
Octrooiraad



Nederland

⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8100607

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe indaanderivaten en werkwijzen voor het bereiden van deze derivaten en van geneesmiddelen die ze bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07D 211/70, A61K 31/445.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Basel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8100607.
- ②2 Ingediend 9 februari 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 13 februari 1980.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 1170/80 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 september 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe indaanderivaten en werkwijzen voor
het bereiden van deze derivaten en van
geneesmiddelen die ze bevatten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe indaanderivaten
en op werkwijzen voor het bereiden van deze derivaten en van
geneesmiddelen die ze bevatten.

De uitvinding is in het bijzonder gericht op indaanderi-
vaten met formule 1, waarin R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar,
5 een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen en R_3 een water-
stofatoom, een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen, een
alkenylgroep met 3 t/m 5 koolstofatomen, een fenylalkylgroep met
7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan fenylring desgewenst door
10 halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of alkoxy
met ten hoogste 4 koolstofatomen is gesubstitueerd, of een groep
met formule 1a, waarin $n = 1 - 3$ en R_4 een waterstofatoom of een
fysiologisch aanvaardbare en -hydrolyseerbare zuurrest weergeeft,
voorstellen, waarbij ring A al of niet gesubstitueerd is en indien
15 R_3 een methylgroep is ring A is gesubstitueerd, alsmede de zouten
daarvan.

In deze beschrijving duidt halogeen op fluor, chloor of
broom.

De alkyl- en alkoxygroepen in formule 1 kunnen al of niet
20 vertakt zijn en bevatten bij voorkeur 1 of 2 koolstofatomen.

Bij voorkeur zijn R_1 en R_2 gelijk. R_1 en R_2 geven in het
bijzonder een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen, in het bij-
zonder de methylgroep, weer.

Stelt R_3 een alkylgroep voor, dan is dit bij voorkeur een
25 alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen, of, bij voorkeur, de methyl-
groep. Geeft R_3 een alkenylgroep weer, dan kan deze een vertakte

of rechte keten bezitten en is in het bijzonder de allylgroep.

Stelt R_3 een fenylalkylgroep voor, dan is dit bij voorkeur de benzylgroep. Is de fenylring van een fenylalkylgroep R_3 gesubstitueerd, dan is dit geschikt door 1 of 2 substituenten.

5 Aanbevolen substituenten zijn halogeen, in het bijzonder fluor en broom, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen, in het bijzonder methyl en alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen, in het bijzonder methoxy. Het verdient aanbeveling dat de fenylring ongesubstitueerd is.

10 In de groep met formule 1a kan n 1, 2 of 3 zijn. Bij voorkeur is n 1 of 2.

Met de uitdrukking "fysiologisch hydrolyseerbare en -aanvaardbare zuurrest" wordt een zuurrest bedoeld die door hydrolyse onder fysiologische omstandigheden kan worden verwijderd
15 en op zichzelf fysiologisch aanvaardbaar, dat wil zeggen niet toxisch, is. R_4 in formule 1a kan dus bijvoorbeeld een acylrest van een carbonzuur, bijvoorbeeld de acetyl- of benzoylgroep, zijn. Bij voorkeur geeft R_4 een waterstofatoom weer.

Ring A kan desgewenst gesubstitueerd zijn, bijvoorbeeld
20 di- of, bij voorkeur, mono-gesubstitueerd. Het verdient aanbeveling dat ring A ongesubstitueerd of mono-gesubstitueerd is. Aanbevolen substituenten zijn fluor, chloor, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen, in het bijzonder methyl en alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen, in het bijzonder methoxy.

25 In een aanbevolen groep verbindingen met formule 1 stelt R_3 een waterstofatoom of een alkylgroep, bij voorkeur een alkylgroep, voor en is ring A gesubstitueerd.

In een tweede aanbevolen groep verbindingen met formule 1 geeft R_3 een groep met formule 1a weer en is ring A al of niet
30 gesubstitueerd.

Een groep verbindingen volgens de uitvinding wordt gevormd door die verbindingen met formule 1, waarin R_1 en R_2 , een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen voorstellen en R_3 een waterstofatoom, een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen,
35 een alkenylgroep met 3 t/m 5 koolstofatomen, een fenylalkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring ^{desgewenst} door 1 of 2

substituenten gekozen uit fluor, chloor, methyl en methoxy is gesubstitueerd of een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een waterstofatoom is en waarbij ring A desgewenst mono-gesubstitueerd is door fluor, chloor, alkyl met ten hoogste 4 koolstof-
5 atomen of alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen, onder de voorwaarde dat indien R_3 een methylgroep voorstelt, ring A gesubstitueerd is.

De uitvinding verschaft eveneens een werkwijze voor het bereiden van een verbinding met formule 1, als hiervoor gedefini-
10 eerd, door

a) bereiding van een verbinding met formule 1, waarin R_3 een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen of een fenyl-alkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst door halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen
15 en/of alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen is gesubstitueerd, voorstelt, door dehydrateren van een verbinding met formule 2, waarin R_1 en R_2 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, ring A al of niet gesubstitueerd is en R_3' een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7 t/m 10
20 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst door halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen is gesubstitueerd, voorstelt, of

b) bereiding van een verbinding met formule 1, waarin R_3 een waterstofatoom voorstelt, door hydrolyseren van een ver-
25 binding met formule 3, waarin R_1 en R_2 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, ring A al of niet gesubstitueerd is en R_5 een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen voorstelt, of

c) bereiding van een verbinding met formule 1, waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof, door reactie van een
30 verbinding met formule 4, waarin R_1 en R_2 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en ring A al of niet gesubstitueerd is, met een verbinding met formule 5, waarin R_6 een hiervoor voor R_3 vermelde betekenis, met uitzondering van waterstof, heeft en X de zuurrest van een reactieve ester is, of

35 d) bereiding van een verbinding met formule 1 waarin R_3 een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een fysiologisch

hydrolyseerbare- en aanvaardbare zuurrest voorstelt, door een verbinding met formule 1, waarin R_3 een groep met formule 1a weergeeft, waarin R_4 een waterstofatoom is, te veresteren, of

- e) bereiding van een verbinding met formule 1, waarin
5 R_3 een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een waterstofatoom weergeeft, door hydrolyseren van een verbinding met formule 1, waarin R_3 een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een zuurrest is, en desgewenst de verbinding met formule 1 in vrije basevorm of in een zoutvorm te winnen.

- 10 Het dehydrateren volgens werkwijze a) kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld in aanwezigheid van een mineraal zuur, zoals waterstofchloride of zwavelzuur, in een waterig of alcoholisch milieu, of in ijsazijn, bij een temperatuur tussen 50 en 100°C, bijvoorbeeld bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel.

- 15 De hydrolyse volgens werkwijze b) kan volgens gebruikelijke methoden voor het hydrolyseren van carbamaten ter bereiding van secundaire aminen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld onder toepassing van zuren, zoals minerale zuren, bijvoorbeeld waterstofchloride, of onder toepassing van basen, zoals alkalimetalehydroxyden, bijvoorbeeld kalium- of natriumhydroxyde. Men kan de
20 reactie bijvoorbeeld in een inert oplosmiddel, zoals een lage alcohol, bij voorkeur bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel, laten verlopen.

- 25 Het alkyleren volgens werkwijze c) kan op een wijze die gebruikelijk is voor het alkyleren van secundaire aminen worden uitgevoerd. Men laat de reactie geschikt in een inert, organisch oplosmiddel, bij voorkeur in aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel, zoals natriumcarbonaat, bij een temperatuur tussen
30 kamertemperatuur en ongeveer 100°C, verlopen. In de verbindingen met formule 5 is X bijvoorbeeld een halogeenatoom, zoals een chloor-, broom- of joodatoom, of een zuur residu van een organisch sulfonzuur, zoals een alkylsulfonyloxygroep, bijvoorbeeld methylsulfonyloxy, of een arylsulfonyloxygroep, zoals fenylsulfonyloxy
35 of p-tolueensulfonyloxy.

Het veresteren volgens werkwijze d) kan eveneens op een

gebruikelijke wijze geschieden, bijvoorbeeld door reactie met een geschikt, fysiologisch aanvaardbaar zuur of een reactief functioneel derivaat daarvan.

5 De hydrolyse volgens werkwijze e) kan eveneens op een bekende wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld in een alkalisch milieu.

10 De verkregen verbindingen volgens de uitvinding kunnen op een bekende wijze in vrije base- of zoutvorm uit het reactiemengsel worden afgescheiden^{en gezuiverd}. De vrije basevormen kunnen op een gebruikelijke wijze in de zuuradditie-zoutvormen worden omgezet en omgekeerd. Zuren die voor het bereiden van de zouten kunnen worden aangewend zijn waterstofchloride en maleïnezuur.

15 Men kan de uitgangsmaterialen met formule 2 bereiden door een verbinding met formule 6, waarin R_1 , R_2 en ring A de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, volgens de Grignard-methode te condenseren met een verbinding met formule 7, waarin R_3' een hiervoor aangegeven betekenis heeft en Hal een halogeenaatoom, bijvoorbeeld een chlooraatom, is en het verkregen produkt te hydrolyseren.

20 De uitgangsmaterialen met formule 3 kunnen worden verkregen door een verbinding met formule 1, waarin R_3 een methylgroep voorstelt, te laten rea^{geren} met een verbinding met formule 8, waarin Hal en R_5 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben. Deze reactie wordt bij voorkeur in een inert oplosmiddel, zoals een aromatische koolwaterstof, bijvoorbeeld toluen en bij de kook-
25 temperatuur van het reactiemengsel uitgevoerd.

De produkten van deze reacties kunnen op een bekende wijze worden afgescheiden en gezuiverd.

30 Voorzover het bereiden van een van de hiervoor gedefinieerde uitgangsmaterialen niet in het bijzonder is beschreven, kan dit op een gebruikelijke wijze of analoog aan bekende methoden geschieden. Verbindingen met formule 6 zijn bijvoorbeeld beschreven in Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Vol. 12A, series III, Elsevier Publishing Company Inc. New York 1948.

35 In de volgende voorbeelden zijn alle in °C opgegeven temperaturen ongecorrigeerd.

Voorbeeld I: 4-(6-chloor-2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methyl-piperidine.hydrochloride.

5 a) Men bereidde een Grignard-reagens uit 14,0g 4-chloor-N-methylpiperidine en 2,6g magnesium in 200 ml kokende tetrahydrofuran. Na afkoelen druppelde men bij een temperatuur tussen 5 en 10°C een oplossing van 10,0g 6-chloor-2,2-dimethyl-indanon in 50 ml tetrahydrofuran toe en kookte daarna het reactiemengsel 6 uren onder terugvloeiakoeling. Na afkoelen voegde men een 10%'s
10 mengsel met tolueen. Door drogen van de tolueenfase en verdampen van het oplosmiddel, verkreeg men 6-chloor-2,2-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidiny1)indaan-1-ol (smeltpunt: 181-182°C).

15 b) Men kookte 8,0g van de volgens a) verkregen verbinding 3 uren in 100 ml waterstofchloride in ethanol. Daarna dampte men de oplossing in en herkristalliseerde het verkregen residu uit ethanol, waardoor men de in de titel genoemde verbinding (smeltpunt: 262-265°C) verkreeg.

Op overeenkomstige wijze heeft men uit de overeenkomstige uitgangsmaterialen de volgende verbindingen bereid:

- 20 i) 4-(4,6-dichloor-2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methyl-piperidine, en
ii) bis[4-(2,2,4-trimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methyl-piperidine]naftaleen-1,5-disulfonaat, smeltpunt: 250-253°C.

25

Voorbeeld II: 4-(2,2-dimethylindaan-1-ylideen)piperidine.

Men kookte 43g 4-(2,2-dimethylindaan-1-ylideen)-1-methylpiperidine en 65g ethylchloorformiaat in 800 ml tolueen 3 uren onder terugvloeiakoeling. Na afkoelen waste men de oplossing met 1N zoutzuur en water, droogde boven magnesiumsulfaat en
30 destilleerde de tolueen af. Vervolgens kookte men het verkregen, olieachtige residu 6 uren in 90 ml n-butanol en 9g kaliumhydroxyde.

Daarna koelde men het reactiemengsel af, filtreerde, verdunde met diethylether en schudde uit met water tot neutrale
35 reactie. Tenslotte droogde men de organische fase boven magnesiumsulfaat en dampte in, waardoor men de in de titel genoemde ver-

binding als waterstoffumaraat met een smeltpunt van 200-202°C verkreeg.

Voorbeeld III: 2- { 2- { 2- / 4- (2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen) piperidine-yl } ethoxy } ethoxy } ethanol.

5 Men kookte onder roeren 2,5g 4-(2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen)-piperidine, 1,95g triethyleenglycol.monochloorhydrien en 2g natriumcarbonaat in 50 ml methylisobutylketon 12 uren onder
10 terugvloei koeling. Na afkoelen filtreerde men het reactiemengsel en dampte het filtraat in. Men loste het verkregen residu op in diethylether, waste de verkregen oplossing twee malen met een weinig koud water, droogde boven natriumsulfaat, filtreerde en dampte in, waardoor men de in de titel genoemde verbinding als
15 een viskeuze olie verkreeg. Het neutrale oxalaat smelt bij 82-85°C.

Op overeenkomstige wijze heeft men bis { 2- { 2- / 4- (2,2-dimethylindaan-1-ylideen)-piperidine-1-yl } ethoxy } ethanol } oxalaat uit de geschikte uitgangsmaterialen verkregen (smeltpunt:
20 108-111°C).

De verbindingen met formule 1 bezitten een farmacologische werking, in het bijzonder een anti-anafylactische werking, zoals blijkt uit de passieve cutane anafylaxie (PCA) proef op ratten na toediening van de verbindingen in doses tussen ongeveer
25 0,1 tot ongeveer 10 mg/kg per os.

De toegepaste methode is gebaseerd op die beschreven door Mota, Immunology 7, 681 (1964) en Stofland en Share, J. Physiol. Pharmacol. 52, 1114 (1974). Hiertoe werden vrouwtjesratten (180-200g) gesensibiliseerd door subcutaan toedienen van 1mg ovalbumine en 200 mg aluminiumhydroxyde, opgelost in 1 ml van een fysiologische
30 zoutoplossing en intraperitoneaal toedienen van 0,5 ml Haemophilus pertussis vaccin (Schweizerisches Serum- und Impf-institut, Bern, Switzerland; 4×10^{10} organismen/ml). Veertien dagen later werden de dieren opgeofferd, het bloed ervan gecentrifugeerd en het serum
35 (anti-ovalbumine serum) verzameld en diepgevroren.

Het verdunde anti-ovalbumine serum werd intradermaal

(0,1 ml per injectieplaats) op drie plaatsen van de achterkant van niet-behandelde vrouwtjesratten geïnjecteerd. 24 Uren na de passieve sensibilisering ontvingen de ratten hetzij oplosmiddel, hetzij de te onderzoeken verbinding i.v. in een staartader of per os. Onmiddellijk daarna, of, in het geval van p.o. toediening, 60 minuten later, injecteerde men de ratten intraveneus met 1 ml antigeen. Het antigeen (5 mg/ml) was opgelost in een 0,25% 's oplossing van Evans-kleurstof in een fysiologische zoutoplossing. Bij de controle-dieren wekte deze injectie een cutane anafylactische reactie op, waarvan de intensiteit evenredig is met de afstand waarover de kleurstof in het weefsel dat de vier gesensibiliseerde plaatsen omgeeft is gediffundeerd. 30 Minuten later werden de ratten gedood door inhaleren van kooldioxyde en werd de middellijn van de blauwe vlek op elke injectieplaats in millimeters gemeten. De dosis van het geneesmiddel die de middellijn van de blauwe vlek met 50%, vergeleken met de met het oplosmiddel voorbehandelde controleratten, doet verminderen (ED50), wordt verkregen uit de regressielijn. De dosis-effect-correlatie werd onderzocht op statistische significantie.

Hierdoor zijn de verbindingen geïndiceerd voor toepassing bij het behandelen en voorkomen van allergische ziekten, zoals allergische asthma, allergische aandoeningen en door proefnemingen opgewekte asthma. Voor deze indicatie zal de dosering natuurlijk variëren, afhankelijk van de toegepaste verbinding, wijze van toedienen en de gewenste therapie. Een geïndiceerde dagelijkse dosis ligt tussen ongeveer 1 en ongeveer 100 mg, geschikt in afzonderlijke doses twee tot vier malen daags in een eenheidsdoseringsvorm die ongeveer 0,25 tot ongeveer 50 mg van de verbindingen, desgewenst gemengd met een vaste of vloeibare farmaceutische drager of verdunningsmiddel, bevat of in een langzaam vrijkomende vorm toegediend.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen zowel in vrije vorm als bijvoorbeeld in een farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zoutvorm worden toegediend. Dergelijke zoutvormen bezitten een overeenkomstige mate van werking als de vrije vorm en kunnen gemakkelijk op een gebruikelijke wijze worden bereid

of vervaardigd. Voorbeelden van geschikte zuren die voor het bereiden van de zouten kunnen worden toegepast, zijn: waterstofchloride, oxaalzuur, fumaarzuur en naphthaleen-1,5-disulfonzuur.

5 Gezien het voorgaande heeft de uitvinding eveneens betrekking op:

 i) het toepassen van één of een aantal verbindingen met formule 1, waarin de substituenten en symbolen de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, in vrije basevorm en/of in de
10 vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, als geneesmiddel, bijvoorbeeld voor het behandelen of voorkomen van allergische ziekten, in het bijzonder allergische asthma, allergische aandoeningen en opgewekte asthma, evenals

 ii) het bereiden van een geneesmiddel door één of een
15 aantal verbindingen volgens de uitvinding met formule 1, in vrije basevorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, desgewenst tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel en/of drager, in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen.

C o n c l u s i e s

1. Verbindingen met formule 1, waarin R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen voorstellen, R_3 een waterstofatoom, een alkylgroep met ten
5 hoogste 4 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3 t/m 5 koolstofatomen, een fenylalkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst gesubstitueerd is door halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen, of een groep met formule 1a, waarin n een geheel getal
10 van 1 - 3 en R_4 een waterstofatoom of een fysiologisch aanvaardbare en -hydrolyseerbare zuurrest weergeven, voorstelt en ring A ongesubstitueerd of gesubstitueerd is, waarbij indien R_3 een methylgroep is, ring A gesubstitueerd is, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
- 15 2. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin R_3 een waterstofatoom, een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen, een alkenylgroep met 3 t/m 5 koolstofatomen, een fenylalkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst gesubstitueerd is door 1 of 2 substituenten gekozen uit fluor,
20 chloor, methyl en methoxy, of een groep met formule 1a, waarin R_4 een waterstofatoom weergeeft, voorstelt, waarbij ring A desgewenst monogesubstitueerd is door fluor, chloor, een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen of een alkoxygroep met ten hoogste 4 koolstofatomen, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
25 van.
3. 4-(6-Chloor-2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methylpiperidine, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
4. 4-(4,6-Dichloor-2,2-dimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methylpiperidine, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
- 30 5. 4-(2,2,4-Trimethyl-indaan-1-ylideen)-1-methylpiperidine, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
6. 4-(2,2-Dimethyl-indaan-1-ylideen)-piperidine, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
7. 2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-indaan-1-ylideen)-piperidine-1-yl]-ethoxy}ethoxy}ethanol, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.
35
8. 2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-indaan-1-ylideen)-piperidine-

1-yl/ethoxy}ethanol, alsmede de zuuradditiezouten daarvan.

9. Werkwijze voor het bereiden van een heterocyclische verbinding in vrije basevorm of in de vorm van een zout, met het kenmerk, dat men

5 a) een verbinding met formule 1 bereidt waarin R_3 een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst door halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen is gesubstitueerd, door een verbinding
10 met formule 2, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, ring A al of niet gesubstitueerd is en R_3' een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7 t/m 10 koolstofatomen, waarvan de fenylring desgewenst door halogeen, alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of
15 alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen is gesubstitueerd, voorstelt, te dehydrateren,

b) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_3 een waterstofatoom voorstelt, door een verbinding met formule 3, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben,
20 ring A al of niet gesubstitueerd is en R_5 een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen voorstelt, te hydrolyseren,

c) een verbinding met formule 1 bereidt waarin R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof, door een verbinding met formule 4, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en ring A al of niet gesubstitueerd is, te laten
25 reageren met een verbinding met formule 5, waarin R_6 een voor R_3 in conclusie 1 aangegeven betekenis, met uitzondering van waterstof, heeft en X de zuurrest van een reactieve ester is, of

d) een verbinding met formule 1 bereidt, waarin R_3 een
30 groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een fysiologisch hydrolyseerbare en -aanvaardbare zuurrest voorstelt, door een verbinding met formule 1 als gedefinieerd in conclusie 1, waarin R_3 een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een waterstofatoom is, te veresteren, of

35 e) een verbinding met formule 1 bereidt waarin R_3 een groep met formule 1a voorstelt, waarin R_4 een waterstofatoom

5 weergeeft, door een verbinding met formule 1, als gedefinieerd in conclusie 1, waarin R_3 een groep met formule 1a is, waarin R_4 een zuurresidu weergeeft, te hydrolyseren en desgewenst de verbinding met formule 1 te winnen in een vrije basevorm of in de vorm van een zout.

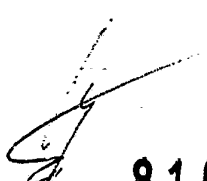
10 10. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen met formule 1, als gedefinieerd in conclusie 1, in vrije basevorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout, in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedienings-vorm brengt.

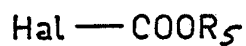
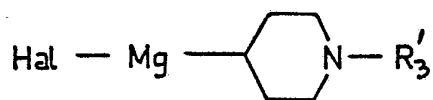
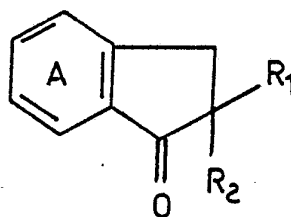
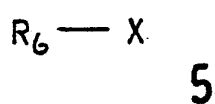
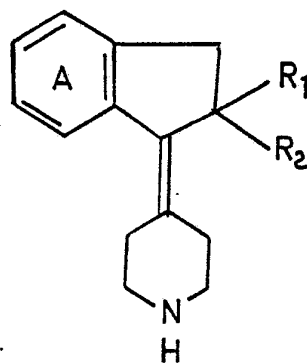
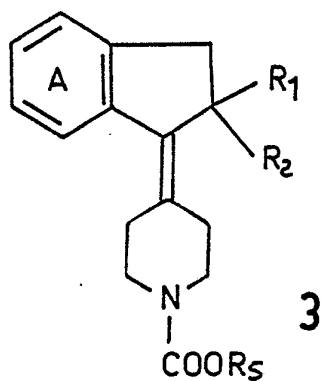
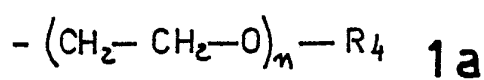
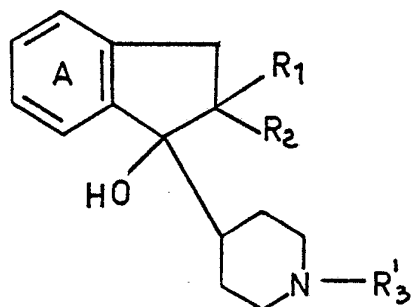
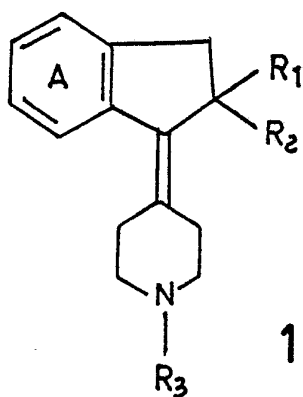
15 11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat men in het preparaat tevens een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel en/of drager opneemt.

15 12. Werkwijze volgens conclusies 10 en 11, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens conclusies 2 - 8 toepast.

20 13. Werkwijze voor het behandelen of voorkomen van allergische ziekten, met het kenmerk, dat men een patiënt die daaraan lijdt behandelt met een preparaat bereid volgens conclusies 10 - 12.

14. Werkwijze als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.


8100607



SANDOZ AG.
te Basel,
Zwitserland