

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 793063 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 793063

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.10.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.10.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

12.10.1978 CH 10587/78 13.10.1978 CH 12683/78

13.10.1978 CH 12682/78 13.10.1978 CH 12684/78

13.10.1978 CH 12685/78 13.12.1978 CH 12680/78

13.12.1978 CH 12681/78

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Bormann, G.**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

**2 • Berthold, Richard**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**N-substituoidut syklistet amiinit, niiden valmistus ja niitä sisältävät lääkeaineet.**

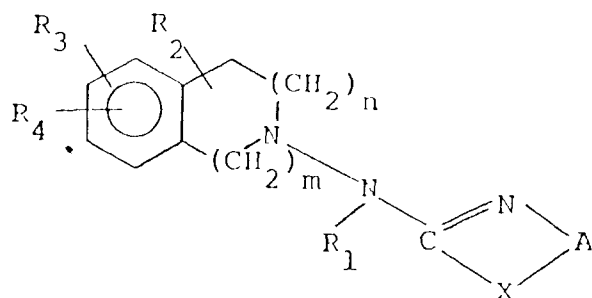
**N-substituerade cykliska aminer, deras framställning och dessa innehållande läkemedel.**

Sandoz AG., Basel, Sveitsi.

N-substituoidut sykliset amiinit, niiden valmistus ja niitä sisältävät lääkeaineet - N-substituerade cykliska aminer, deras framställning och dessa innehållande läkemedel

Keksintö koskee N-substituoituja syklisiä amiineja, niiden valmistusta ja niitä sisältäviä lääkeaineita.

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on kaava I,



jossa

X on happiatomi, rikkiatomi tai tähde  $\text{NR}_0$ , jossa  $\text{R}_0$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

A on etyleeni, trimetyleeni tai tetrametyleeni, joka, jos X on ryhmä  $NR_O$ , on mahdollisesti monosubstituoitu alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenyyllillä tai sellaisella fenyyllillä, joka on monosubstituoitu tai samalla tavalla tai erilailla disubstituoitu alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia tai halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35,

$R_1$  on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 3-5 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, jolloin kaksoissidos ei ole  $\alpha$ -asemassa typpiin nähden, johon  $R_1$  on sitoutunut,

$R_2$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

$R_3$  ja  $R_4$  ovat toisistaan riippumatta vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylitio tai halogeeni, jonka järjestysluku on 9-35 ja

joko m merkitsee lukua 0 ja n lukua 1 tai 2 tai m ja n merkitsevät molemmat lukua 1, sillä määrittäksellään, että

jos X on ryhmä  $NR_O$ ,

A on substituoimaton,

m merkitsee lukua 0 ja

n merkitsee lukua 1

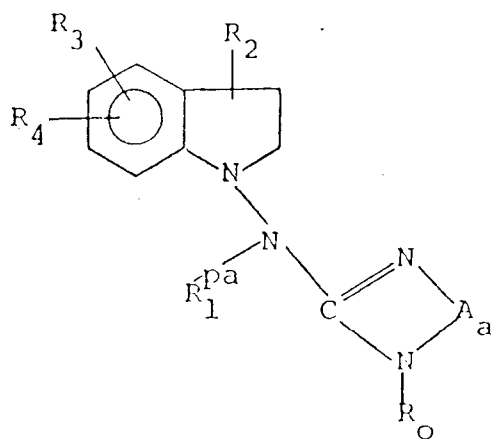
niin silloin  $R_1$  ei merkitse vetyä.

X merkitsee edullisesti rikkiatomia tai tähdettä  $NR_O$ , erityisesti rikkiatomia. A on edullisesti etyleeni. A on edullisesti substituoimaton. Jos se on substituoitu, on se substituoitu edullisesti alkyylillä. Jos se on substituoitu fenyyllillä, on se edullisesti substituoitu substituoimattomalla fenyyllillä. Jos fenyyli on substituoitu, on se edullisesti monosubstituoitu. Substituentti on edullisesti para-asemassa. Jos fenyyli on disubstituoitu, ovat substituentit edullisesti identtisiä. Jos fenyyli on disubstituoitu, ovat substituentit edullisesti meta-, para-asemassa. Jos fenyyli on substituoitu, on se substituoitu edullisesti halogeenilla.  $R_1$  merkitsee edullisesti vetyä. Jos se ei merkitse vetyä, on se edullisesti alkyyli. Jos se merkitsee alkyyliä, jossa on enemmän kuin 2 hiiliatomia, on se edullisesti suoraketjuinen.  $R_2$  merkitsee edullisesti vetyä.  $R_2$  voi olla sitoutunut johonkin,

typpeä sisältävän renkaan metyleenitähteeseen.  $R_2$  on sitoutunut edullisesti metyleenitähteeseen, joka ei ole viereisessä asemassa rengastyyppiin nähden.  $R_3$  ja/tai  $R_4$  merkitsevät edullisesti vetyä. Jos ne eivät merkitse vetyä, ovat ne sitoutuneet fenyyliin renkaaseen edullisesti sellaisessa asemassa, joka on viereisessä asemassa liittyneeseen typpä-sisältävään renkaaseen nähden. Jos  $R_3$  ja/tai  $R_4$  eivät merkitse vetyä, merkitsevät ne edullisesti alkyylia, alkoksia tai halogeenia, erityisesti alkyylia tai halogeenia. Jos ne molemmat eivät merkitse vetyä, ovat ne edullisesti identtisiä.  $m$  merkitsee edullisesti lukua 0.  $n$  on edullisesti luku 1.

Alkyylit ja/tai alkoksit ja/tai alkyylit sisältävät edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1 hiiliatomin (ia). Halogeeni merkitsee edullisesti klooria tai bromia, erityisesti klooria. Alkenyyli sisältää edullisesti 3 hiiliatomia.

Eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipa,

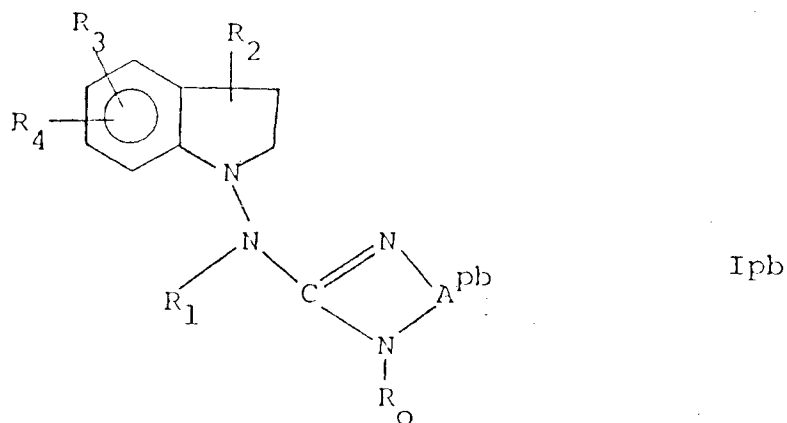


Ipa

jossa

$R_0$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä,  $A_a$  on etyleeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni, ja  $R_1^{pa}$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylit tai 3-5 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, jolloin kaksoissidos ei ole  $\alpha$ -asemassa typpiin nähden, johon tähti  $R_1^{pa}$  on sitoutunut.

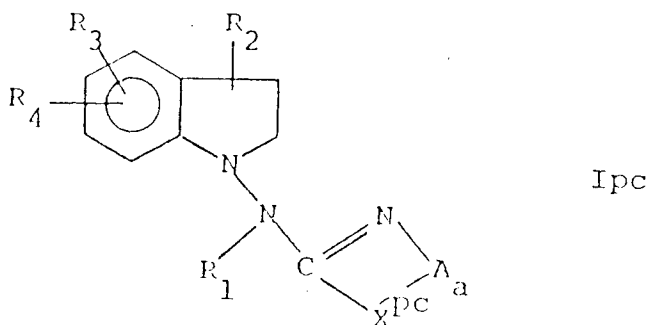
Eräs toinen ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipb,



jossa

$R_O$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä ja  $A^{pb}$  on alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenyylillä tai sellaisella fenyylillä, joka puolestaan on monosubstituoitu tai samalla tavalla tai erilailla disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, monosubstituoitu etyleeni-, trimetyyleeni- tai tetrametyleenitähde.

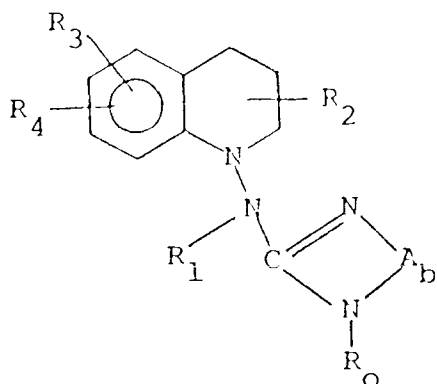
Edelleen eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipc,



jossa

$A_a$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä ja  $X^{pc}$  on happiatomi tai rikkiatomi.

Edelleen eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipd,

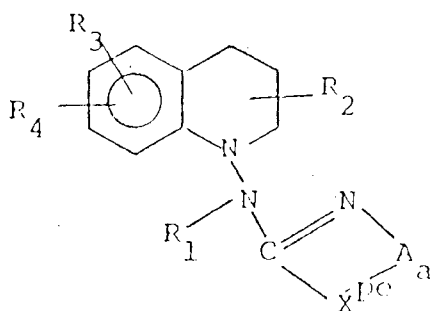


Ipd

jossa

$R_0$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä ja  $A_b$  on mahdollisesti 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, fenyyllillä tai sellaisella fenyyllillä, joka puolestaan on mono-substituoitu tai samalla tavalla tai erilailla disubstituoitu alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia tai halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, mono-substituoitu etyleeni-, trimetyyleeni- tai tetrametyleenitähde.

Edelleen eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipe,

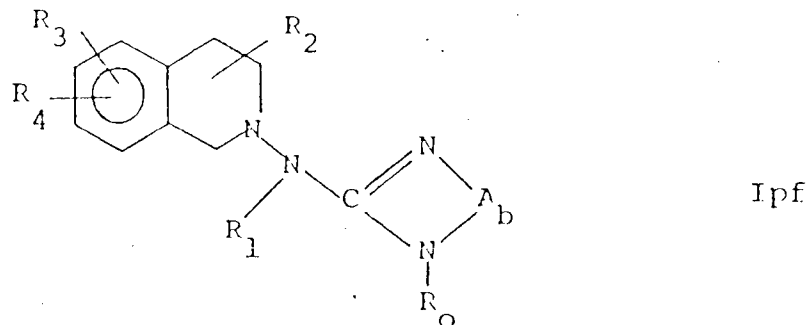


Ipe

jossa

$A_a$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä ja  $X^{Pe}$  on happiatomi tai rikkiatomi.

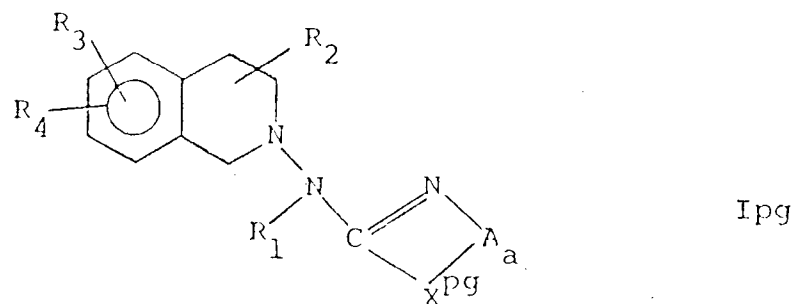
Edelleen eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipf,



jossa

$A_b$ ,  $R_o$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä.

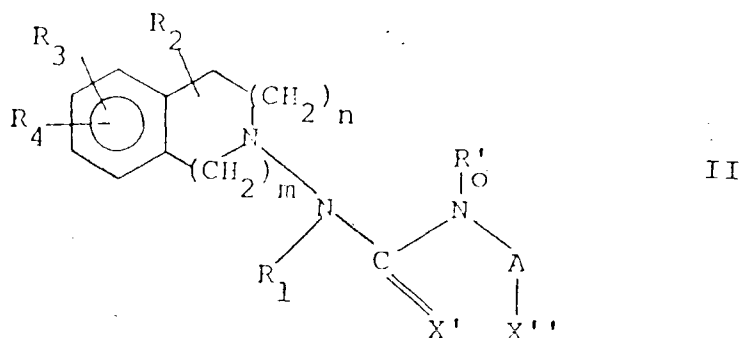
Edelleen eräs ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä koostuu yhdisteistä, joilla on kaava Ipg,



jossa

$A_a$  ja  $R_1 - R_4$  merkitsevät samaa kuin edellä ja  $X^{pg}$  on happiatomi tai rikkiatomi.

Keksinnön mukaisesti saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että syklisoidaan vastaavat yhdisteet, joilla on kaava II,



jossa

A,  $R_1 - R_4$ , m ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja  
joko  $X'$  on happiatomi tai rikkiatomi,

$X''$  on poistuva ryhmä ja

$R'_O$  on vety

tai  $X'$  on yhdessä vetyatomin kanssa poistuva ryhmä,

$X'''$  on ryhmä  $NR'_O$  ja

toinen  $R'_O$ :sta ja  $R'_O$ :sta on vety tai toinen on vety tai  
1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

sillä määrityksellä, että

jos  $X'''$  on ryhmä  $NR'_O$ ,

A on substituoimaton,

m on luku 0 ja

n on luku 1,

niin silloin  $R_1$  ei merkitse vetyä.

Keksinnön mukainen reaktio voidaan suorittaa vastaavasti  
kuten tunnetuissa menetelmissä, joita käytetään vastaavanlaisten  
aminojohdannaisten syklisoinnissa.

Jos  $X'$  merkitsee yhdessä vetyatomin kanssa poistuvaa  
ryhmää, niin reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuotti-  
messä, kuten metanolissa tai etanolissa, tai jos käytetty kaa-  
van VI mukainen yhdiste (katso alempana) on reaktiolämpötilassa  
nestemäinen, niin silloin työskennellään mahdollisesti ilman lisä-  
liuotinta. Reaktion annetaan tapahtua edullisesti mineraalihapon  
kuten kloorivety- tai jodivetyhapon läsnäollessa. Lämpötila voi  
vaihdella noin huoneenlämpötilasta noin  $150^\circ\text{C}$ :een, edullisesti  
se on vähintään  $50^\circ\text{C}$ , esimerkiksi työskennellään reaktioseoksen  
paluujäähdytyslämpötilassa.

Jos  $X'$  on happiatomi, työskennellään edullisesti vedessä, jos  $X'$  on rikkiatomi, työskennellään edullisesti orgaanisessa liuottimessa kuten eetterissä. Lämpötila voi vaihdella noin huoneenlämpötilasta noin  $100^{\circ}\text{C}$ :een, ja jos  $X'$  merkitsee rikkiatomia, niin työskennellään edullisesti huoneenlämpötilassa.

Jos  $X'$  merkitsee yhdessä vetyatomin kanssa poistuva ryhmä, merkitsee  $X'$  esim. ryhmää  $\text{NR}_a$ , jossa  $R_a$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, erityisesti metyyli, tai vety.

Jos  $X''$  on poistuva ryhmä, merkitsee se esim. halogeenia tai ryhmää  $R_b\text{-SO}_2\text{-O-}$ , jossa  $R_b$  on fenyyli, tolyyli tai alempi alkyyli, erityisesti klooria tai bromia.

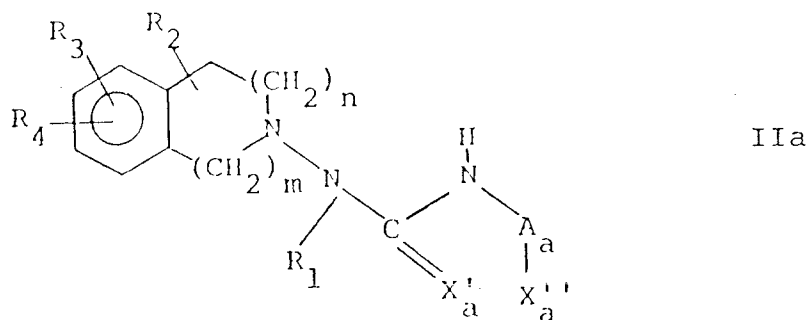
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja puhdistaa vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä vapaassa muodossa emäksenä tai happiadditiosuolamuodossa. Vapaassa muodossa olevista yhdisteistä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla happoadditiosuoloja, esim. hydrokloridia tai vetyfumaattia tai -maleinaattia ja päinvastoin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat myös esiintyä tautomeerisessä muodossa, kaksoissidos on sitoutunut toiseen typpi-atomiin tai tähteeseen  $X$ , mikäli tämä toinen typpiatomi tai tämä tähde  $X$  ei ole täysin substituoitu. Tällaiset tautomeeriset muodot kuuluvan samoin kaavan I alueeseen.

Lähtötuotteita voidaan valmistaa vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä.

Yhdisteitä, joilla on kaava IIa,



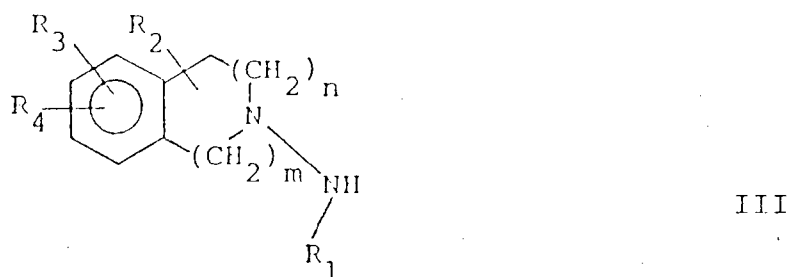
jossa

$R_1 - R_4$ ,  $A_a$ ,  $m$  ja  $n$  merkitsevät samaa kuin edellä,

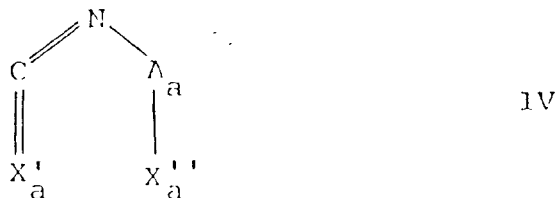
$X'_a$  on happiatomi tai rikkiatomi ja

$X'_a'$  on poistuva ryhmä,

saadaan esimerkiksi antamalla vastaavien yhdisteiden, joilla on kaava III,



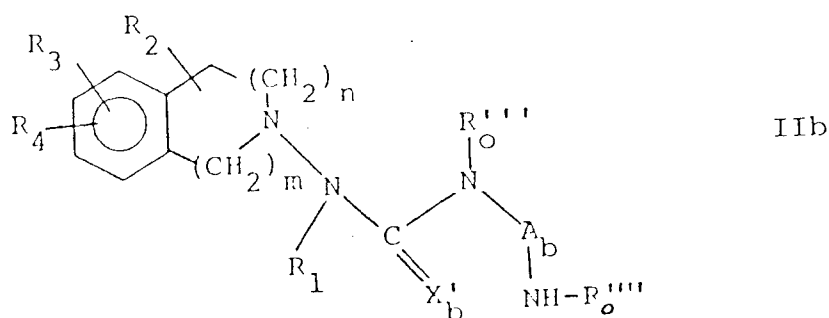
reagoida vastaavien kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa,



edullisesti liuottimessa kuten eetterissä, esim. lämpötilan ollessa noin  $0^{\circ}$  - noin  $50^{\circ}\text{C}$ :een välillä, edullisesti huoneen lämpötilassa.

$X'_a$  on identtinen  $X''$ :n kanssa, jos jälkimmäinen ryhmä on poistuva ryhmä. Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_1$  ei merkitse vetyä, saadaan esim. vastaavien kaavan III mukaisten yhdisteiden-, joissa  $R_1$  on vety-, N-substituutiolla.

Yhdisteitä, joilla on kaava IIb,



jossa

$A_b$ ,  $R_1$  -  $R_4$ ,  $m$  ja  $n$  merkitsevät samaa kuin edellä,

$X'_b$  on yhdessä vetyatomin kanssa poistuva ryhmä ja

toinen  $R'_o$ :sta ja  $R''_o$ :sta on vety ja toinen on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylä,

sillä määrityksellä, että

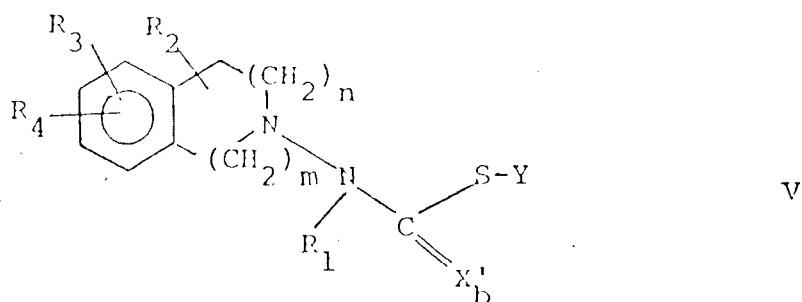
jos  $A_b$  on substituoimaton,

$m$  on luku 0 ja

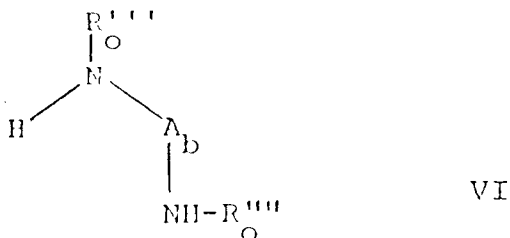
$n$  on luku 1,

niin silloin  $R_1$  ei ole vety,

saadaan esim. antamalla vastaavien kaavan V mukaisten yhdisteiden,



jossa tähte S-Y on poistuva ryhmä,  
jolloin S on rikkiatomi,  
reagoida vastaavien kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa,

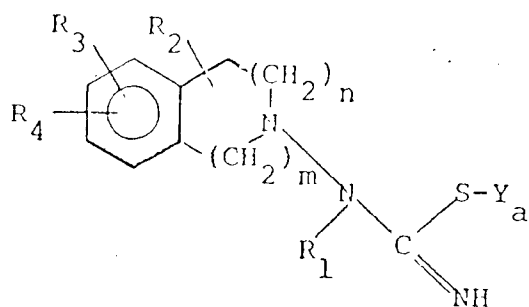


Tähte  $X'_b$  on identtinen tähteeseen  $X'$  nähden, jos jälkimmäinen merkitsee yhdessä vetyatomin kanssa poistuvaa ryhmää. Y merkitsee esim. alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia, edullisesti metyyliä.

Reaktio-olosuhteet, joita käytetään valmistettaessa kaavan IIa mukaisia yhdisteitä, erityisesti jos  $X'_a$  on rikkiatomi, ja kaavan IIb mukaisia yhdisteitä, voidaan valita siten, että ne ovat identtisiä keksinnön mukaisessa syklisoinnissa käytettäviin reaktio-olosuhteisiin nähden.

Kaavan III tai V mukaisten yhdisteiden annetaan sitten reagoida kaavan IV tai VI mukaisten yhdisteiden kanssa suoraan vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi ilman että välillä eristetään vastaavat kaavan IIa tai IIb mukaiset yhdisteet.

Yhdisteitä, joilla on kaava Va,



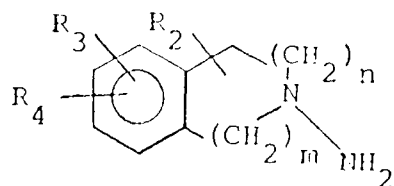
Va

jossa

$R_1 - R_4$ ,  $m$  ja  $n$  merkitsevät samaa kuin edellä ja

$Y_a$  on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia,

saadaan esim. lähtien vastaavista kaavan VII mukaisista yhdisteistä,



VII

monosubstituoimalla mahdollisesti primäärinen aminotähde sopival-  
la tähteellä  $R_1$  vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  
 $R_1$  ei merkitse vetyä, sekä lopuksi antamalla amiinin reagoida  
bentsoyyli-isotiosyanaatin kanssa ja lopuksi saippuoimalla näin  
saatu tuote ja lopuksi S-alkyloimalla näin saatu tiovirts-aine.

Edelläolevat, tautomeriaa koskevat selvitykset koskevat  
tarpeelliset muutokset huomioonottaen (mutatis mutandis) myös  
edelläkuvattuja lähtötuotteita ja tällaiset tautomeerit sisälty-  
vät tämän johdosta samoin edelläoleviin kaavoihin.

Mikäli tarvittavien lähtöaineiden valmistusta ei ole  
kuvattu, ovat ne tunnettuja tai valmistettavissa sinänsä tunnet-  
tujen menetelmien mukaisesti tai vastaavasti kuten tässä on kuvat-  
tu tai vastaavasti kuin sinänsä tunnetuissa menetelmissä.

Seuraavissa esimerkeissä seuraavat kaikki lämpötila-  
arvot celsiusasteina, ilman korjauksia.

Esimerkki 1: N-(4,5-dihydrotiatsol-2-yyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-1-amiini

Liuokseen, jossa on 15 g 1-amino-2,3-dihydro-1H-indolia 60 ml:ssa eetteriä tiputetaan lievästi jäädyttään 18,6 g 2-bromietyyli-isotioksyanaattia laimennettuna 50 ml:lla eetteriä. Lämpötila kohoaa noin 15<sup>o</sup>:sta 21<sup>o</sup>:een. Sekoittamista jatketaan vielä 2 tunnin ajan, jolloin aluksi rasvainen sakka tulee vähitellen kiteiseksi. Kiteet imusuodatetaan ja liuotetaan veteen. Vesipitoinen liuos saatetaan 10 %:sella natriumhydroksidiliuoksella alkaliseksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Haihdutettaessa magnesiumsulfaatilla kuivattu metyleenikloridiliuos saadaan otsikonyhdiste (sp. 177-178<sup>o</sup> - metyleenikloridi/petrolieetteristä; vetymaleinaatin sp.: 149-150<sup>o</sup> - metanoli/etikkaesteristä).

Esimerkki 2: 1-(N-(2-imidatsolin-2-yyli)metyyliamino)-4-metyyli-indoliini

10 g 1-(4-metyyli-indolin-1-yyli)-1,2-dimetyyli-isotiovirtsa-ainehydrojodidia liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja sen jälkeen kun on lisätty 5,6 ml etyleenidiamiinia kuumennetaan 10 tunnin ajan sekoittaen kiehuvana. Reaktioliuos haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännöstä ravistellaan etikkaesterin ja 1N natriumhydroksidiliuoksen välillä. Haihdutettaessa magnesiumsulfaatilla kuivattu etikkaesteriliuos saadaan otsikonyhdiste (hydrokloridin sp. 259-260<sup>o</sup> - metanoli/eetteristä).

Lähtöainetta saadaan seuraavasti:

Antamalla 1-amino-4-metyyli-indoliinin reagoida kloorimuurahaishappoetyyliesterin kanssa saadaan uretaani, joka pelkistetään LiAlH<sub>4</sub>:llä dioksaanissa 4-metyyli-1-metyyliamnoindoliiniksi (hydrokloridin sp.: 154-155<sup>o</sup> - metanoli/eetteristä). Tästä saadaan bentsoyyli-isotiosyanaatilla kiehuvasa tetrahydrofuraa-nissa ja lopuksi saippuoimalla laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella paluujäädyttään 30 min. ajan 1-(4-metyyli-indolin-1-yyli)-1-metyylitiovirtsa-aine (sp.: 152-153<sup>o</sup> - metanolista). Tämä tiiovirtsa-aine muutetaan keittämällä 1 tunnin ajan metyyli-jodidin kanssa 1-(4-metyyli-indolin-1-yyli)-1,2-dimetyyli-isotiovirtsa-aine-hydrojodidiksi (sp.: 193-195<sup>o</sup> - metanoli/eetteristä).

Esimerkki 3: N-(4,5-dihydro-okstasol-2-yyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-1-amiini

1-(2-kloorietyyli)-3-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)virtsaine, joka on saatu seuraavassa kuvatulla tavalla, lietetään 30 osaan vettä ja kuumennetaan 30 min. ajan kiehuvana. Vesipitoinen liuos saatetaan kons. ammoniakkiliuoksella alkaliseksi ja uuteaan etikkaesterillä. Haihdutettaessa magnesiumsulfaatilla kuivatettu etikkaesteriliuos saadaan otsikonyhdiste (vetymaleinaatin sp. 125-127° - metanoli/etikkaesteristä).

Lähtötuotetta saadaan seuraavsti:

Liuokseen, jossa on 2,5 g 1-amino-2,3-dihydro-1H-indolia 15 ml:ssa eetteriä tiputetaan sekoittaen 10 min. sisältä 1,95 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia laimennettuna 15 ml:lla eetteriä. Lämpötila kohoaa aina noin 35°:een saakka. Sekoittamalla jatketaan vielä 2 tunnin ajan, jolloin tapahtuu kiteytyminen. Kiteet imusuodatetaan ja saadaan 1-(2-kloorietyyli)-3-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yyli)-virtsa-aine (sp.: 103-104° - eetteristä).

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

| Esim. nr. | Vastaavasti<br>kuten esimer-<br>kissä nr. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | m | n | A                                  | X  | Sulamispiste |
|-----------|-------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------------------------------------|----|--------------|
| 4         | 2                                         | H              | H              | 4-Me           | H              | O | 1 | metyylietyleeni                    | NH | hml 123-124° |
| 5         | 2                                         | H              | H              | H              | H              | O | 1 | (3,4-dikloori-<br>fenyyli)etyleeni | NH | hfu 181-183° |
| 6         | 2                                         | H              | H              | 5-Cl           | H              | O | 1 | fenyylietyleeni                    | NH | hfu 209-210° |
| 7         | 2                                         | H              | H              | H              | H              | O | 2 | etyleeni                           | NH | hml 140-142° |
| 8         | 3                                         | H              | H              | H              | H              | O | 2 | etyleeni                           | O  | b 146-147°   |
| 9         | 2                                         | H              | H              | H              | H              | 1 | 1 | etyleeni                           | NH | hml 134-135° |
| /         |                                           |                |                |                |                |   |   |                                    | S  |              |
| 2         |                                           |                |                |                |                |   |   |                                    | NH |              |
| 3         |                                           |                |                |                |                |   |   |                                    | O  |              |

b = vapaassa muodossa emäksenä  
 hfu = vetyfunaaraattimuodossa  
 hml = vetymaleaattimuodossa

Vapaassa muodossa tai suoloina olevilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakodynaamisia ominaisuuksia. Niitä voidaan käyttää lääkeaineina.

Niillä on verisuonia supistavia ominaisuuksia. Tämän vaikutuksen johdosta voidaan yhdisteitä käyttää verisuonia supistavina aineina, esimerkiksi vaskulaarisen päänsäryn, kuten migreenin ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, tai ortostaattisten häiriöiden, kuten ortostaattisen hypotonian (matalan verenpaineen) ja sen oireiden, kuten huimauksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa.

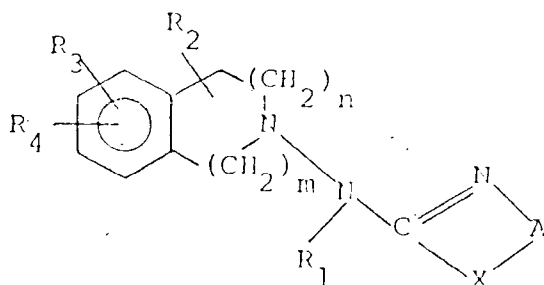
Käytettävät annokset vaihtelevat luonnollisesti aina aineen laadun, antotavan ja hoidettavan potilaan tilan mukaan. Yleensä saavutetaan kuitenkin tyydyttäviä tuloksia päivittäisen annoksen ollessa noin 0,0025 - noin 1 mg; tämä annos voidaan tarpeen vaatiessa antaa useampana annoksena, esimerkiksi kahdessa - neljässä osassa tai myös retardmuodossa. Tarkoitukseen soveltuvat annostusmuodot esimerkiksi suun kautta tapahtuvassa annossa sisältävät yleensä noin 0,0005 - 0,5 mg kiinteiden tai nestemäisten kantaja-aineiden tai laimennusaineiden ohella.

Edullisena pidetään esimerkin 1. yhdistettä.

Keksintö koskee myös lääkeaineita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, joka on vapaassa muodossa tai fysiologisesti siedettävän happoadditiosuolan muodossa. Näitä lääkeaineita, esimerkiksi liuosta tai tablettia, voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti käyttäen tavanomaisia apu- ja kantaja-aineita. Lääkeaineina voidaan kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja antaa yksinään tai sopivissa lääkemuodoissa.

## Patenttivaatimukset.

1. Tapa valmistaa uusia N-substituoituja syklisiä amiineja, joilla on kaava I,



jossa

X on happiatomi, rikkiatomi tai tähde  $\text{NR}_0$ , jossa  $\text{R}_0$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

A on etyleeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni, joka, jos X on ryhmä  $\text{NR}_0$ , on mahdollisesti monosubstituoitu alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenyyllillä tai sellaisella fenyyllillä, joka puolestaan on monosubstituoitu tai samalla tavalla tai erilailla disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35,

$\text{R}_1$  on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 3-5 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, jolloin kaksoissidos ei ole  $\alpha$ -asemassa typpiin nähden, johon  $\text{R}_1$  on sitoutunut,

$\text{R}_2$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

$\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  ovat toisistaan riippumatta vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylitio tai halogeeni, jonka järjestysluku on 9-35 ja joko m on luku 0 ja n on luku 1 tai ~~2~~ tai m ja n merkitsevät molemmat lukua 1, sillä määrityksellä, että

jos X on ryhmä  $\text{NR}_0$ ,

A on substituoimaton,

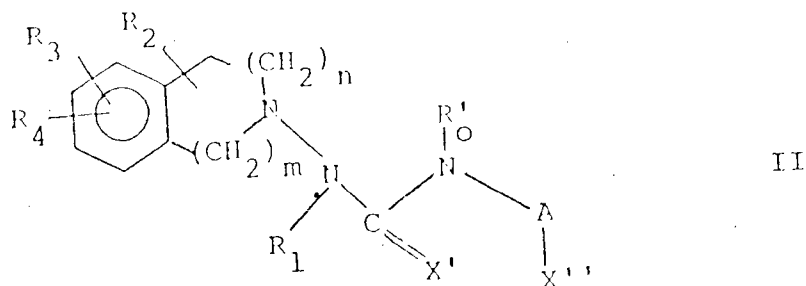
m on luku 0 ja

n on luku 1,

$$m = 0 \text{ tai } 1$$

$$n = 1 \text{ tai } 2$$

niin silloin  $R_1$  ei merkitse vetyä,  
ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että  
syklisoidaan vastaavat yhdisteet, joilla on kaava II,



jossa

$A$ ,  $R_1 - R_4$ ,  $m$  ja  $n$  merkitsevät samaa kuin edellä ja joko  $X'$   
on happiatomi tai rikkiatomi,

$X''$  on poistuva ryhmä ja

$R'_O$  on vety,

tai  $X'$  on yhdessä vetyatomin kanssa poistuva ryhmä,

$X''$  on ryhmä  $NR'_O$  ja

toinen  $R'_O$ :sta ja  $R'_O$ :sta on vety ja toinen on vety tai 1-4  
hiiliatomia sisältävä alkyyli,

sillä määrityksellä, että

jos  $X''$  on ryhmä  $NR'_O$ ,

$A$  on substituoimaton,

$m$  on luku 0 ja

$n$  on luku 1,

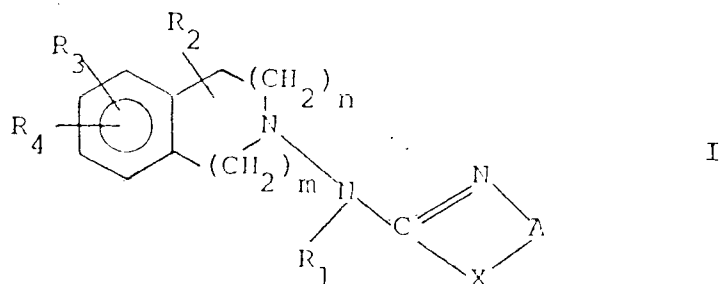
niin silloin  $R_1$  ei merkitse vetyä,

ja näinsaadut kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan vapaassa  
muodossa emäksenä tai happoadditiosuolamuodossa.

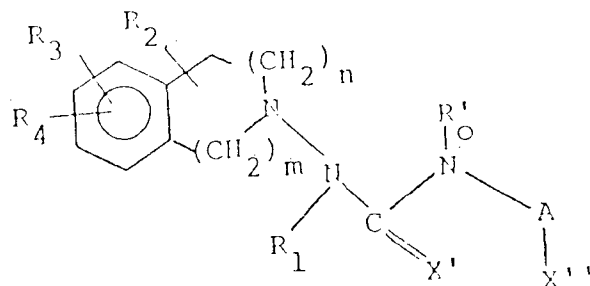
2. Patenttivaatimuksen 1. mukainen menetelmä N-(4,5-di-  
hydrotiatsol-2-yyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-1-amiinin valmistami-  
seksi, t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan vastaavat  
kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa  $R'_O$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $R_4$  merkit-  
sevät vetyä,  $m$  on luku 0 ja  $n$  on luku 1,  $X'$  on rikkiatomi ja  $X''$   
on poistuva ryhmä.

## Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av nya N-substituerade cykliska aminer med formeln I



vari X är en syreatom, en svavelatom eller en rest  $\text{NR}_0$ , vari  $\text{R}_0$  står för väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, A står för etylen, trimetylen eller tetrametylen som ifall X är en grupp  $\text{NR}_0$ , eventuellt är monosubstituerad med alkyl med 1-4 kolatomer, fenyl eller fenyl som mono- eller lika eller olika disubstituerats med alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer eller halogen med ett ordningstal av 9-35,  $\text{R}_1$  är väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller alkenyl med 3-5 kolatomer, varvid dubbelbindningen ej står i  $\angle$ -ställning till kväveatomen, vid vilken  $\text{R}_1$  är bunden,  $\text{R}_2$  står för väte eller alkyl med 1-4 kolatomer,  $\text{R}_3$  och  $\text{R}_4$  betyder oberoende av varandra väte, alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer, alkyltio med 1-4 kolatomer eller halogen med ett ordningstal v 9-35, och antingen betyder m talet 0 och n talet 1 eller 2 eller m och n betyder vardera talet 1, med villkor att ifall X betyder en grupp  $\text{NR}_0$ , A är osubstituerad, m betyder talet 0 och n talet 1, då kan  $\text{R}_1$  ej stå för väte, jämte deras syraadditionssalt, k ä n n e t e c k n a t därav, att man cykliserar motsvarande föreningar med formeln II



II

vari  $A$ ,  $R_1$  till  $R_4$ ,  $m$  och  $n$  har ovan angivna betydelse och  $X'$  antingen står för en syreatom eller en svavelatom,  $X''$  är en avgångsgrupp och  $R'_O$  betyder väte, eller  $X'$  tillsammans med väteatomen står för en avgångsgrupp,  $X''$  är en grupp  $NR''_O$  och någondera av  $R'_O$  och  $R''_O$  är väte och den andra väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, med villkor att, ifall  $X''$  är en grupp  $NR''_O$ ,  $A$  är osubstituerad,  $m$  står för talet 0 och  $n$  för talet 1, då kan  $R_1$  ej betyda väte, och utvinnes de sålunda erhållna föreningarna med formeln I i fri form som bas eller i syraadditionssaltform.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-amin, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man cykliserar motsvarande föreningar med formeln II, vari  $R'_O$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  och  $R_4$  betyder väte,  $m$  står för talet 0 och  $n$  för talet 1,  $X'$  är en svavelatom och  $X''$  betyder en avgångsgrupp.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland P 42564 (CO7 d 49/34)

Iso-Britannia - Storbritannien \_\_\_\_\_

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige P 377125 (CO7 D 403/12)

Saksa - BRD - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark \_\_\_\_\_

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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