



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85140

C (15) SUOMI-FINLAND
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 209/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	880064
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	08.01.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	08.01.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.07.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.11.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
09.01.87 FR 8700151 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Roussel-Uclaf, 35, boulevard des Invalides, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Clemence, Francois, 2, rue Turgot, Paris, France, (FR)
2. Guillaume, Jacques, 62, rue Pixerecourt, Paris, France, (FR)
3. Hamon, Gilles, 40, rue de Bagneux, Montrouge, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

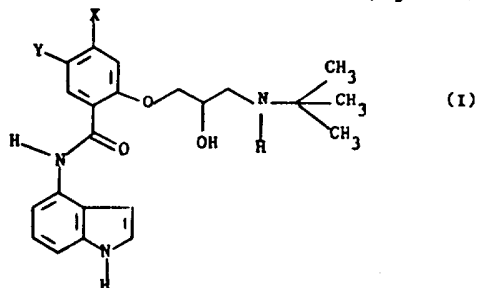
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien terapeutisesti käyttökelpoisten
N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
N-(1H-indol-4-yl)-bensamiderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

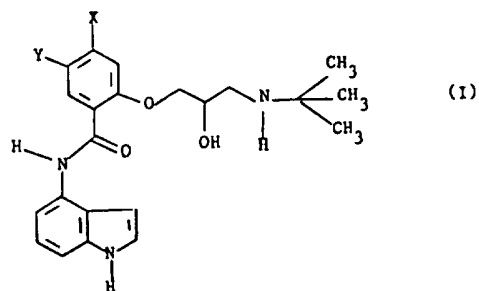
Keksintö koskee yhdisteiden valmistusta, joiden kaava on (I):



jossa toinen substituentteista X tai Y tarkoittaa (C₁₋₅)-alkyyliä, (C₁₋₃)-alkoksia, klooria, bromia, jodia, mahdollisesti alifaattisella (C₂₋₅)-asyylillä tai kahdella (C₁₋₅)-alkyyllillä substituotua nitro- tai aminoryhmää, ja toinen substituentti tarkoittaa vetyatomia, sillä edellytyksellä, että Y ei tarkoita metoksiryhmää eikä X tarkoita klooriatomia, samoin kuin niiden happoadditiosuolojen valmistusta. Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on antiarytmisiä ominaisuuksia, ja joillakin niistä on verisuonten kalkkeutumista vastustavia ominaisuuksia.

85140

Uppfinningen avser framställning av föreningar med formel (I):

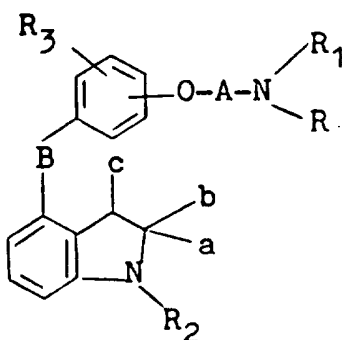


vari den ena av substituenterna X eller Y är (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₃)-alkoxi, klor, brom, jod, eventuellt med alifatisk (C₂-C₅)-asyl eller två (C₁-C₅)-alkyl substituerad nitro eller en aminogrupp, och den andra substituenten är en väteatom, under förutsättning, att Y ej är en metoxigrupp, och X ej är en kloratom, ävensom framställning av deras syraadditionssalter. Föreningarna med formel (I) har antiarytmiska egenskaper, och en del av dem har åderförkalkning motverkande egenskaper.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin uusien johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi.

N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin johdannaiset on esitetty EP-hakemusjulkaisussa nro 213984 (= FI-hakemus nro 862909). Nämä johdannaiset vastaavat seuraavaa yleiskaavaa



jossa R ja R_1 tarkoittavat, riippumatta toisistaan, vetyatomia, 1-5 hiiliatomia sisältävää lineaarista alkyyli-radikaalia, 3-5 hiiliatomia sisältävää haarautunutta alkyyli-radikaalia, 3-7 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyli-radikaalia, 4-7 hiiliatomia sisältävää sykloalkyylialkyyli-radikaalia tai 7-12 hiiliatomia sisältävää aralkyyli-radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 1, 2 tai 3:lla radikaalilla ryhmästä, jonka muodostavat halogeenit ja metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, trifluorimetyyli, metyyliitio, amino tai nitroradikaalit, tai R ja R_1 muodostavat yhdessä tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklin, joka voi sisältää toisen heteroatomin, joka voi olla happi-, rikki- tai typpi-atomit, tämän typpi-atomin ollessa mahdollisesti substituoitu 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-radikaalilla, fenyyli-radikaalilla, substituoitulla fenyyli- tai naftyyli- tai 7-12 hiiliatomia sisältävällä aralkyyli-radikaalilla, R_3 tarkoittaa vety-

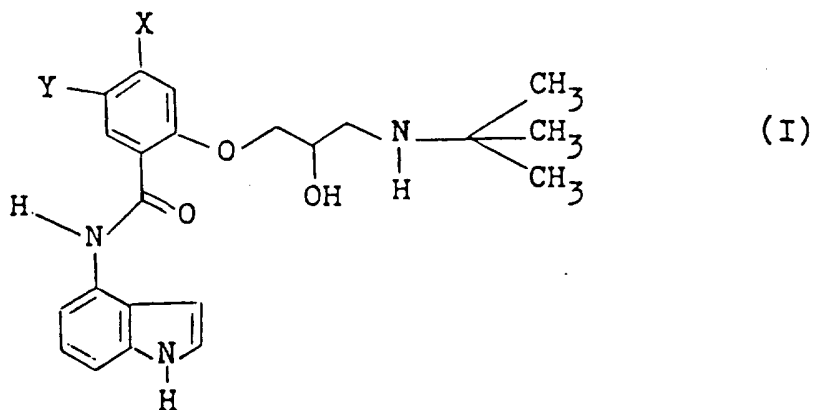
atomia, 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkoksiradikaalia, kloori-, bromi- tai jodiatomia, nitroradikaalia tai aminoradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 2-5 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella asyyliryhmällä tai 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla, a tarkoittaa yhdessä b:n kanssa oksiryhmää, tai c:n kanssa hiili-hiilisisidosta, b tarkoittaa vetyatomia tai yhdessä a:n kanssa oksiryhmää, c tarkoittaa vetyatomia tai yhdessä a:n kanssa hiili-hiilisisidosta, A tarkoittaa $-(CH_2)_n-$ ketjua, jossa n voi saada arvot 2, 3, 4 tai 5 tai $-(CH_2)_m-CH-CH_2-$ ketjua,

OH

jossa m voi saada arvot 1, 2 tai 3, B tarkoittaa $-CO-NH-$ tai $-NH-CO-$ ketjua, R_2 tarkoittaa vetyatomia, 1-5 hiiliatomia sisältävää lineaarista alkyyliradikaalia tai 3-5 hiiliatomia sisältävää haarautunutta alkyyliradikaalia.

Esitetyillä yhdisteillä on kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia ja etenkin huomattavia anti-arytmisiä ominaisuuksia. Keksintö koskee tämän EP-patentin yleiskaavan piiriin kuuluvia uusia yhdisteitä, joilla on erityisen kiinnostavia anti-arytmisiä ominaisuuksia.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa X merkitsee vetyatomia tai 1-3 hiiliatomia sisältävää alkoksiradikaalia, ja Y merkitsee vetyatomia, kloori-, bromi- tai jodiatomia, nitroradikaalia tai aminoradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 2-5 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella asyyli-ryhmällä tai yhdellä tai kahdella 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla.

Kun X tarkoittaa alkoksiradikaalia, se on metoksi, etoksi, n-propoksi tai isopropoksiradikaali.

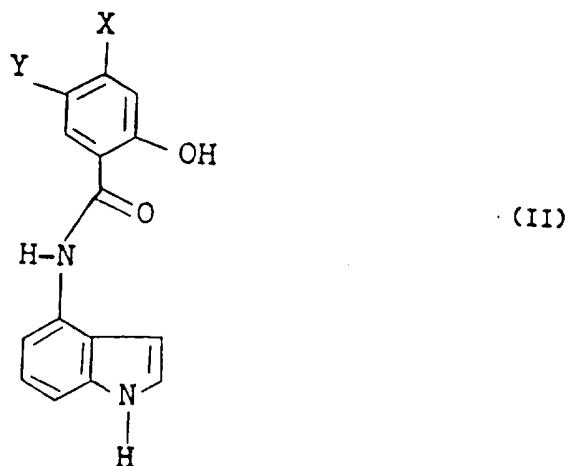
Kun Y tarkoittaa aminoradikaalia, joka on substituoitu 2-5 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella asyyli-ryhmällä, se on edullisesti aminoradikaali, joka on substituoitu edullisesti asetyyli- tai propionyyli- radikaalilla.

Kun Y tarkoittaa aminoradikaalia, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliradikaalilla, ovat nämä edullisesti metyyli- tai etyyli- radikaaleja.

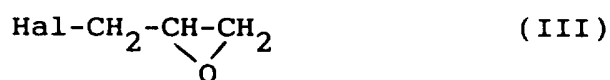
Mineraali- tai orgaanisten happojen additiosuolat voivat olla muodostettuja esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, typpi-, rikki-, fosfori-, etikka-, muurahais-, propioni-, bentsoe-, maleiini-, fumariini-, meripihka-, viini-, sitruuna-, oksaali-, glyoksaali- ja asparagiinihapoista, alkaanisulfonihapoista, kuten metaani- ja etaanisulfonihapoista, aroylisulfonihapoista, kuten bentseeni- ja paratolueenisulfonihapoista sekä aroylikarboksylihapoista.

Keksinnön kohteena on erityisesti edellä määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistaminen, joissa X tarkoittaa metoksiradikaalia ja Y tarkoittaa vetyatomia tai Y tarkoittaa klooriatomia, nitro-, amino- tai asetyyliaminoradikaalia ja X tarkoittaa vetyatomia, samoin kuin niiden happoadditiosuolojen valmistus, ja etenkin 2-[3-[(1,1-dimetyylietyyli)amino]-2-hydroksipropoksi]-N-(1H-indol-4-yyli)-5-nitrobentsamidin ja sen happoadditiosuolojen valmistus.

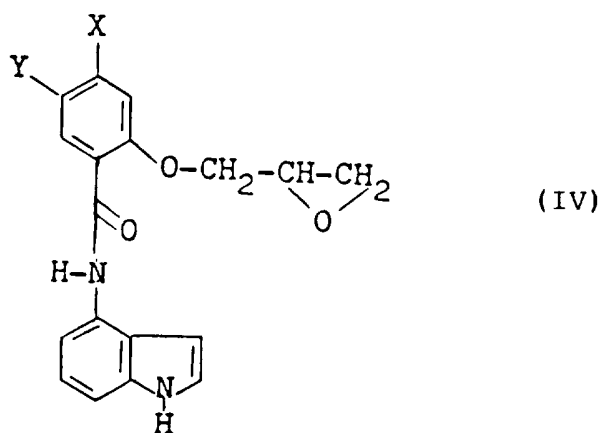
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomais-
ta, että kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan
reagoimaan kaavan (III) mukaisen halogenidin kanssa



kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saamiseksi



30 joka saatetaan reagoimaan tert.-butyyliamiinin kanssa
kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, joka haluttaes-
sa saatetaan reagoimaan mineraali- tai orgaanisen hapon
kanssa suolan saamiseksi.

35 Kun X tai Y tarkoittavat alkoksiryhmää tai kloo-
ri-, bromi- tai jodiatomia kaavan (II) mukaisessa yhdis-

teessä, Hal tarkoittaa edullisesti klooriatomia kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä.

Reaktio kaavojen (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden välillä suoritetaan edullisesti emäksen, kuten kalium- tai natriumkarbonaatin, NaOH:n tai KOH:n läsnä ollessa.

Kun Y tarkoittaa nitroryhmää kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, Hal tarkoittaa edullisesti bromiatomia kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä. Reaktio suoritetaan kuumentamalla kaavan (IV) mukaista yhdistettä samalla refluksoiden.

Kaavan (IV) mukaisen johdannaisen ja tert.-butyyliamiinin välinen reaktio suoritetaan käyttämällä liuottimena alifaattista alkoholia kuten metanolia tai etanolia.

Kun halutaan valmistaa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y tarkoittaa mahdollisesti substituoitua aminoradikaalia, voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y tarkoittaa nitroradikaalia, pelkistää ja haluttaessa saatetaan aminojohdannainen reagoimaan sen substituentin johdannaisen kanssa, joka halutaan saada.

Vastaavat työskentelyolosuhteet ovat yleisesti tunnettuja.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen lähtöaine voidaan valmistaa 4-aminoindolin ja X:llä tai Y:llä substituoitun hydroksibentsoehapon välisellä reaktiolla.

Keksinnön mukaisesti saaduilla johdannaisilla on erittäin kiinnostavia farmakologisia ominaisuuksia; niillä on erityisesti huomattavia antiarytmisiä ominaisuuksia ja eräillä yhdisteillä on antikalsisia ominaisuuksia.

Näitä ominaisuuksia kuvataan edempänä kokeellisessa osassa.

Nämä ominaisuudet puoltavat kaavan (I) mukaisten N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin johdannaisten, samoin kuin niiden suolojen käyttöä lääkkeinä.

Keksinnön mukaisten lääkkeiden joukosta erityisen kiinnostavia ovat ne, jotka koostuvat kaavan (I) mukaisen N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin uusista johdannaisista, joissa X tarkoittaa metoksiradikaalia ja Y tarkoittaa vetyatomia tai Y tarkoittaa klooriatomia, nitro-, amino- tai asetyyliaminoradikaalia ja X tarkoittaa vetyatomia, samoin kuin niiden happoadditiosuoloista.

Näiden joukosta erityisen kiinnostava on 2-[3-[(1,1-dimetyylietyyli)amino]-2-hydroksipropoksi]-N-(1H-indol-4-yyli)-5-nitrobentsamidi samoin kuin sen happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaisia lääkeaineita käytetään esimerkiksi rytmihäiriöiden ja kipujen hoidossa.

Tavanomainen annos, joka vaihtelee käytetyn johdannaisen, hoitokohteen ja taudin syyn mukaan, voi olla esimerkiksi 50 mg - 1 g/päivä. Esimerkin 1 johdannaista voidaan antaa potilaalle oraalisesti päivittäisenä annoksena esimerkiksi 200 mg - 800 mg, ventrikulaaristen, supraventrikulaaristen ja liitoskohtien rytmihäiriöiden hoitoon, ts. 3 mg - 12 mg/kg ruumiinpainoa kohden.

Kaavan (I) mukaisia johdannaisia sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää niitä vaikuttavana aineena sisältävien farmaseuttisten yhdisteiden valmistuksessa.

Lääkkeiksi tarkoitettavia keksinnön mukaisia johdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan yhdistää sellaisiin farmaseuttiin seoksiin, jotka on tarkoitettu annettavaksi digestiivisesti tai parenteraalisesti.

Nämä farmaseuttiset seokset voivat olla esimerkiksi kiinteitä tai nestemäisiä aineita ja esiintyä kaikissa ihmislääketieteessä tavallisesti käytetyissä farmaseutissa muodoissa, kuten esimerkiksi tavallisina tai päällystettyinä tabletteina, kapsелеina, rakeina, suppositöörinä, injektoitavina valmisteina; ja ne valmistetaan ta-

vanomaisilla menetelmillä. Vaikuttava tai vaikuttavat aineet voidaan sekoittaa tavanomaisiin farmaseuttisissa seoksissa käytettyihin kantaja-aineisiin, kuten talkkiin, arabiku-
miin, laktoosiin, tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin,
5 kaakaovoihin, vesipitoiseen tai vettä sisältämättömään vä-
liaineeseen, eläin- tai kasvipärisiin rasvoihin, paraffii-
nin johdannaisiin, glykoleihin, erilaisiin kosteuttaviin,
dispergoiviin tai emulgoiviin aineisiin ja säilöntäainei-
siin.

10 Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä sitä miten-
kään rajoittamatta.

Esimerkki 1

2-[3-[(1,1-dimetyylietyyli)amino]2-hydroksipropoksi]N-
(1H-indol-4-yyli)-5-nitrobentsamidi ja sen hydrokloridi

15 Liuosta, jossa on 9,8 g 2-hydroksi-5-nitro-N-(1H-
indol-4-yyli)-bentsamidia ja 40 cm³ epibromihydriiniä. Yli-
määrä epibromihydriinistä poistetaan alipaineessa 60°C:ssa,
saatu hartsi otetaan ja liuotetaan 100 ml:aan etanolia ja
40 cm³:iin terbutyyliamiinia ja liuosta kuumennetaan ref-
20 luksoimalla 2 tuntia. Ylimäärä liuottimesta ja reagenssis-
ta poistetaan alipaineessa 60°C:n lämpötilassa ja saadaan
78 g karkeaa tuotetta. Puhdistus suoritetaan kahdella pe-
räkkäisellä silikageelikromatografoinnilla (ensimmäinen:
eluentti:kloroformi-8-metanoli-1-trietyyliamiini-1, toinen:
25 eluentti:kloroformi-5-asetoni-4-trietyyliamiini-1). Saadaan
4,4 g yhdistettä emäksenä, sp. = 208°C.

Hydrokloridin muodostus

3,5 g edellä saatua emästä liuotetaan litraan iso-
propanolia ja 250 cm³:iin metanolia refluksoimalla, liuok-
30 seen lisätään suolahapolla kyllästettyä etyyliasetaatia,
kunnes pH on happaman puolella. Liuosta kuumennetaan 30 min
refluksoimalla, se konsentroidaan noin 500 cm³:iin, jääh-
dytetään jäissä, suodatetaan ja kuivataan alipaineessa
50°C:ssa. Saadaan 2,85 g haluttua yhdistettä, sp. = 260°C.

Analyysi:

Laskettu: C % 57,08 H % 5,88 N % 12,10 Cl % 7,66

Saatu: 56,8 6,1 12,0 7,4

2-hydroksi-5-nitro-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin5 valmistus

Liuosta, jossa on 6 g 4-aminoindolia, 150 cm³ tetrahydrofuraania, 8,4 g 5-nitrosalisyylihappoa ja 12,5 g disykloheksyylikarbodi-imidiä kuumennetaan refluksoimalla 3 tuntia. Liuos jäähdytetään, suodatetaan, lisätään 200 cm³ etyyliasetaatia, poistetaan ylimäärä 4-aminoindolista, joka ei ole reagoinut pesemällä 1N:lla suolahapolla, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin alipaineessa 50°C:ssa. Saadaan 20 g hartsia, joka liuotetaan kloroformin ja metanolin (50/50) seokseen, suodatetaan, kuivataan alipaineessa ja saadaan 7,5 g haluttua yhdistettä, sp. > 260°C.

Esimerkki 25-amino-2-[3-[1,1-dimetyylietyyli]amino]-2-hydroksi-propoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

Seosta, jossa on 142 g esimerkin 1 yhdistettä, 5 cm³ metanolia, hyppysellinen Raneyn nikkeliä ja 0,2 cm³ hydratsiinihydraattia, kuumennetaan 1 tunnin ajan refluksoimalla. Seos suodatetaan, metanoli poistetaan alipaineessa 50°C:ssa ja saadaan 128 mg haluttua yhdistettä.

UV Spektri:

25 etanoli:Maks. 219 nm $E_1^1 = 443$ Maks. 310 nm $E_1^1 = 230$ etanolissa, HCl N

10

30 Maks. 299 nm $E_1^1 = 208$ $\epsilon = 8\ 200$

Infl.: 275 ja 332 nm

Esimerkki 35-asetyyliamino-2-[3-[1,1-dimetyylietyyli]amino]-2-hydroksi-propoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi ja sen neutraali35 oksalaatti

Vaihe A: 5-amino-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

Seosta, jossa on 6 g esimerkissä 1 valmistettua 5-nitro-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidia, 600 cm³ metanolia ja 15 cm³ 64 %:sta hydratsiinihydraattia kuumennetaan 2 tuntia refluksimalla 6 g Roneyn Nikkelin kanssa.

- 5 Saatu liuos suodatetaan, liuotin poistetaan alipaineessa 50°C:ssa, otetaan jäännös kloroformin ja metanolin (1-1) seokseen, suodatetaan kiteytynyt yhdiste, kuivataan ja saadaan 4 g haluttua yhdistettä, sp. > 260°C.

- Vaihe B: 5-asetyyliamino-2-asetoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

- 2,6 g edellisessä vaiheessa valmistettua yhdistettä 70 cm³:ssä tetrahydrofuraania jäähdytetään 0/+5°C:seen, jonka jälkeen lisätään 4,7 cm³ etikkahapon anhydridiä, ja liuosta pidetään 3 tuntia vallitsevassa lämpötilassa. Liuotin poistetaan alipaineessa 50°C:ssa, jäännös otetaan kloroformin ja metanolin (1-1) seokseen, suodatetaan ja kuivauksen jälkeen 80°C:ssa saadaan 2,7 g haluttua yhdistettä, sp. = 263°C.

- Vaihe C: 5-asetyyliamino-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

- Liuokseen, jossa on 1,5 g edellä saatua yhdistettä ja 150 cm³ metanolia, lisätään vallitsevassa lämpötilassa 1,5 g boori- ja natriumhydridiä, ja seosta kuumennetaan 2 tuntia refluksimalla. Metanoli poistetaan osittain alipaineessa 50°C:ssa, seos laimennetaan 200 cm³:llä vettä ja 200 cm³:llä etyyliasetaattia, jonka jälkeen sitä uutetaan etyyliasetaatilla. Liuos kuivataan, liuottimet poistetaan alipaineessa 50°C:ssa ja saadaan 1,35 g haluttua yhdistettä, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

- 30 Vaihe D: 5-asetyyliamino-2-[(2-oksiranyyli)metoksi]-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

- Liuosta, jossa on 3,5 g vaiheessa C valmistettua yhdistettä, 150 cm³ asetonia, 1,6 g kaliumkarbonaattia ja 9 cm³ epibromihydriiniä kuumennetaan refluksimalla 2 tuntia. Liuokseen lisätään uudelleen 9 cm³ epibromihydriiniä

ja refluksointia jatketaan 20 tunnin ajan. Liuos suodataan, pestään asetonilla, liuotin poistetaan alipaineessa 50°C:ssa, jäännös otetaan eetteriin, suodatetaan, kuivataan 80°C:ssa ja saadaan 3,4 g haluttua yhdistettä, sp. = 230°C.

Vaihe E: 5-asetyyliamino-2- β -(1,1-dimetyylietyyli)-amino-2-hydroksipropoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi ja sen neutraali oksalaatti

Liuosta, jossa on 3,4 g yllä saatua yhdistettä 200 cm³:ssä etanolia ja 20 cm³ terbutyyliamiinia, kuumentaan refluksoimalla tunnin ajan. Liuottimet poistetaan alipaineessa 50°C:ssa, jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (eluentti: kloroformi-metanoli-trietyyliamiini 8-1-1) ja saadaan 3,9 g haluttua emästä.

15 Oksalaatin valmistus

2,7 g emästä liuotetaan 200 cm³:iin etanolia ja lisätään 330 mg oksaalihappoa. Liuos suodatetaan, kuivataan 80°C:ssa alipaineessa, ja saadaan 2,2 g haluttua oksalaattia, sp. > 260°C.

20 Analyysi: C₂₄H₃₀N₄O₄, 1/2 C₂H₂O₄ : 423,549
Laskettu: C % 62,10 H % 6,46 N % 11,59
Saatu: 61,9 6,2 11,5

Esimerkki 4

25 2- β -(1,1-dimetyylietyyli)amino-2-hydroksipropoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-4-metoksibentsamidi ja sen bentsoaatti

Vaihe A: 4-metoksi-2- β -(2-oksiranyyli)metoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

Toimitaan kuten esimerkin 3 vaiheessa D käyttämällä 5 g 4-metoksi-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidia, 30 150 cm³ asetonia, 2,45 g kaliumkarbonaattia sekä 14 cm³ epikloorihydriiniä. Saadaan 7,3 g haluttua yhdistettä, sp. = 157°C.

Vaihe B: 2- β -(1,1-dimetyylietyyli)amino-2-hydroksipropoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-4-metoksibentsamidi ja 35 sen bentsoaatti

Toimitaan kuten esimerkin 3 vaiheessa E käyttämällä

6 g edellä vaiheessa A valmistettua yhdistettä, 100 cm³ etanolia, 9,2 cm³ terbutyyliamiinia, ja seosta refluksoidaan 3 tuntia. Saadaan 6,1 g haluttua emästä, joka liuotetaan 300 cm³:iin isopropanolia refluksoimalla, jonka jälkeen lisätään vielä 1,8 g bentsoehappoa. Liuos konsentroidaan osittain, jäähdytetään jäällä, suodatetaan, kuivataan alipaineessa ja saadaan 5,1 g haluttua bentsoaattia. Sp. = 195°C etanolissa uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi: C₂₃H₂₉N₃O₄, C₇H₆O₂ : 533,629

10 Laskettu: C % 67,53 H % 6,61 N % 7,87

Saatu: 67,5 6,7 8,0

4-metoksi-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin valmistus, joka käytetään esimerkin 4 lähtöaineena

Liuosta, jossa on 3,96 g 4-amino-1H-indola, 70 cm³ tetrahydrofuraania, 5 g 2-hydroksi-4-metoksibentsoehappoa ja 6,2 g disykloheksyylikarbodi-imidiä kuumennetaan refluksoimalla 24 tuntia. Liuottimet poistetaan alipaineessa 50°C:ssa, jäännös otetaan etyyliasetaattiin ja poistetaan reagoimaton 4-aminoindoli pesemällä 2N suolahapolla. Etyyliasetatti poistetaan alipaineessa, jäännös otetaan eetteriin ja kuivataan 50°C:ssa. Saadaan 7,1 g haluttua yhdistettä, sp. = 190°C.

Esimerkki 5

25 5-kloori-2-[3-/(1,1-dimetyylietyyli)amino]-2-hydroksi-propoksi)N-1(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi ja sen neutraali oksalaatti

Vaihe A: 5-kloori-1-[2-oksiranyyli)metoksi]N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi

Toimitaan kuten esimerkin 3 vaiheessa D käyttämällä 30 3 g 5-kloori-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidia, 100 cm³ asetonia, 1,47 g kaliumkarbonaattia ja 8,3 cm³ epikloorihydriiniä. Saadaan 3,35 g haluttua yhdistettä, sp. = 175°C.

Vaihe B: 5-kloori-2-[3-(1,1-dimetyylietyyli)-amino]-2-hydroksipropoksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidi ja sen neutraali oksalaatti

- Toimitaan kuten esimerkin 3 vaiheessa E käyttämällä
- 5 3 g vaiheessa A saatua yhdistettä, 60 cm³ etanolia ja 4,6 cm³ terbutyyliamiinia. Saadaan 2,6 g haluttua emästä, jonka jälkeen 2,4 oksalaattia, sp. > 260°C.
- Analyysi: C₂₂H₂₆ClN₃O₃, 1/2 C₂H₂O₄ : 460,941
- Laskettu: C % 59,93 H % 5,90 N % 9,12 Cl % 7,69
- 10 Saatu: 60,2 5,8 9,1 7,9

5-kloori-2-hydroksi-N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidin valmistus, joka käytetään esimerkin 5 lähtöaineena

- Liuosta, jossa on 3,96 g 4-amino-1H-indola 75 cm³:ssä tetrahydrofuraania, ja 5,16 g 5-kloorisalisyylihappoa ja
- 15 6,2 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, kuumennetaan refluksoimalla 2 tuntia; lisätään uudelleen 0,62 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, kuumennetaan vielä 1 tunti refluksoimalla, jäädytetään, suodatetaan ja poistetaan liuottimet alipaineessa 50°C:ssa. Jäännös otetaan etyyliasetaattiin,
- 20 pestään 2N suolahapolla, kuivataan ja poistetaan etyyliasetaatti alipaineessa 50°C:ssa. Silikageelikromatografia puhdistuksen jälkeen (eluentti:kloroformi-etyyliasetaatti 9-1), saadaan 3,9 g haluttua yhdistettä, sp. = 248°C.

Esimerkki 6

- 25 On valmistettu seuraavan reseptin mukaisia puristeita:
- esimerkin 1 yhdistettä 50 mg
- täyteainetta q.s. lopulliseen puristeeseen 100 mg
- (Täyteaine tarkemmin: laktoosi, tärkkelys, talkki magnesiumstearaatti).
- 30

Farmakologinen tutkimus

1. Antiarytmisen vaikutus rottiin
- 300-350 g painavilta koirasrotilta, jotka oli nukutettu intraperitoneaalisesti 1,20 g/kg annoksella uretaania, avattiin henkitorvi, ja ne laitettiin hengityskoneeseen (40-50 3 ml:aan sisäänhengitystä/min).
- 35

Neulat sijoitettiin ihon sisään rottien elektrokardiogrammin rekisteröimiseksi DII johto signaalista.

Tutkittavat yhdisteet annettiin suonen sisäisesti tai oraalisesti.

- 5 Viisi minuuttia suonen sisäisesti annetun yhdisteen antamisen jälkeen, rottien kaulasuoneen tiputetaan 10 µg/mn 0,2 ml akonitiini-liuosta ja todetaan sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumis aika (10 µg akonitiinia vastaa 0,2 ml liuoksen perfuusiota).
- 10 Tulokset on ilmoitettu prosentuaalisesti sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumisaian pidentymänä suhteessa vertailueläimiin sekä tutkittavan yhdisteen annoksen funktiona. Tulokset, jotka on esitetty alla olevassa taulukossa osoittavat, että oheisen patenttivaatimuksen mukaisilla
- 15 yhdisteillä on hyviä antiarytmisiä ominaisuuksia.

Esimerkin yhdiste	Annos mg/kg	Ajan pidentymä prosentuaalisesti
20	1	+77 %
	1	+39 %
	0,5	+17 %
25	4	+38 %
	1	+10 %

2. Koe antikalsisen vaikutuksen määrittämiseksi in vitro

- Spiraalin muotoon leikatut rotan häntävaltimot yhdistettiin jännitemittariin ja niitä pidettiin astioissa, joissa oli 25 ml Krebs - natriumbikarbonaattipuskuria (NaCl : 120,8 mM, KCl : 5,9 mM, MgCl₂ : 1,2 mM, NaH₂PO₄ : 1,2 mM, NaHCO₃ : 15,5 mM, glukoosi : 12,6 mM) 37°C:n lämpötilassa ja kaasuseoksessa O₂ : 95 % - CO₂ : 5 %.

- Valmisteet depolarisoitiin puskuriliuoksella, joka sisälsi 100 mM K⁺ -ioneja (NaCl : 26,7 mM : 100 mM, MgCl₂ : 1,2 mM, NaH₂PO₄ : 1,2 mM, NaHCO₃ : 15,5 mM, glukoosi : 12,6 mM).

Lisätään 250 µl:n tilavuudessa kalsiumkloridia siten, että saadaan suureneva liuossarja Ca^{+2} -ionin konsentraation suhteen välillä 0,1 - 3,0 mM; määritetään valtimoiden sisältämät pitoisuudet sekä valmistetaan myös
 5 vertailusarja. Koe toistettiin Ca^{+2} -ionisarjalla 15 min välein ja valmiste pestiin neljä kertaa, jokaisen sarjan jälkeen.

Kun saadaan stabiili arvo, koe Ca^{+2} -ionisarjalla suoritetaan tutkittavan yhdisteen eri pitoisuuksilla, kun-
 10 nes stabiili arvo on saavutettu.

Pitoisuudet valtimoissa riippuvat Ca^{2+} -ionien pääsystä sileiden lihassolujen sisälle ja niihin vaikuttaa K^{+} -ionin sekä presynaptisesta tasosta vapautuneen noradrenaliinin aiheuttama sileän lihassyyn depolarisaatio.
 15 Toistamalla koe valtimoilla, joita oli käsitelty 6-OH dopamiinilla, estetään noradrenaliinin itsensä aiheuttama vaikutus.

Tulokset on ilmoitettu CI 50-arvona (inhiboiva konsentraatio 50) tutkittavan yhdisteen konsentraationa, joka inhiboi 50 % K^{+} -ionien aiheuttamasta konsentraa-
 20 tiosta.

Alla olevan taulukon tulosten perusteella havaitaan, että oheisen patenttivaatimuksen mukaisilla yhdisteillä on voimakas antikalsinen vaikutus.
 25

<u>Esimerkin yhdiste</u>	<u>CI 50 / µM</u>
4	8
5	5,4

30 3. Akuutin toksisuuden tutkiminen

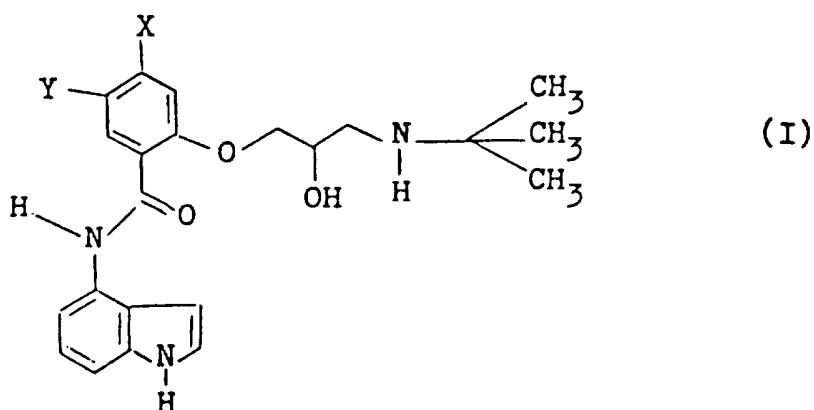
Esimerkin 1 yhdisteen letaalia annosta LD_0 arvioitiin hiirille oraalisesti annettujen annosten perusteella.

LD_0 -arvoksi kutsutaan maksimaalista annosta, joka ei aiheuttanut kuolemaa 7 päivän aikana.

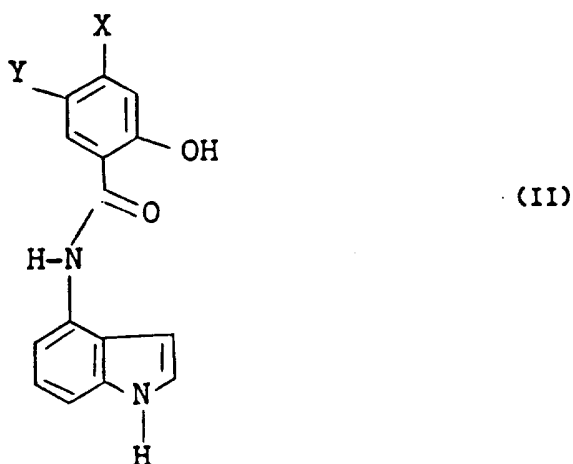
35 Saatu LD_0 -arvo on 200 mg/kg.

Patenttivaatimukset

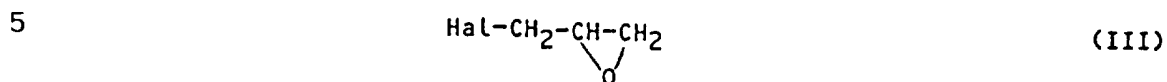
1. Menetelmä kaavan (1) mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten N-(1H-indol-4-yyli)-bentsamidijohdan-
naisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



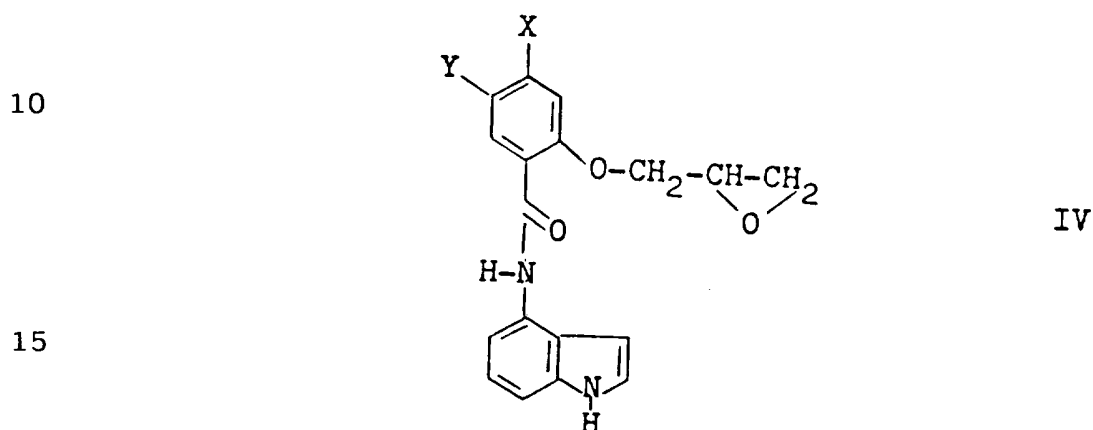
jossa X merkitsee vetyatomia tai 1-3 hiiliatomia sisältä-
vää alkoksiradikaalia, ja Y merkitsee vetyatomia, kloo-
ri-, bromi- tai jodiatomia, nitroradikaalia tai aminora-
dikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 2-5 hiili-
atomia sisältävällä alifaattisella asyyliryhmällä tai yh-
dellä tai kahdella 1-5 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-
dikaalilla, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mu-
kainen yhdiste:



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen halogenidin kanssa:



kaavan (IV) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

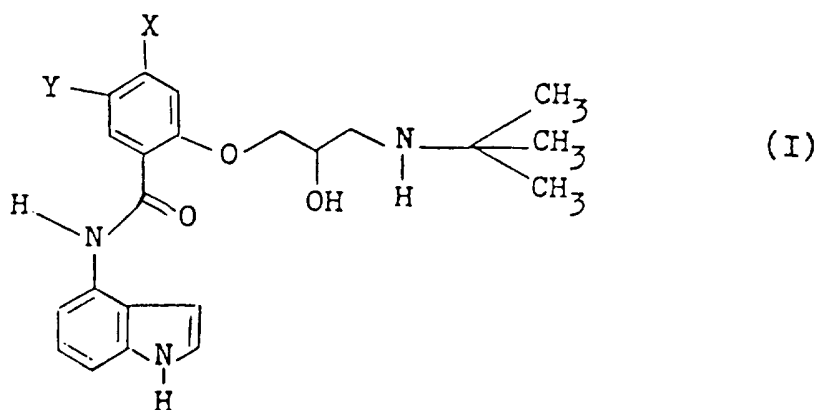


20 joka saatetaan reagoimaan tert.-butyyliamiinin kanssa kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, joka haluttaessa saatetaan reagoimaan mineraali- tai orgaanisen hapon kanssa suolan saamiseksi.

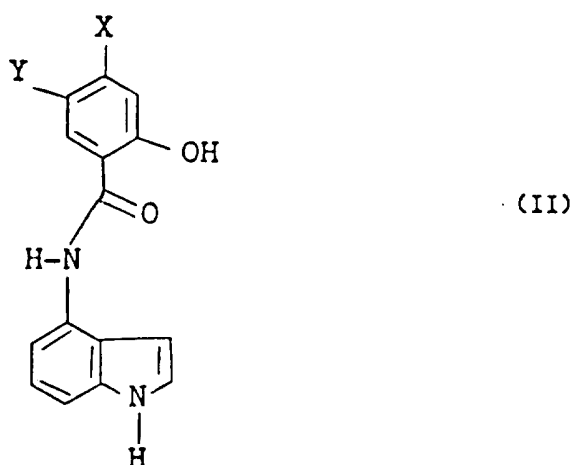
25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[3-[(1,1-dimetyylietyyli)amino]-2-hydroksipropoksi]N-(1H-indol-4-yyli)-5-nitrobentsamidi ja sen happoadditiosuolat.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-(1H-indol-4-yl)-bensamidderivat med formeln (I) och syraadditionsalter därav,



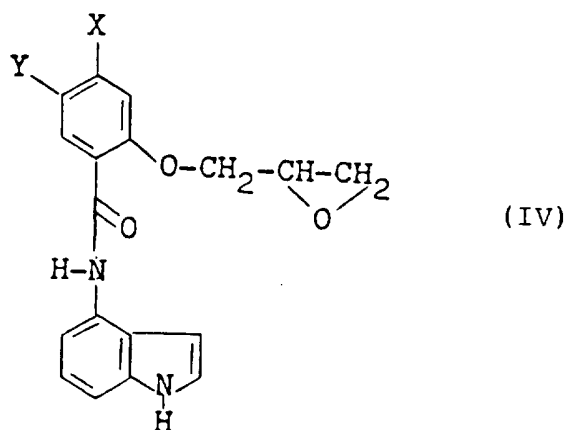
där X betecknar en väteatom eller en alkoxiradikal med 1-3 kolatomer, och Y betecknar en väteatom, en klor-, brom- eller jodatomb, en nitroradikal eller en aminoradikal, som eventuellt är substituerad med en alifatisk acylgrupp, som innehåller 2-5 kolatomer, eller med en eller två alkylradikaler, som innehåller 1-5 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II):



där X och Y betecknar samma som ovan, omsätts med en halogenid, som har formeln (III)



för erhållande av en förening med formeln (IV):



som omsätts med tert.-butylamin för erhållande av en förening med formeln (I), vilken omsätts, ifall önskvärt, med en mineralsyra eller organisk syra för erhållande av ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-[3-[(1,1-dimetyletyl)amino]-2-hydroxipropoxi]-N-(1H-indol-4-yl)-5-nitrobensamid och syraadditionssalter därav.