(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 922905 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 922905

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D235/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.06.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.06.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.12.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

24.06.1991 US 720021

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **NeuroSearch A/S,** Pederstrupvej 93, 2750 Ballerup, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Axelsson, Oskar,** Malmö, SVERIGE, (SE)
2 • **Thaning, Mikkel,** Sverige, SVERIGE, (SE)
3 • **Moldt, Peter,** Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Imidatsoliyhdisteiden valmistus ja käyttö

Framställning och användning av imidazolföreningar

Imidatsoliyhdisteiden valmistus ja käyttö

Keksintö koskee terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä ja niiden käyttöä kuten myös näitä yhdisteitä käsittäviä farmaseuttisia koostumuksia. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokas aktiivisuus kalsiumkanavasalpaajina, minkä ansiosta ne ovat hyödyllisiä esimerkiksi hapenpuutteen, verettömyyden, mielisairauden ja migreenin hoidossa.

On hyvin tunnettua, että kalsiumia kerääntyy aivoihin (kalsiumylikuormitus) hapenpuutteen, verettömyyden, migreenin ja muiden aivojen yliaktiivisten jaksojen jälkeen, kuten epileptisten kouristusten jälkeen. On tunnettua, että kontrolloimaton korkea kalsiumpitoisuus aivosoluissa aiheuttaa useimpia degeneratiivisia muutoksia, jotka liittyvät yllä mainittuihin sairauksiin. Siksi voivat yhdisteet, jotka pystyvät salpaamaan aivojen kalsiumkanavia, olla hyödyllisiä hoidettaessa hapenpuutetta, verettömyyttä, migreeniä, epilepsiaa ja estettäessä niihin liittyviä degeneratiivisia muutoksia.

Yhdisteet, jotka salpaavat niin sanotut L-tyyppiset kalsiumkanavat keskuskermostossa (CNS), ovat hyödyllisiä hoidettaessa yllä mainittuja sairauksia salpaamalla kalsiumin absorboitumista keskuskermostoon.

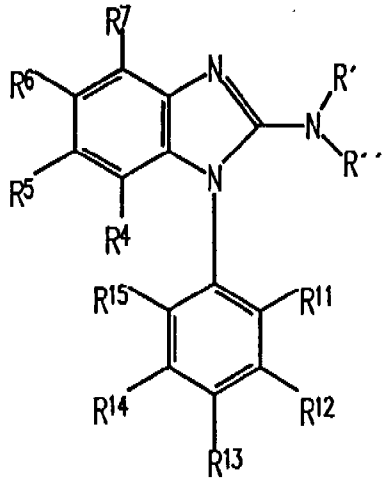
Lisäksi on hyvin tunnettua, että niin sanotut N-tyyppiset kalsiumkanavat liittyvät hermovälittäjien vapautumiseen. Yhdisteet, jotka salpaavat N-tyyppiset kalsiumkanavat, estävät epäsuorasti ja voimakkaalla tavalla kalsiumin ylikuormitusta keskushermostossa aivojen yliaktiivisten jaksojen jälkeen, kuten on kuvattu yllä, estämällä tällaisen yliaktiivisuuden jälkeen havaittua lisääntynyttä hermovälittäjien vapautumista, ja erityisesti tällaisen keskushermoston yliaktiivisuuden jälkeen havaittua lisääntynyttä neurotoksisen glutamaatin vapautumista. Lisäksi N-tyyppisten kalsiumkanavien estäjät estävät, riip-

puen kysymyksessä olevan yhdisteen selektiivisyydestä, erityyppisten muiden hermovälittäjien vapautumista, kuten aspartaatin, GABA:n, glysiinin, dopamiinin, serotoniinin ja noradrenaliinin ja siten N-tyyppisten kalsiumkanavien estäjät voivat olla hyödyllisiä hoidettaessa mielisairautta, Parkinsinin tautia, masennusta, epilepsiaa ja muita kouristustiloja.

Keksinön mukaisesti saadaan yhdisteitä, jotka pystyvät salpaamaan L-tyyppiset ja/tai N-tyyppiset kalsiumkanavat.

Keksintö koskee siten muun muuassa seuraavaa, yksin tai kombinaatiossa.

Menetelmää hoidettaessa nisäkkään, mukaan lukien ihmisesen sairautta, joka riippuu L-tyyppisten ja/tai N-tyyppisten kalsiumkanavien salpaamisesta, jolloin sitä tarvitsevalle potilaalle annetaan terapeuttisesti tehokas annos yhdistettä, jonka kaava on



jossa

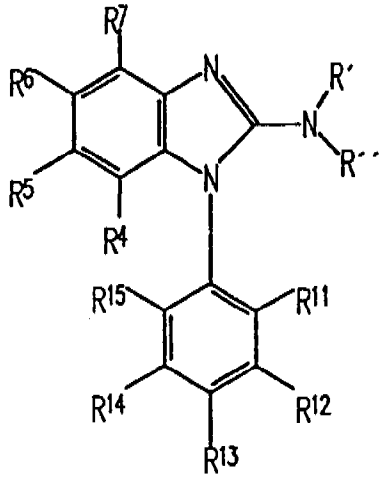
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^{I}, jossa R^{I} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli; R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, piperidyyli, pyrrolidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^{V}$, jossa R^{IV} ja R^{V} ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^{V} muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää additiosuolaa,

ja edellä mainittua menetelmää, jolloin hapenpuutetta, verettömyyttä, migreeniä, epilepsiaa ja hapenpuutteeseen, verettömyyteen, migreeniin ja epilepsiaan liittyviä degeneratiivisia muutoksia hoidetaan,

edelleen yhdistettä, jonka kaava on



jossa

R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;
R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;
R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;
kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai fenyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^V$, jossa R^{IV} ja R^V ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^V muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää additiosuolaa,

ja yhdistettä, kuten edellä, joka on 1-(2-hydroksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli,

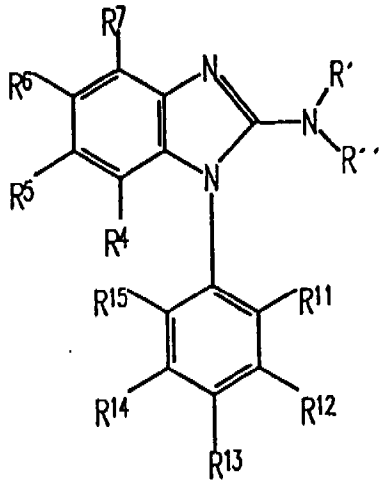
ja yhdistettä, kuten edellä, joka on 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli,

ja yhdistettä, kuten edellä, joka on 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsoli,

ja yhdistettä, kuten edellä, joka on 1-(3-(1-piperidyyli)-fenyyli)-5-fluori-2-amino-bentsimidatsoli,

lisäksi farmaseuttista koostumusta, joka käsittää aktiivisena aineena terapeuttisesta tehokasta määrää edellä mainittua yhdistettä,

lisäksi menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa

R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

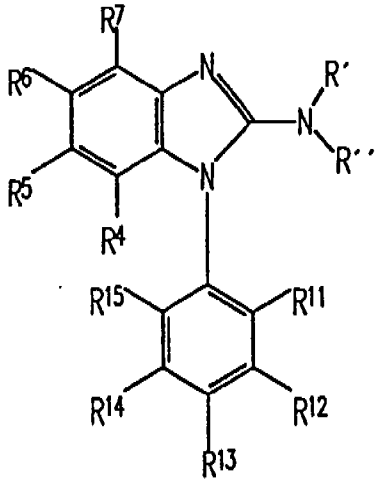
R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai fenyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^V$, jossa R^{IV} ja R^V ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^V muodostavat yhdessä C_{2-6}-alky-

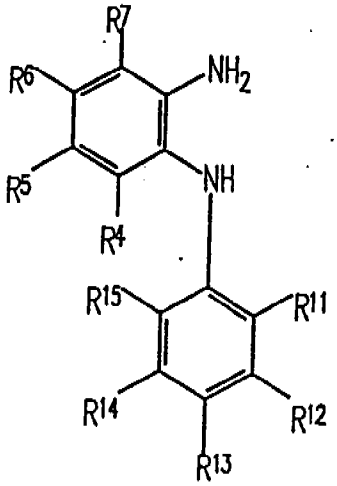
leeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää additiosuolaa, jolloin

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa R', R'', R^4, R^5, R^6, R^7 ja R^{15} tarkoittavat samaa kuin edellä ja yksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on jodi ja muut substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^{12}-$B(OH)_2$ tai R^{13}-$B(OH)_2$ tai R^{14}-$B(OH)_2$, jolloin R^{12}, R^{13} ja R^{14} tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ja R^{15} tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan syaanibromidin kanssa, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste,

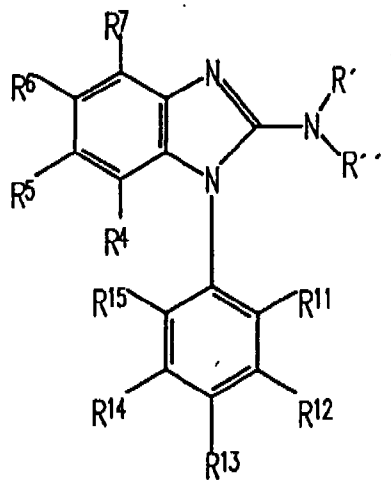
ja edellä mainittua menetelmää, jolloin valmistetaan 1-(2-hydroksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli,

ja edellä mainittua menetelmää, jolloin valmistetaan 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli,

ja edellä mainittua menetelmää, jolloin valmistetaan 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsoli,

ja edellä mainittua menetelmää, jolloin valmistetaan1-(3-(1-piperidyyli)-fenyyli)-5-fluori-2-amino-bentsimidatsoli,

kuten myös yhdisteen käyttöä, jonka kaava on



jossa

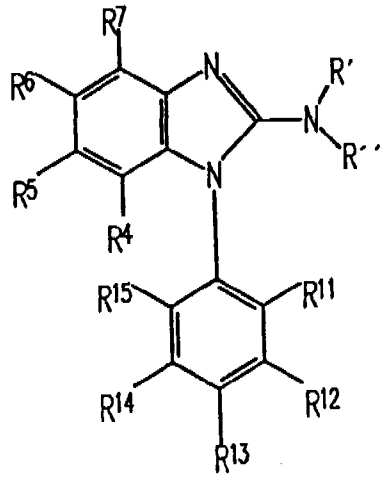
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, piperidyyli, pyrrolidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^{V}$, jossa R^{IV} ja R^{V} ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^{V} muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän additiosuolan käyttöä valmistettaessa lääkettä, joka on hyödyllinen hoidettaessa nisäkkään, mukaan lukien ihmisen, sairauksia, jotka riippuvat L-tyyppisten ja/tai N-tyyppisten kalsiumkanavien salpaamisesta,

ja yhdisteen käyttöä, jonka kaava on



jossa

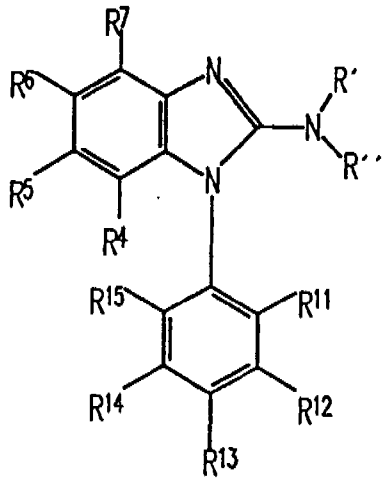
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, piperidyyli, pyrrolidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^V$, jossa R^{IV} ja R^V ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^V muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän additiosuolan käyttöä valmistettaessa lääkettä, joka on hyödyllinen hoidettaessa hapenpuutetta, verettömyyttö, migreeniä, epilepsiaa, mielisairautta ja Parkinsonin tautiin littyvää masennusta, ja hapenpuutteeseen, verettömyyteen, migreeniin ja epilepsiaan liittyviä degeneratiivisia muutoksia,

ja yhdisteen käyttöä, jonka kaava on



jossa

R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6, R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai fenyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino, OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $COOR^{III}$, jossa R^{III} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, $NR^{IV}R^V$, jossa R^{IV} ja R^V ovat itsenäisesti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6}-alkyyli, asyyli, tai jossa R^{IV} ja R^V muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän additiosuolan käyttöä valmistettaessa lääkettä, joka on hyödyllinen hoidettaessa nisäkkään, mukaan lukien ihmisen, sairauksia, jotka riippuvat L-tyyppisten ja/tai N-tyyppisten kalsiumkanavien salpaamisesta.

Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista ovat epäorgaaniset ja orgaaniset additiosuolat kuten hydrokloridi, hydrobromidi, fosfaatti, sulfaatti, sitraatti, laktaatti, tartraatti, maleaatti, fumaraatti, mandelaatti, oksalaatti ja asetaatti.

Biologia

Kun jännitteen ohjaamat kalsiumkanavat avautuvat voidaan havaita voimakas kalsiumin siirtyminen solun ulko-

puolisista osista neuroneihin. Tällainen kalsiumkanavien avautuminen voidaan saada aikaan depolarisoimalla neuronaaliset membraanit.

Raaka synaptosomipreparaatti sisältää pieniä rakkuloita, jotka ovat neuronaalisten membraanien ympäröimät, ja on mahdollista tutkia jännitteen ohjaamien kalsiumkanavien avautuminen tällaisessa preparaatissa.

Alla kuvatussa kokeessa ^{45}Ca-virtaus synaptosomeihin tutkittiin depolarisoiduissa olosuhteissa. Tutkittujen yhdisteiden vaikutus depolarisoitumisesta aiheutuneeseen kalsiumin absorboitumiseen voidaan siten tutkia.

Tutkimusmenetelmät

Urospuolisen Wistar-rotan aivokuori homogenisoitiin 20 ml:ssa jääkylmää 0,32 M sakkaroosia. Seuraavien vaiheiden aikana lämpötila pidettiin välillä 0 - 4 °C. Homogenisaatti sentrifugoitiin 1 000 g:llä 10 minuutin ajan ja supernatanttia sentrifugoitiin uudelleen 18 000 g:llä 20 minuutin ajan. Saatu rae suspendoitiin 0,32 M sakkaroosiin (10 ml/g alkuperäistä kudosta).

Tällöin saadusta synaptosomisuspensiosta lisättiin 0,05 ml:n näytteet lasiputkiin, joissa oli NaCl-puskuria (136 mM NaCl, 4 mM KCl, 0,35 mM $CaCl_2$, 1,2 mM $MgCl_2$, 20 mM TrisHCl, 12 mM glukoosia, pH 7,4) kuten myös 0,025 ml eri tutkittavia yhdisteitä 48-%:isessa etanolissa. Niitä putkia preinkuboitiin 30 minuuttia jään päällä ja sitten 6 minuuttia 37 °C:ssa.

^{45}Ca:n absorboituminen aloitettiin lisäämällä edellä mainittuihin lasiputkiin 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ (ominaisaktiivisuus: 29 - 39 Ci/g; 0,5 Ci/putki). Depolarisoiduilla näytteillä 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ sisälsi KCl (145 mM) ja ei-depolarisoiduilla näytteillä 0,4 ml $^{45}CaCl_2$ sisälsi NaCl (145 mM). Näytteitä inkuboitiin 15 sekunnin ajan.

^{45}Ca:n absorboituminen lopetettiin suodattamalla lasikuitusuodattimien läpi, jotka vielä pestiin kolme kertaa jääkylmällä liuoksella, jossa oli 145 mM KCl, 7 mM

EGTA ja 20 mM TrisHCl, pH 7,4 (5,0 ml). Suodattimien radioaktiivisuus mitattiin nesteskintillaatiospektrometrialla. Kokeet suoritettiin kahdesti.

Näytteen preparointi

Yllä mainitut tutkittavat yhdisteet liuotettiin esimerkiksi 10 ml:aan 48-%:ista etanolia väkevyyteen 0,44 mg/ml. Laimennukset suoritettiin etanolilla. Tutkittavat yhdisteet tutkittiin väkevyyksinä 0,1, 0,3, 1, 3, 10 ... µg/ml.

Tulokset

Tutkimusarvot annetaan IC_{50}:na, joka on se tutkittavan yhdisteen konsentraatio, joka inhiboi 50 % kaliumstimuloidun ^{45}Ca:n absorboitumisesta. Absorboituminen kaliumdepolarisoiduissa näytteissä on korjattu perusabsorboitumista varten ei-depolarisoiduilla näytteille. IC_{50}-arvo määritettiin vastekäyrästä.

Alla olevassa taulukossa on esitetty saatuja tuloksia tutkittaessa erilaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Taulukko

Yhdiste	**IC_{50} (µM)**
2-(2,5-dimetoksifenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli	0,7
1-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-5-trifluorimetyyli-2-aminobentsimidatsoli	2,0
1-(5-(1-pyrrolidinyyli)fenyyli)-2-amino-5-fluoribentsimidatsoli	2,0

On todettu [elektrofysiologisissa tutkimuksissa käyttäen patch-clamp-tekniikkaa, kuten Hamill et al., ovat kuvanneet sitä teoksessa Pflugers Arch. 391, 85 - 100 (1981)], että keksinnön mukaiset yhdisteet salpaavat N-tyyppiset kalsiumkanavat. Useat yhdisteet salpaavat N-tyyppiset kalsiumkanavat konsentraatioissa 0,5 - 10 µM. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat 1-(2-hydroksi-5-

fenyyli-fenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli ja 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli. Siksi nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa hapenpuutetta, verettömyyttä ja migreeniä (ks. myös WO 91/07 980).

Lisäksi on todettu, että keksinnön mukaiset yhdisteet, esimerkiksi 1-(2-hydroksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-aminobentsimidatsoli, voimakkaasti vastustavat amfetaamiinilla tai kokaiinilla aikaansaatua liikaliikkuvuutta hiirellä. Tämä vastaa täydellisesti N-tyyppisten kalsiumkanavasalpaajien vaikutusta keskushermoston välittäjien vapautumiseksi. Siksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia antipsykoottisina aineina.

Farmaseuttiset koostumukset

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan, yhdessä tavanomaisen apuaineen, kantajan tai laimentimen kanssa, formuloida farmaseuttisena koostumuksena tai sen annosyksikkönä, ja tässä muodossa niitä voidaan käyttää kiinteinä, kuten tabletteina tai täytettyinä kapseleina, tai nesteinä, kuten liuoksina, suspensioina, emulsioina, eliksiireinä, tai näillä täytettyinä kapseleina, jolloin ne kaikki on tarkoitettu suun kautta nautittavaksi, tai peräpuikkoina, jolloin ne asennetaan peräsuoleen, tai steriileinä injektioliuoksina annettaviksi ruoansulatuskanavan ulkopuolelle (käsittäen myös ihonalaisen annon). Tällaiset farmaseuttiset koostumukset ja niiden annosyksiköt voivat käsittää tavanomaisia aineosia tavanomaisissa suhteissa, yhdessä tai ilman ylimääräisiä aktiivisia aineita, ja tällaiset annosyksiköt voivat käsittää mitä tahansa sopivaa tehokasta aktiivisen yhdisteen määrää, joka on yhteensopiva suunnitellun päiväannoksen kanssa. Tabletit, jotka sisältävät kymmenen (10) mg aktiivista yhdistettä tai yleisemmin 0,1 - 100 mg tablettia kohti, ovat siten edustavia annosyksikkömuotoja.

Hoitomenetelmä

Johtuen keksinnön mukaisten yhdisteiden korkeasta aktiivisuudesta niitä voidaan antaa kohteelle, esimerkiksi elävälle eläinruumiille, joka on lievityksen, hoidon tai parantumisen tarpeessa johtuen indikaatiosta, joka on herkkä keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuudelle tai vaikutukselle, ja joka on herkkä myös keksinnön mukaisten yhdisteiden kalsiumkanavia salpaaville ominaisuuksille. Keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan edullisesti happoadditiosuoloina samanaikaisesti tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa, erityisesti ja edullisesti farmaseuttisen koostumuksen muodossa, suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (mukaan lukien ihonalaisesti), tehokkaana annoksena. Sopivat annosvälit ovat 0,1 - 500 mg/vrk, edullisesti 1 - 100 mg/vrk ja erityisesti 1 - 30 mg/vrk, riippuen, kuten tavallisesti, tarkasta antotavasta, antomuodosta, indikaatiosta, jota vastaan anto on suunnattu ja vastaavan lääkärin tai eläinlääkärin mieltymyksistä ja odotuksista.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä tarkemmin, mutta eivät kuitenkaan rajoita sitä.

Esimerkki 1

1-(2-hydroksi-5-trifluorimetyylifenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli (1P)

Liuokseen, jossa oli 2P:tä (4,17 g; 11,2 mmol) dimetyyliformamidin ja trietyyliamiinin seoksessa, lisättiin syaanibromidia (1,54 g; 14,6 mmol). Seosta sekoitettiin 26 tuntia huoneenlämmössä ja laimennettiin vedellä (150 ml), suodatettiin, neutralisoitiin 2 M natriumhydroksidiliuoksella. Tuote otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Saanto: 430 mg, sp. > 360 °C.

Yhdisteiden 1A - 1AG lisäksi valmistettiin myös 1-[1-(2-hydroksinaftyyli)]-2-aminobentsimidatsoli (sp. 210 °C) esimerkin 1 mukaisesti. Lähtöaine oli edellisessä tapauksessa N-(2-aminofenyyli)-1-amino-2-naftoli.

Esimerkki 2

1-(2-hydroksi-5-fenyyli-fenyyli)2-amino-5-bentsimidatsoli (1AC)

Liuokseen, jossa oli 1H:ta (100 mg; 0,32 mmol) kuivassa metyleenikloridissa typen alla, lisättiin booritribromidia (0,036 ml; 0,38 mmol). Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämmössä ja sen pH-arvoa säädetiin 7:ksi lisäämällä natriumkarbonaattiliuosta. Liuosta uutettiin metyleenikloridilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja käsiteltiin pylväskromatografialla silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/etanoliseosta (25:1), eluenttina. Saanto: 40 mg, 0,13 mmol, sp. 259 - 261 °C.

Esimerkki 3

2-amino-4,5'-dikloori-2'-hydroksidifenyyliamiini (20)

Liuosta, jossa oli 30 (6,41 g, 21,5 mmol) tetrahydrofuraanin (100 ml) ja etanolin (200 ml) seoksessa, hydrogenoitiin 5 % Pd/C:llä (500 mg) normaalipaineessa, kunnes vetyä ei enää absorboitunut. Seos suodatettiin celiten läpi pulloon, jossa oli 2,5 ml väkevää kloorivetyhappoa. Haihduttamalla kuiviin saatiin tuote tummana kiintoaineena. Saanto: 6,47 g, sp. 250 - 280 °C (hajoaa).

Yhdisteiden 2A - 2Z lisäksi valmistettiin myös N-(2-aminofenyyli)-1-amino-2-naftoli (sp. 239 - 246 °C) esimerkin 3 mukaisesti. Lähtöaine oli edellisessä tapauksessa N-(2-nitrofenyyli)-1-amino-2-naftoli.

Esimerkki 4

2,5-dimetoksi-2'-nitro-4'-trifluorimetyylidifenyyliamiini (3N)

Liuokseen, jossa oli 2,5-dimetoksianiliinia (20 g, 130 mmol) kuivassa dimetyyliformamidissa typen alla, lisättiin 80-%:ista natriumhydridiä mineraaliöljyssä (4,31 g; 143 mmol). Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämmössä ja siihen lisättiin 4-kloori-3-nitrobentsotrifluoridia (29,45 g; 130 mmol). Seosta sekoitettiin yön

yli huoneenlämmössä ja ylimäärä natriumhydridiä tuhottiin lisäämällä pieni määrä vettä. Laimentamalla 0,3 M kloorivetyhapolla saatiin kiteinen tuote, joka suodatettiin pois ja pestiin, ensin vedellä ja sitten petrolieetterillä. Tuote liuotettiin metyleenikloridiin ja suodatettiin lyhyen silikageelipylvään läpi. Haihduttamalla liuotin saatiin oranssinvärinen kiteinen kiintoaine. Saanto: 15,33 g, sp. 93 - 95 °C.

Yhdisteiden 3A - 3Z lisäksi valmistettiin myös N-(2-nitrofenyyli)-1-amino-2-naftoli (sp. 185 - 188 °C) esimerkin 3 mukaisesti. Lähtöaine oli edellisessä tapauksessa 3-(2-nitrofenyyli)bentso[e]bentsoksatsoli-2-oni.

Esimerkki 5

4,5'-bistrifluorimetyyli-2'-hydroksi-2-nitrodifenyyliamiini (3P)

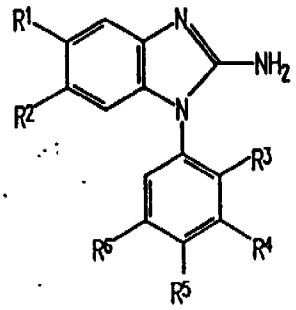
Liuokseen, jossa oli 4E:tä (5,0 g, 12,75 mmol) dimetoksietaanissa, lisättiin 38,25 ml 1 M natriumhydroksidia. Seosta sekoitettiin yön yli. Seosta laimennettiin vedellä, neutraloitiin 1 M kloorivetyhapolla ja uutettiin eetterillä. Haihduttamalla huoneenlämmössä saatiin oranssinvärinen öljy, joka kiteytyi jääkaapissa. Saanto: 4,01 g, sp. 120 - 123 °C.

Esimerkki 6

1-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)-2-dimetyyliamino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli

Liuokseen, jossa oli 1Q:ta (0,5 g, 1,37 mmol) etanolissa, lisättiin kaliumkarbonaattia (0,38 g, 2,74 mmol) ja jodimetaania (1,94 g, 13,7 mmol). Seosta refluksoitiin 20 tuntia, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/metanoliseosta (9:1) eluenttina. Saanto: 50 mg, sp. 230 - 234 °C.

Taulukko 1



Nro	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Mp/°C	Lähtö-aine a1
1A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	207–208	2A
1B	CF_3	H	OH	H	H	H	190–195	2B
1C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	227–231	2C
1D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	222–224	2D
1E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	174–175	2E

1F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	194–195	2F
1G	CN	H	OH	H	H	Cl	250–254	2G
1H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	234–238	2H
1I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	214–217	2I
1J	CF_3	H	H	Cl	H	H	221–224	2J
1K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	210–212	2K
1L	H	H	OH	H	H	Cl	276–278	2L
1M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	180–184	2M
1N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	192–194	2N
1O	Cl	H	OH	H	H	Cl	286–288	2O
1P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	>360	2P
1Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	292–293	2Q
1R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	220–222	2R
1S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	201–204	2S

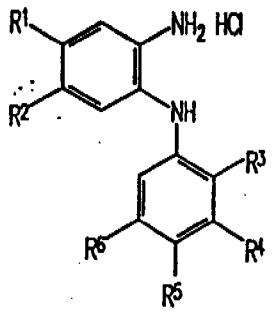
1T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	208–210	2T
1U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	213–215	2U
1V	CF_3	H	H	I	H	H	190–193	2V
1W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	239–241	2W
1X	CF_3	H	H	H	OPh	H	58–63	2X
1Y	F	H	H	1-pip.	H	H	151–153	2Y
1Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	177–179	2Z
1AA	Cl	Cl	OH	H	H	Cl	>360	1D
1AB	CF_3	H	H	H	H	CH_3	202–206	1F
1AC	H	H	OH	H	H	Ph	259–261	1H
1AD	CF_3	H	OH	H	H	CH_3	278–281	1K
1AF	CF_3	H	OH	H	H	F	230–232	1M
1AG	CF_3	H	OH	H	H	OH	149–151	1N

1-pyr. = 1-pyrrolidino

1-pip. = 1-piperidino

Yhdisteet 1A - 1Z valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti ja yhdisteet 1AA - 1AG esimerkin 2 mukaisesti

Taulukko 2



nro	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	mp/°C	Lähtö-aine
2A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	156–168 (d)	3A
2B	CF_3	H	OH	H	H	H	200–220 (d)	3B
2C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	181–184	3C
2D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	174–176	3D
2E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	184–186	3E

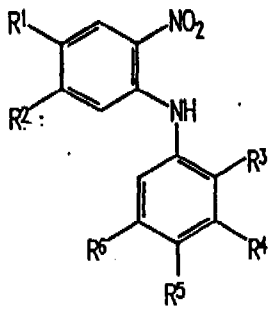
2F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	167–169	3F
2G	CN	H	OH	H	H	Cl	170–172	3G
2H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	127–150 (d)	3H
2I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	177–180	3I
2J	CF_3	H	H	Cl	H	H	182–184	3J
2K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	148–151	3K
2L	H	H	OH	H	H	Cl	245 (d)	3L
2M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	182–184	3M
2N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	156–160	3N
2O	Cl	H	OH	H	H	Cl	250–280	3O
2P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	200–205	3P
2Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	202–207	3Q
2R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	163–165	3R
2S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	78–80	3S
2T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	216–218	3T
2U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	184–186	3U
2V	CF_3	H	H	I	H	H	182–185	3V
2W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	210 (d)	3W
2X	CF_3	H	H	H	OPh	H	*	3X
2Y	F	H	H	1-pip.	H	H	220 (d)	3Y
2Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	180–183	3Z

1-pyr. = 1-pyrrolidyyli

1-pip. = 1-piperidyyli

* = Eristetty epäpuhtaassa muodossa, joka ei soveltunut sulamispisteen määrittämiseen

Taulukko 3



Nro	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	mp/°C	Lähtö-aine
3A	H	H	OCH_3	H	H	Cl	112–113	c
3B	CF_3	H	OH	H	H	H	*	4A
3C	CF_3	H	OCH_3	H	H	Ph	*	c
3D	Cl	Cl	OCH_3	H	H	Cl	*	c
3E	CF_3	H	H	CF_3	H	H	80–82	c
3F	CF_3	H	H	OCH_3	H	CF_3	94–96	c

3G	CN	H	OH	H	H	Cl	210–212	4B
3H	H	H	OCH_3	H	H	Ph	oil	c
3I	CF_3	H	OCH_3	H	H	CF_3	86–88	c
3J	CF_3	H	H	Cl	H	H	92–94	c
3K	CF_3	H	OCH_3	H	H	CH_3	106–109	c
3L	H	H	OH	H	H	Cl	156–158	4C
3M	CF_3	H	OCH_3	H	H	F	131–134	c
3N	CF_3	H	OCH_3	H	H	OCH_3	93–95	c
3O	Cl	H	OH	H	H	Cl	199–203	4D
3P	CF_3	H	OH	H	H	CF_3	120–123	4E
3Q	CF_3	H	OH	H	H	Cl	179–181	4F
3R	CF_3	H	H	H	CF_3	H	67–69	c
3S	CF_3	H	CF_3	H	H	H	87–89	c
3T	CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	137–140	c
3U	CF_3	H	H	CF_3	Cl	H	93–94	c
3V	CF_3	H	H	I	H	H	98–101	c
3W	CF_3	H	H	1-pyr.	H	H	öljy	c
3X	CF_3	H	H	H	OPh	H	94–96	c
3Y	F	H	H	1-pip.	H	H	öljy	c
3Z	CF_3	H	H	OPh	H	H	öljy	c

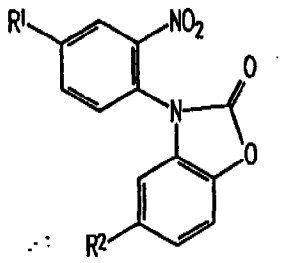
1-pyr. = 1-pyrrolidyl

1-pip. = 1-piperidyl

* = Eristetty epäpuhtaassa muodossa, joka ei soveltunut sulamispisteen määrittämiseen

c = Valmistettu kaupallisesti saatavista ja tunnetuista aniliineista tai 2-halogeeni-1-nitrobentseeneistä

Taulukko 4

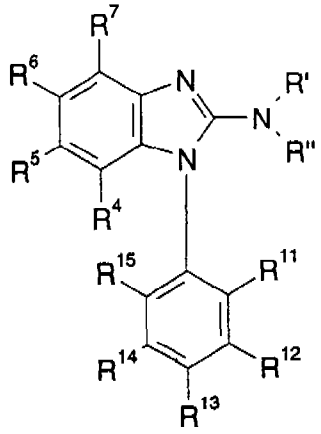


Nro	R^1	R^2	mp/°C
4A	CF3	H	*
4B	CN	Cl	228-230
4C	H	Cl	121-123
4D	Cl	Cl	172-174
4E	CF3	CF3	154-156
4F	CF3	Cl	177-180

* = Eristetty epäpuhtaassa muodossa, joka ei soveltunut sulamispisteen määrittämiseen

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aminobentsimidatsolien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa

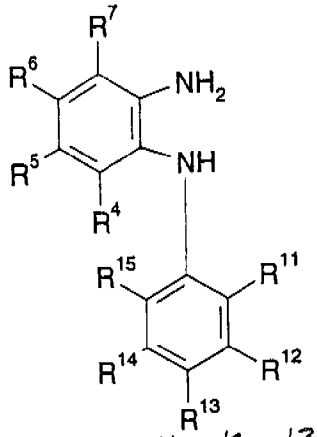
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6 ja R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

R^{11} on vety, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino tai OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

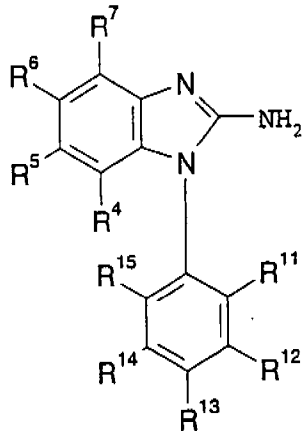


jossa R^4, R^5, R^6, ~~ja~~ R^7, ~~ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani~~;

R^{11} on vety, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino tai OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n ~~kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan~~;

saatetaan reagoimaan syaanibromidin kanssa, jolloin muodostuu seuraavan kaavan mukainen yhdiste,



jossa R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ja R^{15} tarkoittavat samaa kuin edellä

R^4, R^5, R^6, ~~ja~~ R^7, ~~ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;~~

R^{11} on vety, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

kaksi substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, ja jäljellä oleva substituenteista R^{12}, R^{13} ja R^{14} on pyrrolidyyli, piperidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino tai OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ~~ylimääräisen bentseenirenkaan~~; ja mahdollisesti alkyloidaan näin saatu yhdiste kaavan R'-X tai R''-X mukaisella yhdisteellä, jossa R' ja R'' tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on sopiva lähtevä ryhmä, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, jossa vähintään toinen symboleista R' ja R'' itsenäisesti on C_{1-4}-alkyyli; ja haluttaessa, näin saatu yhdiste muutetaan suolakseen;

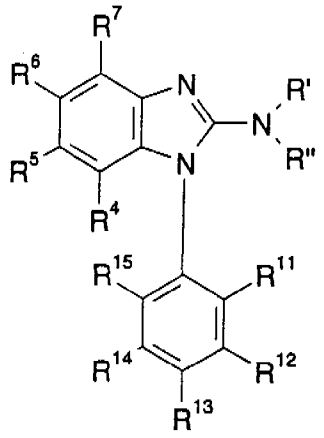
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-hydroksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-metoksi-5-fenyyli-fenyyli)-2-amino-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(3-(1-piperidyyli)-fenyyli)-5-fluori-2-amino-bentsimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa

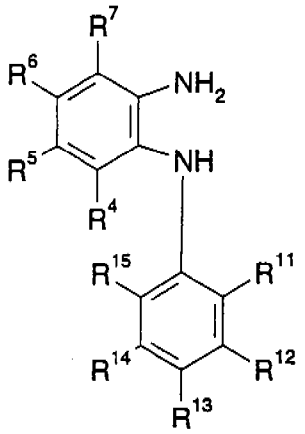
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;

R^4, R^5, R^6 ja R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;

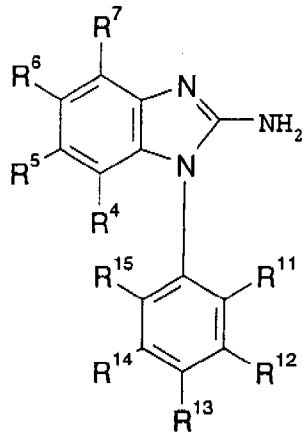
R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;

R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli,

hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, pyrrolidyyli, piperidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino tai OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; käytettäväksi valmistettaessa lääkettä, joka on hyödyllinen hoidettaessa nisäkkään, mukaan lukien ihmisen, sairauksia, jotka riippuvat N-tyyppisten ja/tai L-tyyppisten kalsiumkanavien salpaamisesta, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



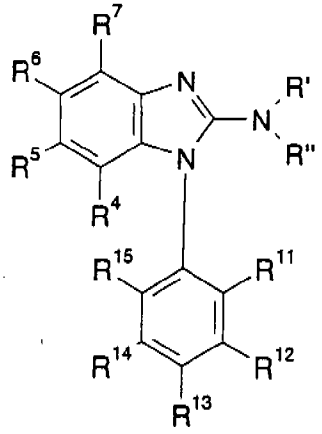
jossa R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ja R^{15} tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan syaanibromidin kanssa, jolloin muodostuu seuraavan kaavan mukainen yhdiste,



jossa

R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ja R^{15} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti alkyloidaan näin saatu yhdiste kaavan R'-X tai R''-X mukaisella yhdisteellä, jossa R' ja R'' tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on sopiva lähtevä ryhmä, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, jossa vähintään toinen symboleista R' ja R'' itsenäisesti on C_{1-4}-alkyyli, ja mahdollisesti saatetaan näin muodostunut yhdiste reagoimaan vähintään yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa.

7. Menetelmä lääkeaineen valmistamiseksi käytettäväksi hoidettaessa sairauksia, jotka riippuvat N-tyyppisten ja/tai L-tyyppisten kalsiumkanavien salpaamisesta, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



jossa
R' ja R'' ovat itsenäisesti vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä C_{2-6}-alkyleeniketjun;
R^4, R^5, R^6 ja R^7 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai syaani;
R^{11} on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, hydroksi tai OR^I, jossa R^I on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli;
R^{12}, R^{13} ja R^{14} ovat itsenäisesti vety, halogeeni, trifluorimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, OR^{16}, jossa R^{16} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, pyrrolidyyli, piperidyyli, tai fenyyli, joka voi olla substituoitu kerran tai useita kertoja, jolloin substituentteina voivat olla halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, nitro, karboksyyli, amino tai OR^{II}, jossa R^{II} on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4}-alkyyli; R^{15} on vety tai muodostaa yhdessä R^{14}:n kanssa ylimääräisen bentseenirenkaan; saatetaan reagoimaan vähintään yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa.

Hak.n:o 922905

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

Käännä Vänd

1) EP-A-111993 (ELI LILLY; vaat.) ja

4) EP-A-477819 (NEUROSEARCH; vaat.)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2) Chemical Abstracts, vol. 115 (1991), 8806€, JP-A-331264

3) Chemical Abstracts, vol. 111 (1989), 78007n, JP-A-64000774

TVK

Allekirjoitus