloridissa antaa kaavan VI mukaisia yhdisteitä.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä, joilla on kaava I, on verenpainetta alentavia, erityisesti kalsiumantagonistisia vaikutuksia ja niitä voidaan tämän vuoksi käyttää kaikkien sellaisten sairaustilojen käsittelyyn, jotka aiheuttavat lämmiveristen kalsiumtaloudessa tapahtuvasta häiriöstä.

Niiden kalsiumantagonistinen teho voidaan osoittaa biokemiallisessa mallikokeessa tritiumilla merkityn nitrendipiinin korvautumisella.

Tällöin varataan kalvovalmisteet, jotka sisältävät eristettyjä kalsiumkanavia, merkityllä aineella. Koeaineen haudonnan jälkeen määritetään vapautunut radioaktiviteetti sakkaa peittävässä liuoksessa. Tässä kokeessa osoittavat keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, IC_{50} -arvoja, jotka ovat välillä 10^{-6} molaarinen - 10^{-9} molaarinen. Lisäkokeissa, joilla voidaan osoittaa kalsiumantagonistinen vaikutus, vaikuttavat kaavan I mukaiset yhdisteet myös erittäin voimakkaasti esim. sepelvaltimon läpivirtaukseen marsujen eristetyssä sydämessä tai marsujen eristetyn nystylihaksen vaikutuspontentiaaliin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat vähentävät kalsium-ionien sisäänvirtausta soluihin ja soveltuvat tämän vuoksi sydän-verenkiertojärjestelmän erilaisten häiriöiden käsittelyyn, esim. Angina pectoris-sairauden eri muodoissa, sydämen tiheälyöntisyydessä, sydämen rytmihäiriöissä ja korkeassa verenpaineessa. Ne ovat laajalla annosalueella tehokkaita. Annetun annoksen suuruus riippuu toivotun käsittelyn lajista, antotavasta, käsitellyn nisäkkään tilasta, tyyppistä ja koosta. Oraalisen annostuksen ollessa kysymyksessä saavutetaan tyydyttäviä tuloksia annoksilla, jotka ovat 0,01 mg:sta, edullisesti 0,1 mg:sta aina 100 mg:aan, edullisesti 20 mg:aan asti kaavan I mukaista yhdistettä kg kohti kehon painoa. Ihmisillä vaihtelee päivittäinen annos välillä 10 - 800 mg, edullisesti välillä 20 - 500 mg, jolloin yksittäisiä annoksia, joiden suuruus on 5 - 200 mg, voidaan antaa edullisesti 1 - 3 kertaa päivittäin.

Käytettäessä lääkettä suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti on päivittäinen annos 1 - 300 mg, edullisesti 5 - 150 mg.

Esillä olevan keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseen, jotka sisältävät vaikuttavan määrän aktiiviyainetta yhdessä kantaja-aineiden kanssa ja jotka soveltuvat lääkkeen enteraaliseen ja parenteraaliseen antamiseen. Edullisesti käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikutusainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, ruokosokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin sekä voiteluaineiden, kuten piimaan, talkin, steariinihapon tai tämän suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit sisältävät samoin sideainetta, kuten magnesiumalumiinisilikaattia, tärkkelyksiä, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeytyyliiselluloosaa ja/tai

polyvinyylipyrrolidonia, ja tarvittaessa väriaineita, mausteita ja makeutusaineita. Ruiskutettavat liuokset ovat edullisesti isotonisia vesiliuoksia tai suspensioita, jotka voivat olla steriloituja ja voivat sisältää apuaineita, kuten säilytys-, stabiloimis-, kostutus- ja/tai emulgoimisaineita, liukenemista helpottavia aineita, suoloja osmoottisen aineen säätämiseksi ja/tai puskuriaineita. Keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita, jotka voivat, mikäli halutaan, sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan esim. tavanomaisten sekoitus-rakeistus- ja rakeistusmenetelmien avulla ja ne sisältävät 0,1 % - noin 75 %, edullisesti noin 1 % - noin 50 % vaikutusainetta.

Seuraavien esimerkkien yhteydessä on tarkoitus valaista keksintöä rajoittamatta kuitenkaan keksintöä näihin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

3-bentsyyli-3-(2-(4-(N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-N-metyyliamino)-butoksi)-fenyyli)-1-metyyli-indolin-2-oni-hydrokloridi

a) 2-metoksi-O-asetyylimantelihappon-metyylianiilidi
22,4 g (0,1 mol) 2-metoksi-O-asetyylimantelihappon kuumennettiin 100 ml:n kanssa tolueenia ja 28,8 ml:n (0,4 mol) kanssa tionyylikloridia samalla kun läsnä oli 2 tippaa DMF 2,5 tuntia palautusjäähdyttäjää käyttäen. Ylimääräinen tionyylikloridi ja liuotin haihdutettiin pois tyhjössä. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan metyleenikloridia. Tähän liuokseen tiputettiin 30 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi 10,7 g N-metyylianiiliinia (0,1 mol) ja 13,8 ml (0,1 mol) trietyyliamiinia 100 ml:ssa metyleenikloridia.

Reaktioseoksen annetaan seistä yön yli ja siihen lisätään 100 ml vettä. Faasit erotetaan ja orgaaninen faasi pestään peräkkäisesti käyttämällä kulloinkin 50 ml 1N HCl, kyllästettyä NaHCO₃-liuosta ja vettä. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla suoritettun kuivatuksen jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjössä ja jäännöstä hierretään di-isopropyylieetterin kanssa ja erotetaan imusuodattimella. Tällöin saadaan

30,1 g kiteitä, joiden s.p. on 84-86°C. H-NMR (CDCl₃): δ=6,4-7,5 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

b) 2-metoksimantelihappo-N-metyyli-anilidi

5 19,5 g edellä saatua O-asetyyliyhdistettä hämmentetään 100 ml:ssa ammoniakkin vesiliuosta 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuottimen haihdutuksen jälkeen saadaan öljyä, joka seistessään kiteytyy kauttaaltaan. Saanto 14,9 g.

10 Isopropanolista suoritetaan uudelleenkiteytyksen jälkeen tuote sulaa välillä 93-94°C.

Lasketut arvot (C₁₆H₁₇NO₃): C 70,8 H 6,3 N 5,2

Saadut arvot: C 71,0 H 6,2 N 5,1

c) 1-metyyli-3-(2-metoksifenyyli)-indolin-2-oni

15 32,2 g (0,12 mol) 2-metoksimantelihappo-N-metyyli-anilidia lisätään 50°C:ssa 320 g:aan polyfosforihappoa. Seosta kuumennetaan samalla hämmentäen 3 tuntia välillä 110-120°C ja sen jälkeen seos kaadetaan 1,5 l:aan jäävettä. Seos uutetaan kahdesti käyttämällä kummallakin kerralla 500 ml metyleenikloridia, orgaaniset faasit pestään kahdesti 20 vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Öljymäinen jäännös kiteytyy hierrettäessä sitä sykloheksaanin kanssa. Saanto 25,2 g, s.p. 100-102°C.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ= 7,4-6,6 (m, 8H), 4,8 (s, 1H), 3,65 (s, 3H)
3,23 (s, 3H)

d) 3-bentsyyli-1-metyyli-3-(2-metoksifenyyli)-indolin-2-oni

20,24 g (0,08 mol) 1-metyyli-3-(2-metoksifenyyli)-indolin-2-onia liuotetaan 200 ml:aan kuivaa THF. Tämän jälkeen lisätään 9,2 g (0,08 mol) kaliumtert.-butylaattia ja seosta hämmentetään 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. 10°C:n lämpötilassa lisätään joukkoon liuos, joka sisältää 12,1 ml bentsyylibromidia 20 ml:ssa kuivaa THF, ja seosta hämmentetään sen jälkeen 3 tuntia huoneen lämpötilassa. 35 Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä, jäännös jaetaan veden

ja etikkaesterin kesken, orgaaninen faasi pestään kahdesti vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Tällöin saadaan 26,1 g tuotetta, jonka s.p. on 174-176°C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,2-7,4 (m, 12H), 7,5-7,8 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,75 (s, 3H)

e) 3-bentsyyli-3-(2-hydroksifenyyli)-1-metyyli-indolin-2-oni

25 g (0,073 mol) 3-bentsyyli-1-metyyli-3-(2-metoksi-
10 fenetyyli)-indolin-2-onia liuotetaan 250 ml:aan metyleeni-
kloridia. Liuos jäädytetään välille 0-5°C ja joukkoon lisä-
tään tipottain 30 minuutin kuluessa liuos, joka sisältää
7 ml (0,074 mol) booritribromidia 50 ml:ssa metyleeniklori-
dia, seosta hämmennetään sen jälkeen tunnin ajan huoneen
15 lämpötilassa ja kaadetaan jääveteen. Orgaaninen faasi erote-
taan, pestään kahdesti vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin
avulla ja haihdutetaan. Tällöin saadaan 7,8 g kiteistä
tuotetta, jonka s.p. on 188-190°C.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,4-7,3 (m, 13H), 3,62 (AB, 2H), 2,9 (s, 3H)

f) 3-bentsyyli-3-(2-(4-bromibutoksi)-fenyyli)-1-metyyli-indolin-2-oni

16,5 g (0,05 mol) 3-bentsyyli-3-(2-hydroksifenyyli)-
25 1-metyyli-indolin-2-onia hämmennetään 250 ml:ssa 2-butanonia
20,7 g:n (0,15 mol) kanssa jauhettua, vedetöntä kaliumkarbo-
naattia ja 17,2 ml:n (0,15 mol) kanssa 1,4-dibromibutaania
5 tuntia palautusjäähdyttäjää käyttäen. Kuuma seos suoda-
tetaan imusuodattimella ja suodos haihdutetaan tyhjössä.
30 Kiteistä jäännöstä hierretään petroolieetterin kanssa ja
liuottimen imusuodatuksen jälkeen tuote eristetään. Tällöin
saadaan 19,3 g tuotetta, jonka s.p. on 174-175°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,2-7,3 (m, 12H), 7,5-7,8 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 1,2-4,6 (m, 4H)

g) 3-bentsyyli-3- $\bar{2}$ -(4-(N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-
etyyli)-N-metyyliamino)-butoksi)-fenyyli $\bar{7}$ -1-metyyli-indolin-
2-oni-hydrokloridi

5,56 g (0,012 mol) bromibutyryliyhdistettä lämmitetään
5 30 ml:ssa DMF 1,66 g:n (0,012 mol) kanssa jauhettua kalium-
karbonaattia ja 3,51 g:n (0,018 mol) kanssa N-metyylihomom-
veratryyliamiinia 6 tuntia välillä 80-90°C. Seos kaadetaan
250 ml:aan vettä ja sakka erotetaan imusuodatuksella. Raaka
tuote puhdistetaan kromatografian avulla käyttämällä 250 g
10 piihappogeeliä ja eluenttina metyleenikloridi/metanoli(9:1)-
seosta. Puhdistettu tuote muutetaan haihtuvan HCl:n avulla
hydrokloridiksi, s.p. 135-137°C.

Lasketut arvot (C₃₇H₄₃ClN₂O₄) C 72,2 H 7,0 N 4,6 Cl 5,8

Saadut arvot: C 71,9 H 7,1 N 4,2 Cl 5,6

15

¹H-NMR (emäs CDCl₃:ssa): δ = 6,2-7,4 (m, 15H), 7,5-7,8 (m, 1H)
3,0-4,0 (m, 4H), 3,83 (s, 6H),
2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,0-1,5
(m, 4H)

20 IC₅₀-arvo nitrendipiini-korvautumiskokeessa:
8 x 10⁻⁶

Esimerkki 2

3-bentsyyli-1-metyyli-3- $\bar{2}$ -(4-(4-(2-(3,4,5-trimetoksi-
fenyyli)-etyyli)-piperatsinyyli)-butoksi)-fenyyli $\bar{7}$ -indolin-
25 2-oni-dihydrokloridi

Esimerkin 1g) kanssa analoginen koe käyttämällä
3-bentsyyli-3- $\bar{2}$ -(4-bromibutoksi)-fenyyli $\bar{7}$ -1-metyyli-
indolin-2-onia ja $\bar{2}$ -(3,4,5-trimetoksifenyyli)-etyyli $\bar{7}$ -
piperatsiinia

30 Dihydrokloridi sulaa välillä 165-167°C

Lasketut arvot (C₄₁H₅₁Cl₂N₃O₅) N 5,7 Cl 9,6

Saadut arvot Gef. N 5,4 Cl 9,6

35 ¹H-NMR (emäs CDCl₃:ssa): δ = 6,2-7,5 (m, 12H), 7,5-7,85 (m, 1H)
3,1-4,0 (m, 13H), 2,0-3,0 (m, 11H)
2,72 (s, 3H), 1,0-1,5 (m, 4H)

IC₅₀-arvo: 1 x 10⁻⁶

Esimerkki 3

3-[2-(4-(N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-N-metyyli-amino)-butoksi)-fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-oni-hydrokloridi

- 5 a) 3-isopropyyli-3-(2-metoksifenyyli)-1-metyyli-indolin-2-oni

35,4 g (0,14 mol) 3-(2-metoksifenyyli)-1-metyyli-indolin-2-onia hämmennetään 350 ml:ssa kuivaa THF 16,1 g:n (0,14 mol) kanssa kalium-tert.butylaattia 15 minuutin ajan
 10 huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen joukkoon lisätään 10°C:ssa liuos, joka sisältää 14,3 ml 2-jodipropaania 70 ml:ssa kuivaa THF, ja seosta hämmennetään sen jälkeen 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen annetaan seistä yön yli ja se jaetaan veden ja etikkaesterin kesken. Orgaanisen
 15 faasin haihdutuksen jälkeen saadaan 4,8 g tuotetta, jonka s.p. on 113-115°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,3-7,5 (m, 1H), 6,5-7,3 (m, 7H), 3,42 (s, 3H)
 3,2 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 0,92 (dd, 6H)

- 20 b) 3-(2-hydroksifenyyli)-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-oni

Seokseen, joka sisältää 5,9 g (0,02 mol) 3-isopropyyli-3-(2-metoksifenyyli)-1-metyyli-indolin-2-onia 75 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tunnin kuluessa 0°C:ssa liuos,
 25 joka sisältää 1,92 ml (0,02 mol) booritribromidia 20 ml:ssa metyleenikloridia. 30 minuutin kuluttua seos kaadetaan jääveteen, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöstä hierretään kylmän tolueenin kanssa ja erotetaan imusuodattimella. Saanto 4,8 g, s.p. 172-174°C.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10,7 (s, 1H), 6,4-7,6 (m, 8H), 3,45 (m, 1H)
 3,2 (s, 3H), 0,7 (dd, 6H)

c) 3-[2-(4-bromibutoksi)-fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-oni

19,7 g (0,07 mol) hydroksifenyyliyhdistettä keitetään 4 tunnin ajan samalla hämmentäen 250 ml:ssa 2-butanonia
 5 29 g:n (0,21 mol) kanssa jauhettua kaliumkarbonaattia ja 24,8 ml:n (0,21 mol) kanssa dibromibutaania. Syntynyt sakka erotetaan imusuodattimella ja suodos haihdutetaan tyhjössä, lopuksi korkeassa tyhjössä. Jäännös kiteytyy seistessään. Sitä hierretään petroolieetterin kanssa ja erotetaan imusuodattimella. Saanto 23,8 g, s.p. 98-100°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,5-7,6 (m, 8H), 3,25 (s, 3H), 2,5-4,0 (m, 5H)
 1,3-1,7 (m, 4H), 0,95 (dd, 6H)

d) 3-[2-(4-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-N-metyyliamino)-butoksi)-fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-oni-hydrokloridi

5,0 g (0,012 mol) bromibutoksijohdannaista lämmitetään 30 ml:ssa DMF 1,66 g:n (0,012 mol) kanssa kaliumkarbonaattia ja 3,51 g:n (0,018 mol) kanssa N-metyylihomoveratryyliamiinia 5 tuntia välillä 80-90°C. Seos kaadetaan jääveteen
 20 ja uutetaan kolmesti etikkaesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä kahdesti, kuivataan ja haihdutetaan. Raaka tuote puhdistetaan kromatografian avulla käyttämällä 250 g piihappogeeliä ja eluenttina metyleenikloridi/metanoli-(9:1)-seosta. Hydrokloridiksi muuttamisen jälkeen yhdiste
 25 sulaa 120°C:ssa.

Lasketut arvot (C₃₃H₄₃Cl N₂O₄): C 69,9 H 7,6 N 4,9 Cl 6,3
 Saadut arvot: C 69,5 H 8,0 N 4,8 Cl 6,5

¹H-NMR (emäs CDCl₃:ssa): δ = 7,4-7,7 (m, 1H), 6,5-7,4 (m, 10H)
 30 3,85 (s, 6H), 2,3 (s, 3H)
 0,9 (dd, 6H)

IC₅₀-arvo: 2,2 x 10⁻⁸

Esimerkki 4

3-isopropyyli-1-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-(4-(2-(3,4,5-tri-
metoksifenyyli)-etyyli)-piperatsinyyli)-butoksi)-fenyyli]-
indolin-2-oni-dihydrokloridi

- 5 Valmistus esimerkin 3d) mukaan 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromibutoksi)-
fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-onista ja $\sqrt{2}$ -(3,4,5-
trimetoksifenyyli)-etyyli]-piperatsiinista.

S.p. 223-225°C

Lasketut arvot (C₃₇H₅₁Cl₂N₃O₅): N 6,1 Cl 10,3

- 10 Saadut arvot: N 5,9 Cl 10,2

¹H-NMR (emäs CDCl₃:ssa): δ = 7,4-7,65 (m, 1H), 6,2-7,4 (m, 9H),
3,80 ja 3,83 (2s, 9H), 3,23 (s, 3H)
1,16-1,6 (m, 4H), 0,9 (dd, 6H)

- 15 IC₅₀-arvo: 5 x 10⁻⁹

Esimerkki 5

3- $\sqrt{2}$ -(4-(4-(4-bis-(4-fluorifenyyli)-butyyli)-
piperatsin-1-yyli)-butoksi)-fenyyli]-3-isopropyyli-1-
metyyli-indolin-2-oni-dihydrokloridi

- 20 Valmistus esimerkin 3d) mukaan 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromibutoksi)-
fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-onista ja $\sqrt{4}$ -bis-
(4-fluorifenyyli)-butyyli]-piperatsiinista.

S.p. 180-181°C

Lasketut arvot (C₄₂H₅₁F₂Cl₂N₃O₂): C 68,3 H 7,0 N 5,7

- 25 Saadut arvot: C 67,9 H 7,0 N 5,4

IC₅₀-arvo: 1,3 x 10⁻⁸

Esimerkki 6

3-isopropyyli-1-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-(4-(3,4,5-trimetoksi-
bentsyyli)-piperatsin-1-yyli)-butoksi)-fenyyli]-indolin-
2-oni-dihydrokloridi

- 30 Valmistus esimerkin 3d) mukaan 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromibutoksi)-
fenyyli]-3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-onista ja
3,4,5-trimetoksibentsyyli-piperatsiinista.

S.p. 235-237°C

- 35 Lasketut arvot (C₃₇H₄₉Cl₂N₃O₅): C 64,7 H 7,2 N 6,1 Cl 10,3

Saadut arvot: C 64,5 H 7,2 N 6,2 Cl 10,5

IC₅₀-arvo: 4,4 x 10⁻⁸

Esimerkki 7

3-isopropyyli-1-metyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-(3,4,5-trimetoksi-fenyyliaesityyli)-piperatsin-1-yyli)-butoksifenyyl- $\sqrt{7}$ -indolin-2-oni-hydrokloridi

- 5 Valmistus esimerkin 3d mukaan 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromibutoksi)-fenyyli $\sqrt{7}$ -3-isopropyyli-1-metyyli-indolin-2-onista ja 3,4,5-trimetoksifenyyliaesityylipiperatsiinista.

S.p. 140°C (hajoaa).

- Lasketut arvot (C₃₇H₄₈ClN₃O₆): C 66,7 H 7,3 N 6,3 Cl 5,3
 10 Saadut arvot: C 66,9 H 7,3 N 6,0 Cl 5,4
 IC₅₀-arvo: 4,2 x 10⁻⁸

Esimerkki 8

- 1,5-dimetyyli-3-isopropyyli-3- $\sqrt{4}$ -(4-(2-(3,4,5-trimetoksifenyyl-etyyli)-piperatsinyyli)-butoksi)-fenyyli $\sqrt{7}$ -
 15 indolin-2-oni-dihydrokloridi

Valmistus esimerkin 3d mukaan 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromibutoksi)-fenyyli $\sqrt{7}$ -1,5-dimetyyli-3-isopropyyli-indolin-2-onista ja $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoksifenyyl-etyyli $\sqrt{7}$ -piperatsiinista.

S.p. 242°C

- 20 Lasketut arvot (C₃₈H₅₃Cl₂N₃O₅): C 64,9 H 7,6 N 6,0 Cl 10,1
 Saadut arvot: C 64,6 H 7,4 N 6,1 Cl 9,9

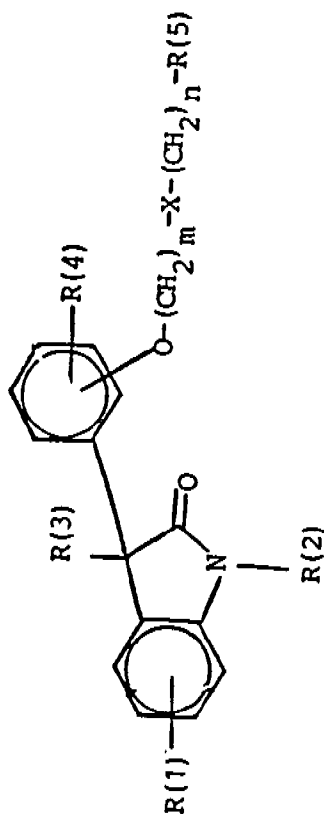
³H-nitrendipiinin sitoutumiskoe

- Aineiden tehon koestamisen ³H-nitrendipiinin sitoutumiskokeessa suoritimme rotan aivokuoresta saadulle ja moninkerroin pestylle kalvovalmisteelle, jolloin käytimme oleellisesti R.J. Gould'in ja muiden (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 3656 /1982/) selostamaa menetelmää. Suhteessa 1:1500 TRIS-puskurilla pH 7,4 (50 mM TRIS-HCl, 150 mM NaCl, 1,0 mM CaCl₂ ja 0,001 paino-% neutraalia pinta-aktiivista ainetta, kuten esim. Genapol^(R), laskettuna liuoksessa olevaa yhteenslaskettua TRIS-HCl:n, NaCl:n ja CaCl₂:n määrää kohti, laimennettua kalvosuspensiota haudottiin 5 ml:n suuruisissa erissä ³H-nitrendipiinin kanssa (0,1 nM kokeessa, ominaisaktiiviteetti 81,3 Ci/m mol) 60 minuuttia 25°C:ssa ravisteluv
 35 esihauteessa. Kalvofraktioiden erottaminen suoritettiin

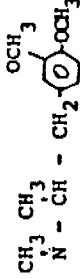
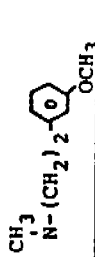
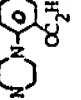
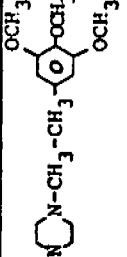
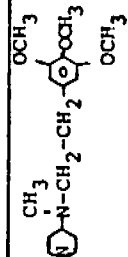
tyhjösuodatuksella käyttäen Whatman-GF/F-lasikuitusuodattinta ja radioaktiviteettiä laskettiin nestetuikelaskijalaitteessa. ^3H -nitrendipiinin epäspesifisen sitoutumisen määräsimme siten, että läsnä oli 1 μM nifedipiiniä.

5

Analogisesti esitetyissä esimerkeissä mainittujen yhdisteiden kanssa valmistettiin seuraavia aineita:

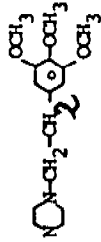
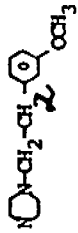


Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Betteri-sivuketju asemassa	m	X	n	R ⁵	NMR
9	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	CH ₂	0		7, 4-7, 6 (m, 1H), 6, 5-7, 4 (m, 7H), 6, 5 (s, 2H), 3, 2 (s, 3H), 1, 3-1, 7 (m, 4H), 0, 9 (dd, 6H)
10	H	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	2'	3	"	"		7, 4-7, 65 (m, 1H), 6, 4-7, 4 (m, 11H), 3, 8 (s, 3H), 3, 3 (s, 3H), 1, 0-1, 7 (m, 12H), 0, 85 (m, 3H)
11	H	CH ₃	n-C ₁₂ H ₂₅	H	2'	3	"	"		6, 3-7, 7 (m, 11H), 3, 5-3, 9 (s, 6H+m, 2H), 1, 0-1, 8 (m, 24H), 0, 87 (m, 3H)
12	H	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	H	2'	3	"	"		6, 5-7, 7 (m, 8H), 6, 45 (s, 2H), 3, 8+3, 85 (2s, 9), 5, 0-5, 9 (m, 3H), 3, 2-3, 7 (m+s, 7H), 2, 0-3, 1 (m, 14H), 1, 3-1, 7 (m, 4H)
13	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		7, 4-7, 65 (m, 1H), 6, 4-7, 4 (m, 10H), 3, 84 (s, 6H), 3, 3 (s, 3H), 0, 9 (dd, 6H)
14	H	CH ₃		H	2'	3	"	"		7, 4-7, 7 (m, 1H), 6, 5-7, 4 (m, 15H), 3, 7 (t, 3H), 2, 3-3, 0 (m, 13H), 1, 1-1, 7 (m, 18H)

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Eetteri- sivuketju asemassa	m	X	n	R ⁵	NMR
15	H	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	H	2'	3	CH ₂	0		6,5-7,65 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 0,85-1,8 (m, 21H)
16	H	C ₃ H ₇	CH ₂ - 	H	2'	3	"	"		6,5-7,7 (m, 16H), 3,8 (s, 3H), 3,3-3,9 (m, 6H) 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 3H)
17	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		7,4-7,65 (m, 1H), 6,5-7,4 (m, 7H), 6,4 (s, 2H) 3,8-3,9 (2s, 9H), 1,2-1,7 (m, 6H), 0,9 (dd, 6H)
18	H	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	2'	3	"	"		6,5-7,7 (m, 17H), 4,0 (q, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,3-3,5 (m, 12H), 1,42 (t, 3H), 0,9 (t, 3H)
19	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	4	"	"		7,4-7,65 (m, 1H), 6,5-7,4 (m, 7H), 6,4 (s, 2H), 3,8+3,85 (2s, 9H), 3,3 (s, 3H), 1,1-1,6 (m, 6H), 0,9 (dd, 6H)
20	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		6,5-7,65 (m, 8H), 6,4 (s, 2H), 3,8+3,85 (2s, 9H), 3,3 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 0,95 (dd, 6H)

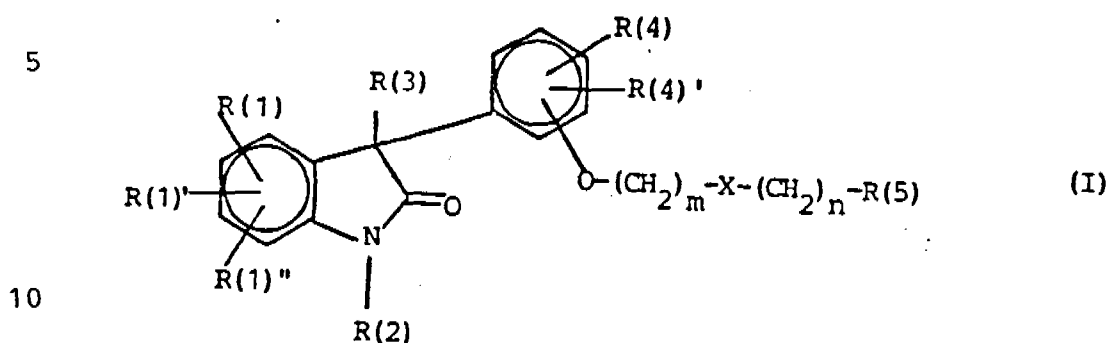
Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ Etteri-sivuketju asemassa	m	X	n	R ⁵	NMR
21	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H 2'	CH ₂	0			6,5-7,7(m,8H), 6,4(s,2H), 3,8+3,83(2s,3H), 0,9(t,3H)
22	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H 3'	2	"	"		7,4-7,6(m,1H), 6,0-7,4(m,14H), 3,7(m,2H), 3,2(s,3H), 3,1-3,4(m,2H), 0,95(dd,6H)
23	5-Cl	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H 3'	2	"	"		6,4-7,6(m,12H), 3,7(s,3H), 2,3-3,8(m,13H), 3,3(s,3H), 0,9(dd,6H)
24	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -	H 2'	3	"	"		6,5-7,4(m,16H), 2,2-3,8(m,24H), 1,3-1,7(m,4H)
25	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H 2'	3	"	"		6,4-7,6(m,16H), 3,8(s,6H), 3,2(s,3H), 2,2-3,8(m,14H), 1,3-1,7(m,6H), 0,9(t,3H)
26	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇ 3'-OCH ₃	2'	3	"	"		7,4-7,7(m,1H), 6,4-7,4(m,10H), 3,8+3,85(2s,6H), 2,2-3,2(m,15H), 0,9(dd,6H)
27	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇ 3'-OCH ₃	2'	3	"	"		6,4-7,7(m,10H), 3,80-3,85(3s,9H), 3,3(s,3H), 2,3(s,3H), 0,9(dd,6H)

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Betteri- sivuketju asemassa	m	X	n	R ⁵	NMR
28	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	4'	1	CH ₂	0		7,4-7,65(m,1H), 6,4-7,4(m,15H), 3,4-4,1 (m,3H), 3,4(s,3H), 1,8-3,0(m,16H), 1,1 (t,3H)
29	H	CH ₃	CH ₂ -	CH ₃	4'	2	"	"		6,4-7,7(m,16H), 3,8-3,85(2s,6H), 3,7 (s,3H), 2,25(s,3H)
30	H	CH ₃	CH ₂ -	H	2'	3	"	"		7,4-7,6(m,1H), 6,5-7,4(m,11H), 6,4(s, 2H), 3,8 und 3,85(2s,9H), 3,2(s,2H), 2,6-3,8(m,13H)
31	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		7,4-7,7(m,1H), 6,5-7,4(m,7H), 6,4(s, 2H), 3,8(s,9H), 3,7(m,2H), 3,2(s,3H), 2,3(s,3H), 0,9(dd,6H)
32	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		7,4-7,6(m,1H), 6,5-7,4(m,7H), 3,2(s, 3H), 0,9(dd,6H), 0,85(t,3H)
33	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	3	"	"		7,4-7,6(m,1H), 6,5-7,4(m,10H), 3,8(s, 6H), 3,2(s,3H), 2,8(s,3H), 0,9(dd,6H)

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Betteri- m	X	n	R ⁵	NMR
34	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	2'	3 C=O	0		6,5-7,7 (m,8H), 6,4 (s,2H), 3,80, 3,83 (2s,9H), 3,2 (s,3H), 1,1 (t,3H)
35	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	2 0	2		7,4-7,6 (m,1H), 6,5-7,4 (m,7H), 3,5-4,1 (m,6H), 3,2 (s,3H), 2,4 (s,3H), 1,0 (dd, 6H)
36	H	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	2'	1 CH(OH)	1		7,4-7,7 (m,1H), 6,5-7,4 (m,7H), 6,4 (s, 2H), 3,8 and 3,85 (2s,9H), 3,2 (s,3H), 0,85 (t,3H)
37	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	H	2'	2 S	2		6,4-7,7 (m,12H), 3,8 (s,3H), 3,2 (s,3H), 2,3-4,0 (m,21H), 0,95 (dd,6H)

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa yhdistettä, jolla on kaava I



jossa

R(1), R(1)' ja R(1)'' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₄)-alkyyliä, (C₁-C₃)-alkoksia, F, Cl, Br, CF₃, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

15

R(2) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₀)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₃-C₁₀)-alkenyylä, suoraketjuista tai haarautunutta, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyylirengas on ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₃)-alkoksi, F, Cl, CF₃, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi ja nitro,

20

R(3) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₅)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₃-C₁₅)-alkenyylä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C₄-C₈)-sykloalkyyliä, (C₄-C₈)-sykloalkyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyliä tai fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli-tähde on ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₃)-alkoksi, F, Cl, CF₃, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi ja nitro,

25

30

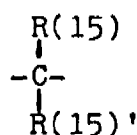
R(4) ja R(4)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₄)-alkyyliä, (C₁-C₃)-alkoksia, F, Cl, CF₃, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

35

m tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4

n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, ja mikäli X on heteroatomi, tällöin kuitenkin vain lukua 2 tai 3,

X tarkoittaa CH_2 -ryhmää, happea, rikkiä, karbonyyli-ryhmää, $\text{CH}(\text{OH})$ -ryhmää tai ryhmää

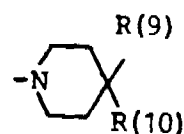
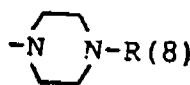
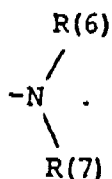


10 jossa

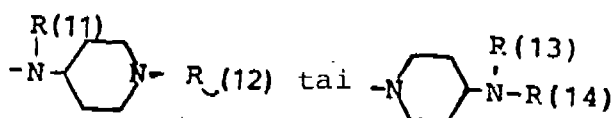
R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai (C_1-C_4) -alkyyliä,

R(5) tarkoittaa yhtä seuraavista ryhmistä

15



20



joissa

25

R(6) ja R(7) ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alkyyliä, (C_4-C_8) -sykloalkyyliä, (C_4-C_8) -sykloalkyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, pyridyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyl- (C_1-C_6) -alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, jolloin fenyylitähteet ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleeni-dioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

30

R(8) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C_1-C_8) -alkanoyyliä, pyridyyliä, pyrimidinyyliä, fenyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli- (C_3-C_5) -alkenyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-
 5 (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyliähteet ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleenidioksi,
 10 F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, fenyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, jolloin fenyyliähte on kulloinkin ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon
 15 kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleenidioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi,

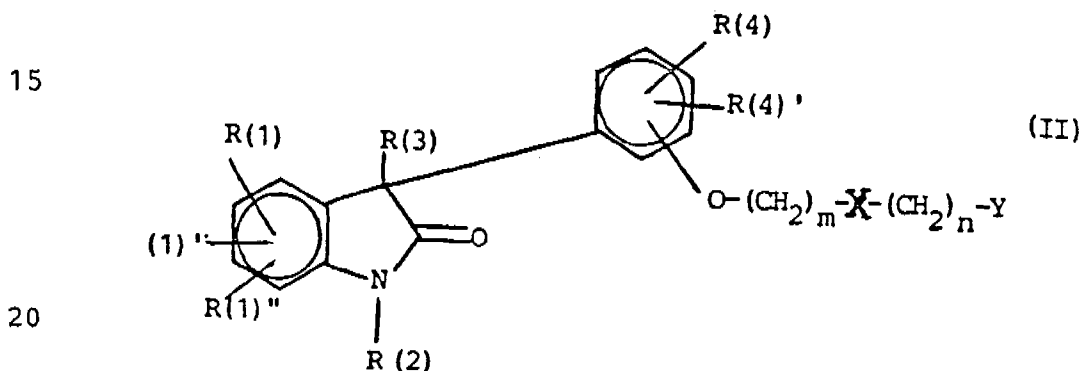
R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksia tai (C_1-C_4) -alkoksia, ja

R(11) ja R(12) tai R(13) ja R(14) ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat
 20 vetyä, (C_1-C_{10}) -alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, (C_1-C_6) -alkanoyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli- (C_1-C_4) -alkyyliä, fenyyli- (C_1-C_4) -alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyliähteet
 25 ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C_1-C_4) -alkyyli, (C_1-C_4) -alkoksi, (C_1-C_2) -alkyleenidioksi, F, Cl, Br, CF_3 ja hydroksi, samoin kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti
 30 hyväksyttävien happojen kanssa muodostamia suoloja,
 tunnettu siitä, että

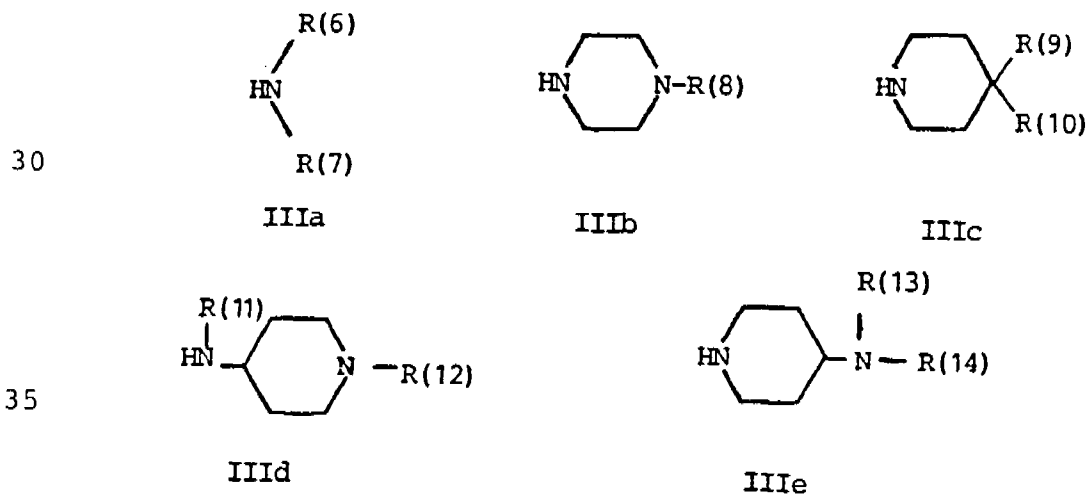
piihappogeeliä tai alumiinioksidia. Rasemaatit voidaan erottaa yksityisiksi enantiomeereiksi tavallisten menetelmien mukaan, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisten happojen, kuten kamferisulfonihapon tai dibentsoyyli-
 5 viinihapon kanssa, ja suorittamalla selektiivinen kiteytys, tai muodostamalla johdannainen sopivien, optisesti aktiivisten reagenssien kanssa, erottamalla diastereomeeriset johdannaiset ja suorittamalla takaisinlohkaisu.

Keksintö koskee lisäksi menetelmää kaavan I mukais-
 10 ten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista se, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II),



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1''), R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, ja jossa
 25 kaavassa Y tarkoittaa lähtöryhmää, joka voidaan korvata nukleofiilisesti, reagoitetaan jonkin kanssa yhdisteistä, joilla on kaava IIIa, IIIb, IIIc, IIId tai IIIe

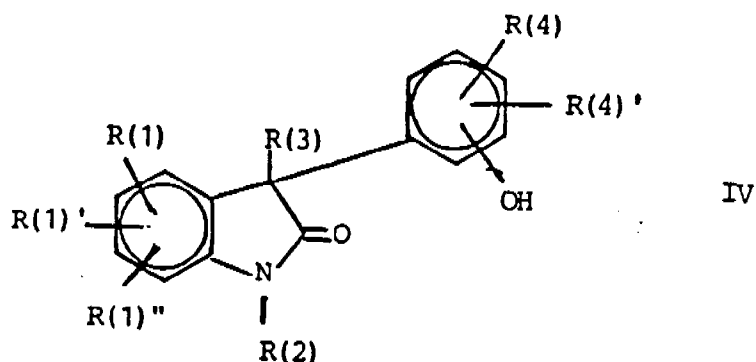


joissa symboleilla R(6), R(7), R(8), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13) ja R(14) on sama merkitys kuin kaavassa I, nukleofiilisen substituution olosuhteissa, tai että

b) yhdiste, jolla on kaava IV

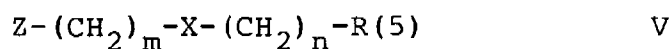
5

10



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) ja R(4)' on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan

15 yhdisteen kanssa, jolla on kaava V

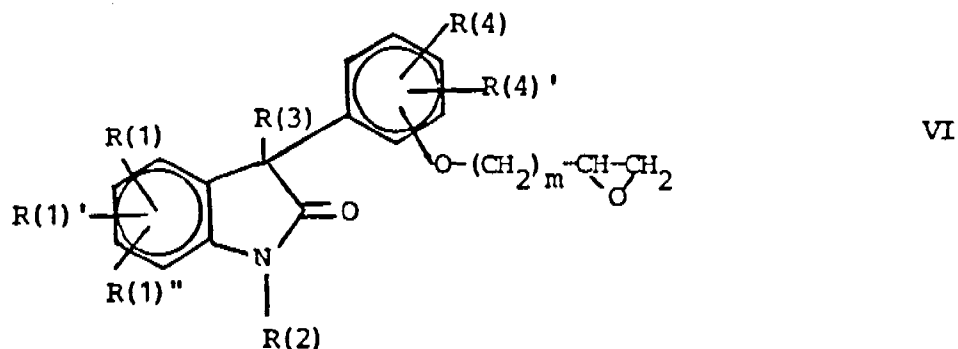


jossa Z on määritelty samalla tavalla kuin Y kaavassa II ja jossa symboleilla R(5), X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, tai että

c) yhdiste, jolla on kaava VI

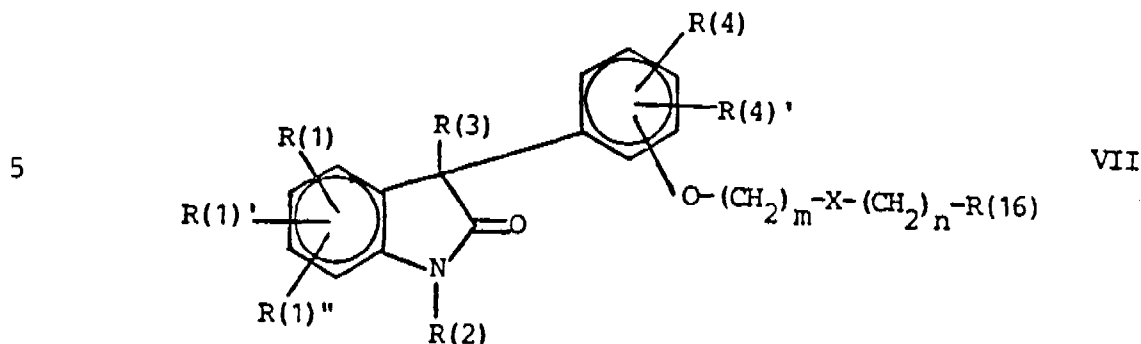
25

30



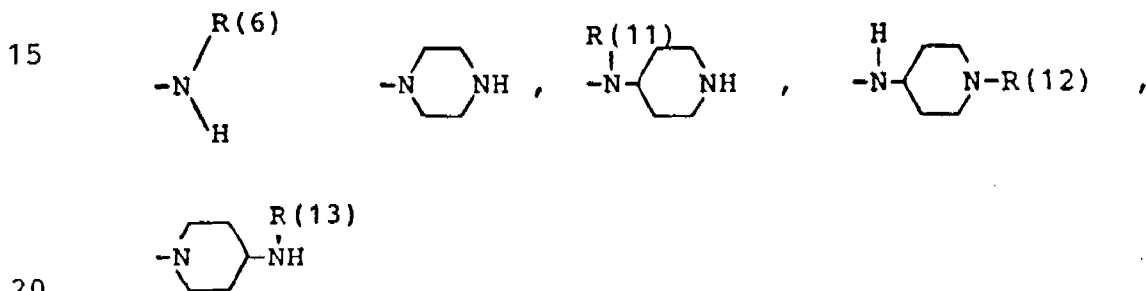
jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)' ja m on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan amiinien kanssa, joilla on kaava IIIa - IIIe, tai että

d) yhdiste, jolla on kaava VII



10

jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, ja jossa kaavassa R(16) tarkoittaa



joissa symboleilla R(11), R(12) ja R(13) on sama merkitys kuin kaavassa I, reagoitetaan alkyloimis- tai asyloimis-aineiden kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että
sia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä, etyyliä, metoksia, etoksia, fluoria, klooria, CF₃, nitroa tai asetamidoa

30 R(1) ja R(1)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja toisistaan riippumattomia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä, etyyliä, metoksia, etoksia, fluoria, klooria, CF₃, nitroa tai asetamidoa,

R(1)'' tarkoittaa vetyä

35 R(2) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, suoraketjuista tai haarautunutta, allyyliä, metallyyliä, bentsyyliä, fenetyyliä, 4-metoksibentsyyliä, 3,4-dimetoksibentsyyliä, 3,4,5-trimetoksibentsyyliä tai 3,4-metyleenidioksibentsyyliä,

R(3) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₂)-alkyyliä, suora-
ketjuista tai haarautunutta, allyyliä, metallyyliä, (C₅-C₇)-
sykloalkyyliä, (C₅-C₇)-sykloalkyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,
bentsyyliä, metyylibentsyyliä, fluoribentsyyliä, metoksi-
bentsyyliä, dimetoksibentsyyliä tai fenyylietyyliä,

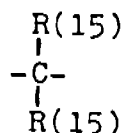
R(4) tarkoittaa vetyä, metyyliä, metoksia, etoksia,
klooria, nitroa, hydroksia, asetamidoa tai aminoa,

R(4)' tarkoittaa vetyä,

m tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4,

n tarkoittaa lukua 0, 1, 2 tai 3, ja mikäli X tar-
koittaa heteroatomia, tällöin kuitenkin vain lukua 2 tai 3,

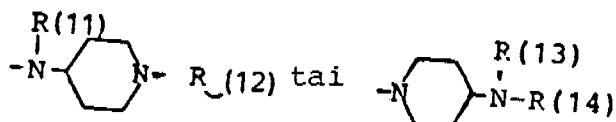
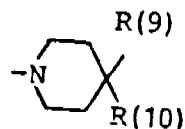
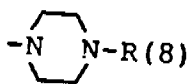
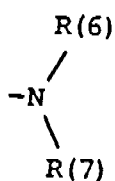
X tarkoittaa CH₂-ryhmää, happea, rikkiä, karbonyyli-
ryhmää, CH(OH)-ryhmää tai ryhmää



jossa

R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja
tarkoittavat vetyä, metyyliä tai etyyliä

R(5) tarkoittaa yhtä ryhmistä



joissa

R(6) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä
tai isopropyyliä,

R(7) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä,
isopropyyliä, syklopentyylietyyliä, sykloheksyylietyyliä,
fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-
(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyliähteet ovat kulloinkin

ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi tai pyridyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä,

5 R(8) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, suoraketa-juista tai haarautunutta, (C₁-C₆)-alkanoyyliä, fenyyliä, jolloin fenyyli- tai -hede voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ tai hydroksi, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, 10 fenyyli-(C₃-C₅)-alkenyyliä, bentshydryyliä tai bentsohydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsooyyliä, jolloin fenyyli- tai -hede ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai 15 kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa fenyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli- tai -hede on kulloinkin ei-substituoitu tai 20 substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat (C₁-C₄)-alkyyli, (C₁-C₄)-alkoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi,

R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksi tai metoksia, 25 R(11), R(12), R(13) ja R(14) ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₈)-alkyyliä, (C₁-C₆)-alkanoyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli- tai -hede voivat kulloinkin olla ei-substituoituja tai substituoituja 30 yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsooyyliä, jolloin fenyyli- tai -hede ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, 35 kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, (C₁-C₂)-alkyleenidioksi, F, Cl, CF₃ ja hydroksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
tunnnettu siitä, että

R(1) tarkoittaa vetyä, metyyliä, metoksia, fluoria tai klooria,

5 R(1)' tarkoittaa vetyä tai metoksia,

R(1) " tarkoittaa vetyä,

R(2) tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, sek.butyliä, isobutyliä, bentsyyliä tai fenetyyliä,

10 R(3) tarkoittaa vetyä, (C₁-C₁₂)-alkyyliä, suoraket-
juista tai haarautunutta, syklopentyyliä, sykloheksyyliä,
syklopentyylimetyyliä, sykloheksyylimetyyliä, allyyliä,
metallyyliä, bentsyyliä, metyylibentsyyliä, fluoribentsyy-
liä, metoksibentsyyliä, dimetoksibentsyyliä tai fenyyli-
15 etyyliä,

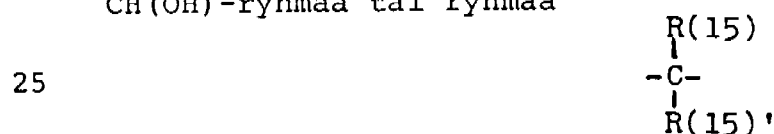
R(4) tarkoittaa vetyä, metoksia, metyyliä, klooria, nitroa tai hydroksia,

R(4) ' tarkoittaa vetyä,

m tarkoittaa lukua 1, 2 tai 3

20 n tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja mikäli X tarkoittaa heteroatomia, tällöin kuitenkin vain lukua 2,

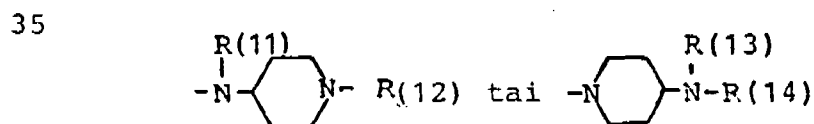
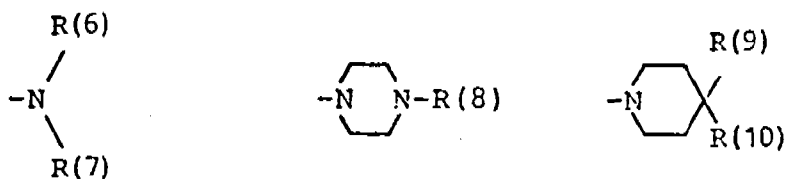
X tarkoittaa CH_2 -ryhmää, happea, karbonyyliryhmää, $\text{CH}(\text{OH})$ -ryhmää tai ryhmää



jossa

R(15) ja R(15)' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai metyyliä,

30 R(5) tarkoittaa yhtä seuraavista ryhmistä



joissa

R(6) tarkoittaa vetyä tai metyyliä,

R(7) tarkoittaa fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, jolloin fenyyli-
 5 on kulloinkin ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, fluori, kloori, metyleenidioksi ja hydroksi,

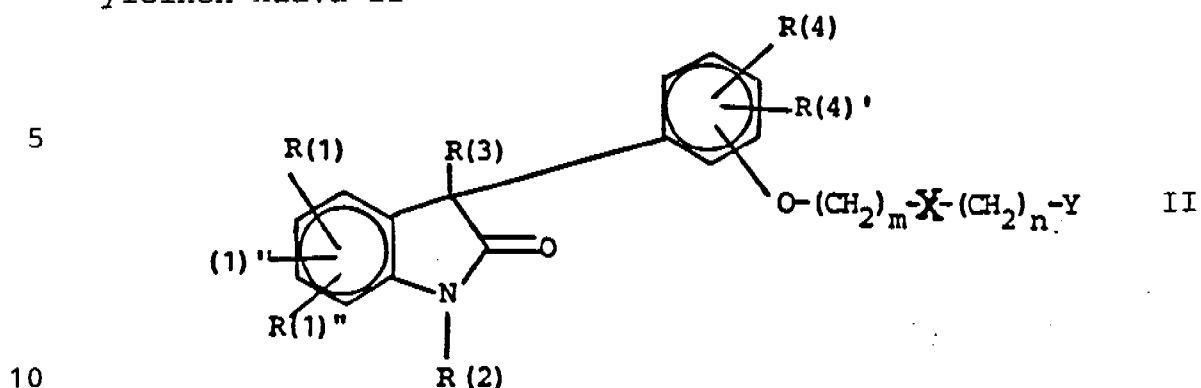
R(8) tarkoittaa (C₁-C₆)-alkyyliä, suoraketjuista tai
 10 haarautunutta, (C₁-C₆)-alkanoyyliä, fenyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyli-
 litähteet ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on
 15 valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli, metoksi, etoksi, metyleenidioksi, fluori, kloori ja hydroksi,

R(9) tarkoittaa fenyyliä, jolloin fenyyli-
 ei-substituoitu tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat
 20 metyyli, metoksi, fluori, kloori, metyleenidioksi ja hydroksi,

R(10) tarkoittaa vetyä, hydroksia tai metoksia,

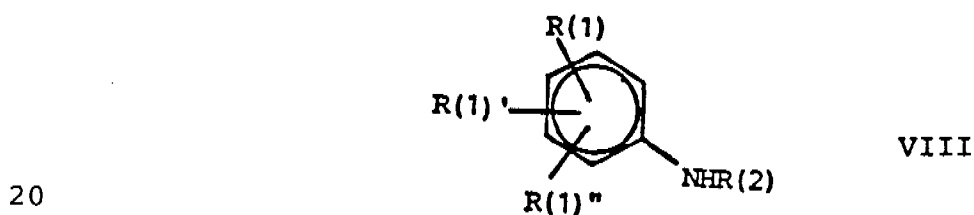
R(11), R(12), R(13) ja R(14) ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, (C₁-C₆)-
 25 alkanoyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, bentshydryyliä tai bentshydryyli-(C₁-C₄)-alkyyliä, fenyyli-(C₁-C₄)-alkanoyyliä tai bentsoyyliä, jolloin fenyyli-
 litähteet ovat kulloinkin ei-substituoituja tai substituoituja yhdellä, kahdella tai kolmella tähteellä, jotka on valittu ryhmästä, johon kuulu-
 30 vat metyyli, metoksi, metyleenidioksi, fluori, kloori ja hydroksi.

4. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava II



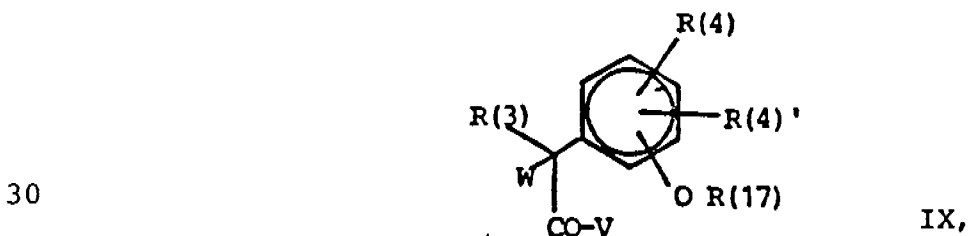
jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4), R(4)', X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I ja jossa Y tarkoittaa lähtöryhmää, joka voidaan korvata nukleofiilisesti, t u n n e t t u siitä, että substituoidut aniliinit, joilla on kaava VIII

15



jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'' ja R(2) on sama merkitys kuin kaavassa I, jossa kaavassa VIII ainakin yhden orto-aseman aminoryhmään nähden tulee olla vapaana, reagoitetaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IX

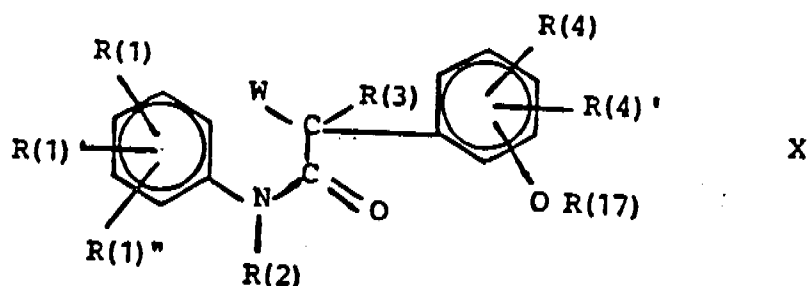
25



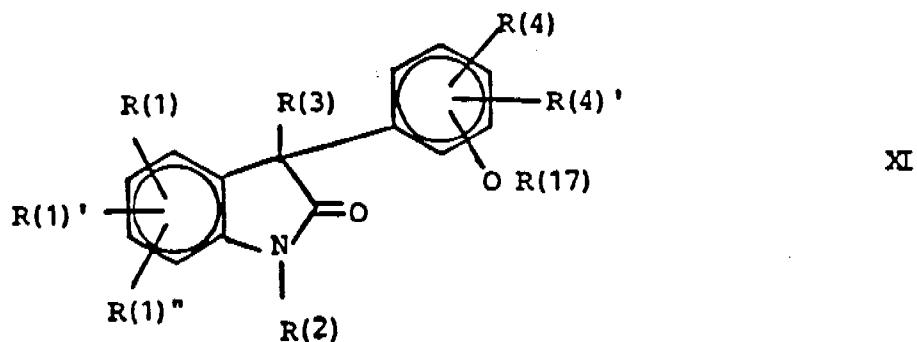
jossa symboleilla R(3), R(4) ja R(4)' on sama merkitys kuin kaavassa I, R(17) tarkoittaa lieävissä olosuhteissa lohkaistavissa olevaa suojaryhmää, V tarkoittaa OH, Cl tai O(C₁-C₄)-alkyyliä ja W tarkoittaa OH, OAc, klooria tai

35

bromia, menetelmien mukaan, jotka ovat yleisesti tunnettuja syntetisoitaessa amideja amiineista ja karboksyylihappojohdannaisista, jolloin muodostuu yhdisteitä, joilla on kaava X

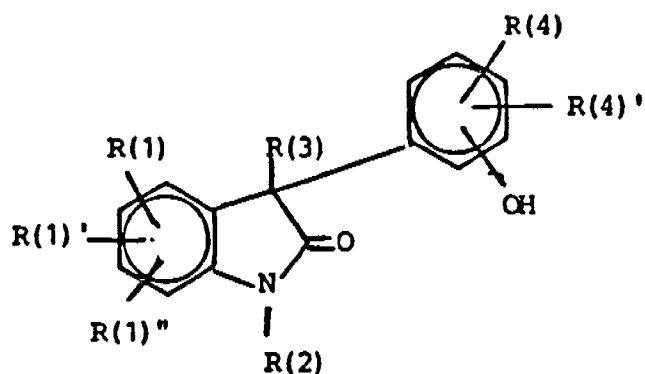


jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) ja R(4)' on sama merkitys kuin kaavassa I, symboleilla R(17) ja W on sama merkitys kuin kaavassa IX, siten, että mikäli W kaavassa X tarkoittaa O-asetyyliryhmää, tämä muutetaan ennen seuraavaa syklistointireaktiota vapaaksi hydroksyyli-ryhmäksi, että tämän jälkeen kaavan X mukaiset yhdisteet reagoitetaan vettälohkaisevien aineiden kanssa yhdisteiksi, joilla on kaava XI



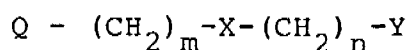
jossa symboleilla R(1), R(1)', R(1)'', R(2), R(3), R(4) ja R(4)' on sama merkitys kuin kaavassa I ja symbolilla R(17) on sama merkitys kuin kaavassa IX, että sen jälkeen lohkaishemalla suojaryhmä R(17) pois sopivissa olosuhteissa valmistetaan yhdisteet, joilla on kaava IV

5



IV

10 ja että näistä valmistetaan kaavan II mukaisia yhdisteitä reagoittamalla ne emästen läsnäollessa yhdisteiden kanssa, joilla on kaava XIII



XIII

15

jossa symboleilla X, m ja n on sama merkitys kuin kaavassa I, symbolilla Y on sama merkitys kuin kaavassa II ja Q on määritelty samalla tavalla kuin Y kaavassa II.

20 5. Menetelmä korkean verenpaineen käsittelemiseksi lämminverisillä, t u n n e t t u siitä, että lämminveriselle annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä seoksena tavallisten lisäaineiden kanssa.

30 6. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi korkean verenpaineen hoitamista varten, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä sekoitetaan tavallisten farmaseuttisten lisäaineiden kanssa.