



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85583

C (48) Patentti jätetty
Patent deposited 11 05 1990

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

C 07C 323/41, C 07D 317/58

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	873009
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.07.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	07.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	09.01.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
08.07.86 FR 8609887 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Synthelabo, 58, rue de la Glaciere, 75621 Paris Cedex 13, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Beeley, Nigel, 19, rue Cassiolee, 77380 Combs la Ville, France, (FR)

2. Cremer, Gerard, 35, rue de Sables, 91420 Morangis, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

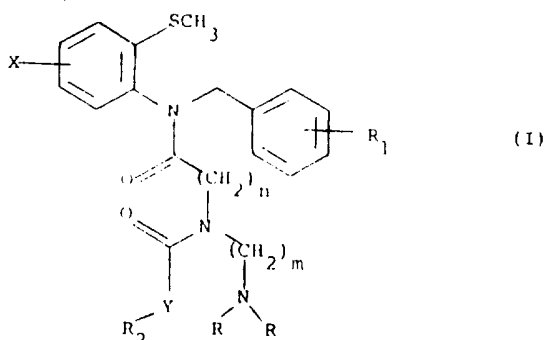
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten (2-dimetyyliaminoetyyli)
/2-/(2-metyylitiofenyyli)-(fenyylimetyyli)/amino-2-oksoetyyli/karbamaattien tai
-karbamidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara (2-dimetylaminoetyl)
/2-/(2-metyltiofenyl)-(fenylmetyl)/amino-2-oxoetyl/karbanater eller -karbamider

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee (2-dimetyyliaminoetyyli)-/2-/(2-tiometyylifenyli)-
(fenyylimetyyli)/amino-2-oksoetyyli/karbamaattien tai -karbamidien
valmistusta, joiden yleinen kaava on



jossa X on vetyatomi tai halogeeniatomi tai tiometyyliryhmä,

Y on happiatomi tai NH-ryhmä,

R on C₁₋₄-alkyyli-ryhmä,

R₁ on vetyatomi, yksi tai kaksi halogeeniatomia tai trifluorime-
tyyliryhmää, metyyli-ryhmä, metoksi-ryhmä, syanoryhmä, nitro-ryhmä,
metoksikarbonyyli-ryhmä, metyleenidioksi-ryhmä, joka on sitoutunut
kahteen vierekkäiseen hiiliatomiin niitä sisältävässä bentseeni-
renkaassa tai kondensoitu bentsoryhmä, joka muodostaa niitä sisäl-
tävän bentseenirenkaan kanssa α-naftyyli- tai β-naftyyli-ryhmän,

R₂ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁₋₈-alkyyli- tai -alkenyli-
ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomeilla tai
metoksi-ryhmällä, syklopropyylimetyyli-ryhmä tai fenyli-ryhmä, joka
on substituoitu mahdollisesti yhdellä tai kahdella halogeeniatomil-
la tai metyyli-ryhmällä,

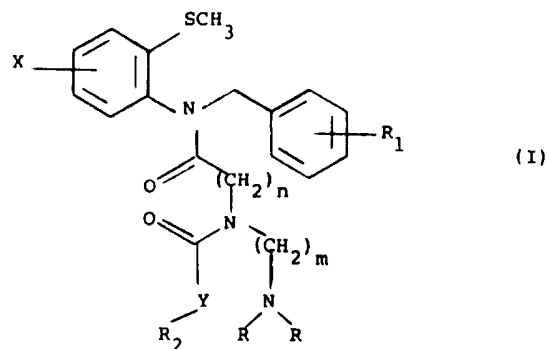
85583

n on luku 1 tai 2 ja

m on luku 2 tai 3.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia.

Uppfinningen avser framställningen av α -dimetylaminoetyl- α -(2-tiometylfenyl)-(fenylmetyl)-amino-2-oxoetylkarbamater eller -karbamider med den allmänna formeln (I),



vari X är en väteatom eller en halogenatom eller en tiometylgrupp,

Y är en syreatom eller en NH-grupp,

R är en C₁₋₄-alkylgrupp,

R₁ är en väteatom, en eller två halogenatomer eller trifluormetylgrupper, en metylgrupp, en metoxigrupp, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en metoxikarbonylgrupp, en metylendioxigrupp, som är bunden vid två angränsande kolatomer i en desamma uppbärande bensenring, eller en kondenserad bensogrupp, vilken med en desamma innehållande bensenring bildar en α -naftyl- eller β -naftylgrupp,

R₂ är en rakkedjad eller förgrenad C₁₋₈-alkyl- eller alkylengrupp, vilken eventuellt är substituerad med halogenatomer eller med en metoxigrupp, en cyklopropylmetylgrupp eller en fenylgrupp som eventuellt substituerats med en eller två halogenatomer eller metylgrupper,

n är talet 1 eller 2, och

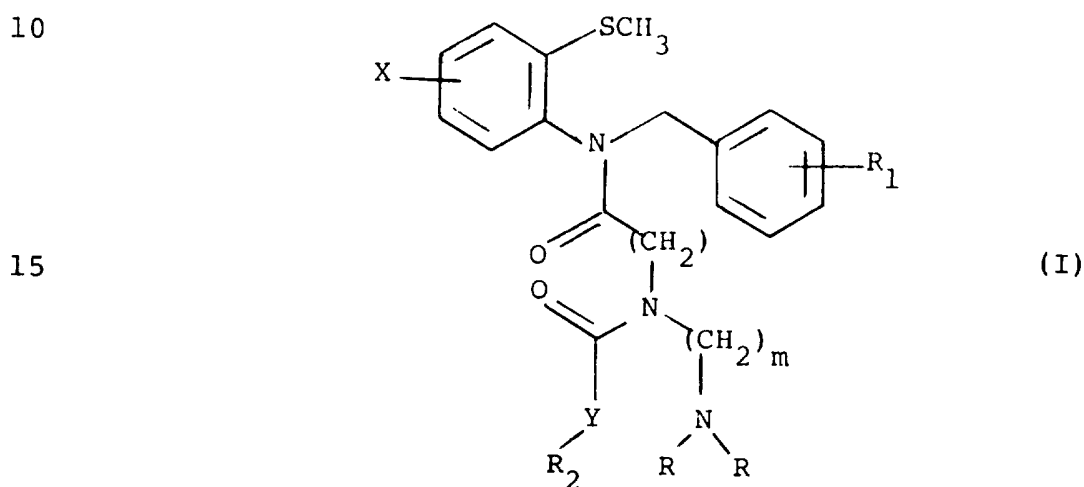
m är talet 2 eller 3.

Föreningarna med formeln I är terapeutiskt användbara.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten (2-dimetyyliaminoetyyli) [2-[2-metyyllitiofenyyli)-(fenyylimetyyli)]amino-2-oksoetyyli]karbamaattien tai -karbamidien valmistamiseksi

5 Tämän keksinnön kohteena on (2-dimetyyliaminoetyyli)-[2-[2-tiometyyllifenyyli)-(fenyylimetyyli)]amino-2-oksoetyyli]karbamaattien tai -karbamidien valmistus.

Yhdisteiden yleinen kaava on (I)



jossa

X on vetyatomi, halogeeniatomi tai metyyllitior ryhmä,

Y on happiatomi tai NH-ryhmä,

R on C₁₋₄-alkyyli-ryhmä,

25 R₁ on vetyatomi, yksi tai kaksi halogeeniatomia tai trifluorimetyyli-ryhmä, metyyli-ryhmä, metoksiryhmä, syano-ryhmä, nitro-ryhmä, metoksikarbonyyli-ryhmä, metyleenidioksi-ryhmä, joka on sitoutunut kahteen vierekkäiseen hiili-atomiin niitä sisältävässä bentseenirenkaassa, tai kondensoitu bentsoryhmä, joka muodostaa niitä sisältävän bentseenirenkaan kanssa α-naftyyli- tai β-naftyyli-ryhmän,

30 R₂ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁₋₈-alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomeilla tai metoksiryhmällä, syklopropyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu mahdollisesti yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla tai metyyli-ryhmällä,

n on luku 1 tai 2 ja

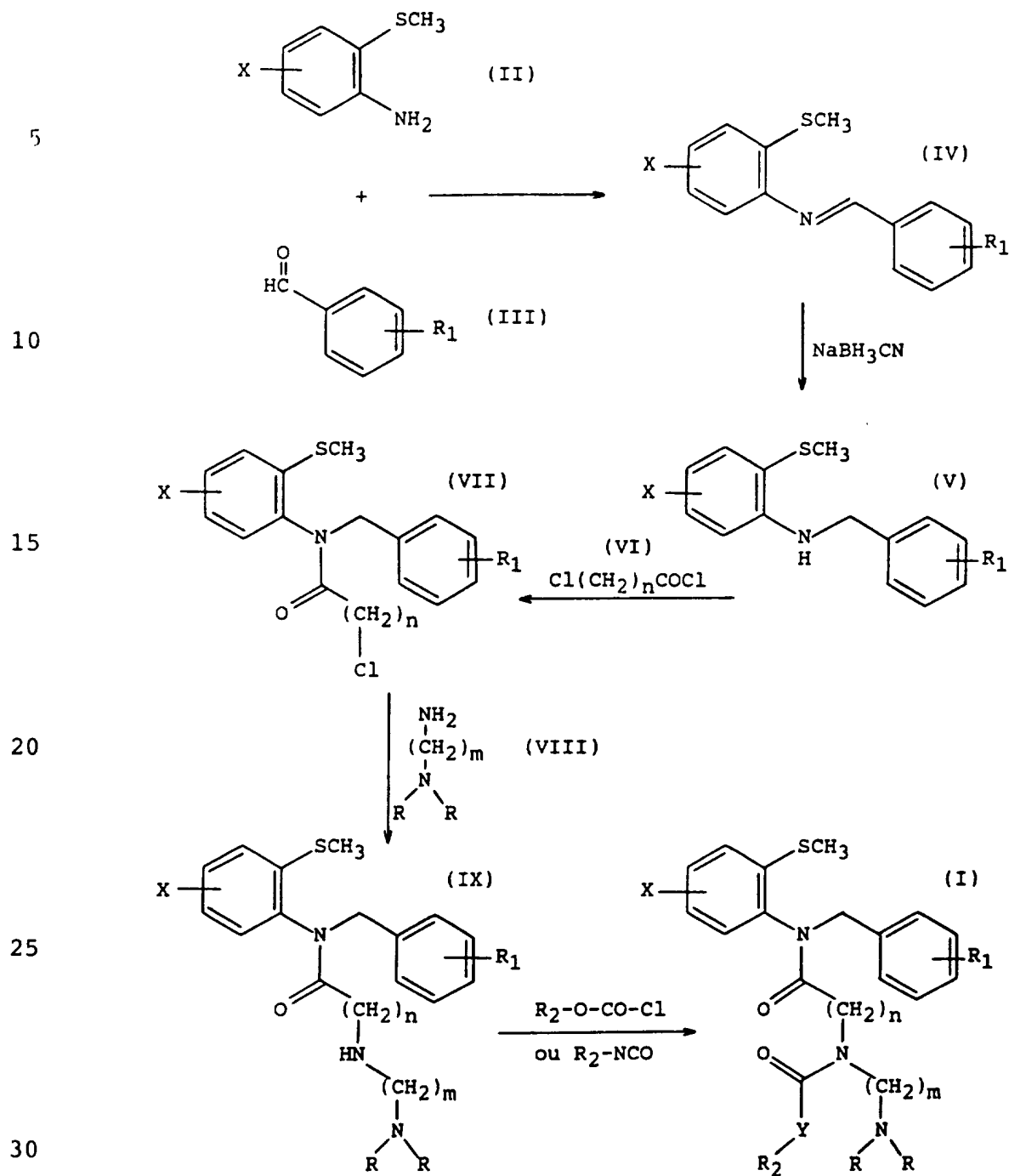
m on luku 2 tai 3.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla vapaina emäksinä tai farmakologisesti hyväksyttyjen happojen ad-
5 ditiosuoloina.

Parhaita yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa n ja m tarkoittavat kukin lukua 2 ja Y on happiatomi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
10 esimerkiksi alla kuvatun kaavion mukaisella menetelmällä.

Ensin kaavan (II) mukainen 2-tiometyylibentseeni-amiini (jossa X on sama kuin edellä) kondensoidaan kaavan III mukaisen bentsaldehydin kanssa (jossa R_1 on sama kuin edellä) liuottimessa pystyjähdyttäjän alla, kuten bentseenissä ja paratolueenisulfonihapon läsnä ollessa, sitten suoritetaan näin saadun kaavan IV mukaisen imiinin hydrolyysi, esimerkiksi natriumsyanoborohydridin avulla liuottimessa, kuten metanolissa huoneen lämpötilassa. Sitten näin saatu kaavan (V) mukainen amiini saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen happokloridin kanssa (jossa n on sama kuin edellä) liuottimessa, kuten etyylietterissä huoneen lämpötilassa ja emäksen, kuten kaliumkarbonaatin läsnä ollessa, sitten näin saatu kaavan (VII) mukainen kloridi saatetaan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen diamiinin
25 kanssa (jossa R ja m ovat samat kuin edellä) liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa ja kaliumjodidin läsnä ollessa ja lopuksi näin saatu kaavan (IX) mukainen yhdiste, kun $Y=O$ saatetaan reagoimaan kaavan $R_2-O-CO-Cl$ mukaisen kloroformiaatin kanssa (jossa R_2
30 on sama kuin edellä) liuottimessa, kuten etyylietterissä huoneen lämpötilassa ja vahvan emäksen, kuten natriumhydroksidin läsnä ollessa tai kun $Y=NH$, kaavan R_2-NCO mukaisen isosyanaatin kanssa (jossa R_2 on sama kuin edellä) liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa huoneen lämpötilassa.
35

Kaavio

Jäljempänä oleva esimerkki valaisee yksityiskoh-
taisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistustapaa.

Sitä seuraava taulukko kuvaa joidenkin muiden yh-
35 disteiden rakennetta ja fysikaalisia ominaisuuksia. Mikro-

analyysit ja IR- sekä NMR-spektrit ovat varmistaneet näin kuvattujen yhdisteiden rakenteet.

Esimerkki

- 5 2-metyylipropyyli (2-dimetyyliaminoetyyli) /2-
[(2-metyylitiofenyyli) [(3-trifluorimetyyllifenyy-
li)metyyli]amino]-2-oksoetyyli/karbamaatti
1. 2-tiometyyli-N-[(3-trifluorimetyyllifenyyli)me-
tyleenilbentseeniamiini

Pystyjäähdyttäjän alla kuumennetaan seosta, jossa
10 on 25 g (0,174 mol) 2-tiometyyllibentseeniamiinia ja
25,06 ml (0,174 mol) 3-trifluorimetyyllibentsaldehydiä
250 ml:ssa bentseeniä 0,3 g:n paratolueenisulfonihapon
läsnä ollessa yhden tunnin ajan ja poistamalla muodostu-
nut vesi Dean-Starkin laitteen avulla.

15 Bentseeni haihdutetaan ja öljymäistä jäännöstä käy-
tetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

2. 2-metyylitio-N-[(3-trifluorimetyyllifenyyli)me-
tyyli]bentseeniamiini

Edellisessä vaiheessa saatu jäännös liuotetaan
20 300 ml:aan metanolia ja koko ajan sekoittaen lisätään vä-
hitellen 13,15 g natriumsyanoborohydridiä. Kun reaktio on
päättynyt, pH säädetään kuuteen etikkahapolla, sitten liuo-
tin haihdutetaan.

Jäännös liuotetaan eetteriin ja natriumbikarbo-
25 naattiin, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haih-
dutetaan. Jäännös tislataan 135°C:ssa noin 13 Pa:n pai-
neessa. Saadaan talteen 35,7 g amiinia.

3. 2-kloori-N-(2-metyylitiofenyyli)-N-[(3-trifluo-
rifenyli)metyyli]asetamidi

30 Huoneen lämpötilassa sekoitetaan viiden tunnin
ajan seosta, jossa on 10 g (0,0337 mol) edellä valmistet-
tua amiinia, 5,35 ml (0,067 mol) klooriasetyylikloridia
ja 40 g kaliumkarbonaattia 250 ml:ssa eetteriä.

Epäorgaaniset yhdisteet erotetaan suodattamalla,
35 suodos pestään natriumbikarbonaatilla, sitten vedellä,
orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan.

Jäljelle jää 12,57 g jäännöstä, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

4. 2-/ (2-dimetyyliamino) etyyli/ amino-N- / (2-metyyli-
tiofenyyli) -N- / (3-trifluorimetyylifenyyli) metyy-
5 li/asetamidi

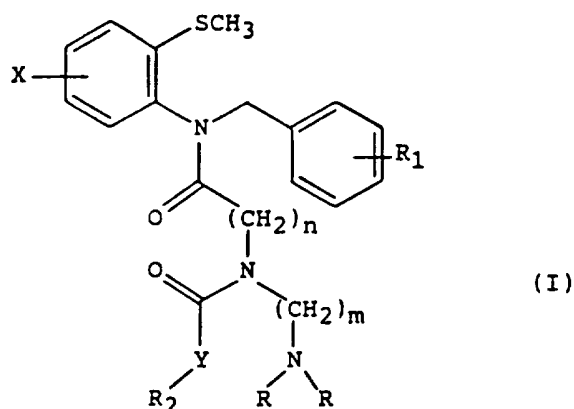
Edellisessä vaiheessa saatu jäännös liuotetaan 150 ml:aan dimetyyliformamia, lisätään 11,07 ml (0,1 mol) N,N-dimetyyli-1,2-etyleenidiamiinia ja spaattelinkärellinen kaliumjodidia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön, sitten liuotin haihdutetaan, jäännös
10 liuotetaan natriumbikarbonaattiin ja eetteriin, eetterifaasi kuivataan ja haihdutetaan. Jäljelle jää 12,5 g raakatuotetta, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

- 15 2-metyylipropyyli (2-dimetyyliaminoetyyli) {2-
[(2-metyylitiofenyyli) [(3-trifluorimetyylifenyyli) metyyli] amino}-2-oksoetyyli/karbamaatti

Liuotetaan 3 g (0,007 mol) edellisessä vaiheessa valmistettua yhdistettä 50 ml:aan eetteriä, lisätään
20 25 ml vettä, sitten lisätään pH:ta tarkkailemalla natriumhydroksidia, kunnes pH on 12,5 - 13.

Sitten lisätään tipoittain 1,8 ml (0,014 mol) isobutylikloroformiaattia pitämällä pH vakiona lisäämällä natriumhydroksidia. Sekoitusta jatketaan huoneen lämpötilassa 10 minuutin ajan, sitten orgaaninen faasi erotetaan,
25 kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä eluoimalla metanolin ja eetterin seoksella 99/1. Lopuksi saadaan 2 g puhdasta emästä. Oksalaatti valmistetaan liuottamalla emäs ja stökiometri-
30 sessä suhteessa happoa mahdollisimman pieneen määrään etanolia ja erottamalla suola, joka kiteytyy. Sulamispiste 133°C.

Taulukko



N°	X	R ₁	Y	R ₂	R	n	m	Suola emäs	Sp. (°C)
15	1 H	H	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	134
	2 H	2-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	137,5
	3 H	3-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	126
	4 H	4-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	142,5
	5 H	2,6-Cl ₂	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	159
	6 H	4-CH ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	140
20	7 H	2-CN	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	155,5
	8 H	4-CN	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	141,5
	9 H	2-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1	2	46	141-143
	10 H	2-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	135-136
	11 H	3-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1	2	46	145
	12 H	3-CF ₃	O	CH ₂ Cl ₃	CH ₃	1	2	46	122-123
25	13 H	3-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08 46	134-135 133
	14 H	3-CF ₃	O	tC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	167-169
	15 H	3-CF ₃	O	iC ₅ H ₁₁	CH ₃	1	2	46	116-118
	16 H	3-CF ₃	O	CH ₂ -tC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	145-146
	17 H	3-CF ₃	O	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	1	2	46	137-138
30	18 H	3-CF ₃	O	CH(CH ₃)-iC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	134-135
	19 H	3-CF ₃	O	CH ₂ -sC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	118-119

Taulukko (jatkoa)

	N°	X	R ₁	Y	R ₂	R	n	m	Suola emäs	Sp. (°C)
5	20	H	3-CF ₃	O	CH ₂ -cC ₃ H ₅	CH ₃	1	2	46	125-126
	21	H	3-OCH ₂ O-4	O	CH ₃	CH ₃	1	2	46	138
	22	H	3-OCH ₂ O-4	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	10	140-143
	23	H	α-C ₁₀ H ₇	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	153
	24	H	β-C ₁₀ H ₇	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	153
10	25	H	3-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	nC ₃ H ₇	1	2	46	78-79
	26	H	3-OCH ₂ O-4	O	CH ₃	nC ₃ H ₇	1	2	46	116-118
	27	H	3-CF ₃	O	CH ₃	nC ₃ H ₇	1	2	46	80-82
	28	H	3-OCH ₂ O-4	O	iC ₄ H ₉	nC ₃ H ₇	1	2	46	122-124
	29	H	3-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	2	2	00	
15	30	H	3-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	3	00	
	31	H	3,4-Cl ₂	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	137,5
	32	H	2-OCH ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	128-130
	33	H	3-CF ₃ 4-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	116
	34	H	3-CF ₃ 6-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	123-125
20	35	H	3-CF ₃ 4-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	126-127
	36	H	2-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	134-135
	37	H	4-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	154-155
	38	H	2,5-Cl ₂	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	156
	39	H	2-Cl 6-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	148
25	40	H	2-NO ₂	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	149
	41	H	2-CH ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	123
	42	H	4-CO ₂ CH ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	156-157
	43	H	4-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	08	134-136
	44	H	3-CF ₃	O	CH(iC ₃ H ₇) ₂	CH ₃	1	2	46	133-134
30	45	H	3-CF ₃	O	CH(iC ₃ H ₇)(C ₂ H ₅)	CH ₃	1	2	46	129-130
	46	H	3-CF ₃	O	CH(iC ₄ H ₉)(CH ₃)	CH ₃	1	2	46	117-118
	47	H	4-CF ₃	O	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₃	1	2	10	122,5-124
	48	H	3-CF ₃	O	iC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	134
	49	H	3-CF ₃	O	CH ₂ C(CH ₃):CH ₂	CH ₃	1	2	46	128,5
30	50	H	3-CF ₃	O	CH ₂ CH:CH ₂	CH ₃	1	2	46	143
	51	H	4-CF ₃	O	iC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	142,5-143,5
	52	H	4-CF ₃	O	CH ₂ C(CH ₃):CH ₂	CH ₃	1	2	46	142
	53	H	4-CF ₃	O	CH ₂ CH ₂ -iC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	amorfinen

Taulukko (jatkoa)

	N°	X	R ₁	Y	R ₂	R	n	m	Suola- emäs	Sp. (°C=
5	54	H	2-OCH ₃	O	CH ₃	CH ₃	1	2	46	96-97
	55	H	4-CF ₃	O	tC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	147-147,5
	56	H	4-CF ₃	O	CH ₂ -cC ₃ H ₅	CH ₃	1	2	46	137,5-139,5
	57	H	4-CF ₃	O	CH(iC ₃ H ₇)(CH ₃)	CH ₃	1	2	46	142-143
	58	H	3-CF ₃	O	CH(C ₂ H ₅)(C ₅ H ₁₁)	CH ₃	1	2	00	
	59	H	3-CF ₃	O	CH(CH ₃)(C ₄ H ₉)	CH ₃	1	2	00	
10	60	H	3-CF ₃	O	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	1	2	46	126,5
	61	H	3-CF ₃	O	CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	CH ₃	1	2	46	144,5
	62	H	3-CF ₃	O	CH(C ₃ H ₇)(iC ₃ H ₇)	CH ₃	1	2	46	131,5
	63	H	3-CF ₃	O	nC ₈ H ₁₇	CH ₃	1	2	00	
	64	3-Cl	4-Cl	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	86,5
	65	4-Cl	4-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	amorfinen
15	66	3-Cl	4-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	120-121
	67	3-Cl	2-F	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	131-132
	68	5-Cl	4-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	144-145
	69	6-SCH ₃	4-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	152
	70	4-Cl	3-CF ₃	O	iC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	120
	71	H	3-CF ₃	NH	nC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	118-119
20	72	H	3-CF ₃	NH	iC ₃ H ₇	CH ₃	1	2	46	138-139
	73	H	3-CF ₃	NH	nC ₄ H ₉	CH ₃	1	2	46	126 (haj.)
	74	H	3-CF ₃	NH	C ₆ H ₅	CH ₃	1	2	46	132-133
	75	H	3-CF ₃	NH	C ₆ H ₄ -F(2)	CH ₃	1	2	00	126-127
									08	160 (haj.)
									46	162-163
25	76	H	3-CF ₃	NH	C ₆ H ₄ -F(2)	CH ₃	1	3	46	146
	77	H	3-CF ₃	NH	C ₆ H ₄ -F(2)	CH ₃	2	2	46	168
	78	H	4-CF ₃	NH	C ₆ H ₃ -CH ₃ (2)-F(5)	CH ₃	1	2	46	143-144
	79	H	4-CF ₃	NH	C ₆ H ₃ -CH ₃ (2)-Cl(6)	CH ₃	1	2	46	143
	80	H	4-CF ₃	NH	C ₆ H ₃ -F ₂ (2,6)	CH ₃	1	2	46	171,5-172
	81	H	4-CF ₃	NH	C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,6)	CH ₃	1	2	46	159-160
30	82	H	4-CF ₃	NH	C ₆ H ₄ -F(2)	CH ₃	1	2	08	162

Taulukon teksti

Sarake "R₁": α-C₁₀H₇ ja β-C₁₀H₇ tarkoittavat vastaavasti
 35 α-naftyyliä ja β-naftyyliä, jotka ovat muodostuneet R₁:stä
 ja niitä sisältävästä bentseenirenkaasta.

Sarake "R₂": nC₃H₇, iC₃H₇, cC₃H₅, nC₄H₉, iC₄H₉, tC₄H₉, sC₄H₉, iC₅H₁₁ ja nC₈H₁₇ tarkoittavat vastaavia n-propyyli-, isopropyyli-, syklopropyyli-, n-butylyli-, isobutylyli-, tert-butylyli-, sek-butylyli-isopentylyli ja
 5 n-oktyyliryhmiä. C₅H₅, C₆H₄-Z(p) ja C₆H₃-Z(p)-W(q) tarkoittavat fenyyliiryhmiä tai mono- tai disubstituoituja fenyyliiryhmiä, jotka on substituoitu Z:lla ja/tai W:llä vastaavista asemista p ja q.

Sarake "suola/emäs": 00, 08, 10 ja 46 tarkoittavat vastaavasti vapaata emästä, fumaraattia, hydrokloridia ja oksalaattia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tehty farmakologisia kokeita, jotka osoittavat niiden vaikutuksen kaliumin antagonisteina. Käytetyt koeolosuhteet ovat muun-
 15 nelma Godfraindin ja Kaban kuvaamasta menetelmästä /Blockade or reversal of the contraction induced by calcium and adrenaline in depolarized arterial smooth muscle, Br. J. Pharmac., (1959; 36, 549 - 560/.

Kokeet suoritettiin kanin rinta-aortan haaroilla.
 20 Eläimet, "Fauves de Bourgogne", joiden paino oli noin 1,5 kg, tapettiin vääntämällä niskat sijoiltaan ja vuo-
 dattamalla veri kuiviin. Rinta-aortta poistettiin nopeasti ja pantiin Krebsin liuokseen, joka oli ilmastettu hapella ja hiilidioksidilla (95 % O₂ + 5 % CO₂).

25 Pituudeltaan noin 1 cm:n kokoiset aortan pätkät preparoitiin ja pantiin 20 ml:n vetoiseen elinkyvettiin, joka sisälsi hiilidioksidilla ja hapella ilmastettua Krebsin liuosta, jonka pH oli 7,4 ja lämpötila 37°C. Näiden sisälle pantiin kaksi "U":n muotoista metallikoukkua
 30 aortanpätjän pituussuuntaan. Toinen metallikoukuista kiinnitettiin kyvetin pohjaan ja toinen isometristä supistusta mittaavaan laitteeseen (Grass FT03), jonka avulla jatkuvan esivahvistimen välityksellä voidaan rekisteröidä aortanpätkien supistukset piirtävälle oskillografille
 35 (Grass 79B). Tällä menetelmällä spiraalin muotoisiin tai renkaan muotoisiin preparaatteihin verrattuna on se etu,

että niiden avulla säilytetään paremmin verisuonten rakenteellinen eheys ja rekisteröidään vain ne säteittäiset supistukset, jotka ovat mielenkiintoisia niiden funktionaaliselta kannalta (valtimopaineen säätely). Preparaateille annetaan 4 g:n suuruinen alkujännite.

Kuhunkin eri Krebsin liuokseen lisätään fenoksibentsamiinia ($1 \mu\text{M}$) ja propranololia ($1 \mu\text{M}$) estämään verisuonten α - ja β -adrenergisten reseptorien aktivoitumiseen liittyvät supistukset.

10 Krebsin liuoksessa tapahtuvan tunnin stabiloitumisen jälkeen aortoille annettu jännite lasketaan 2 g:aan, sitten 30 minuutin odotusajan jälkeen preparaatteja inkuboidaan kymmenisen minuuttia hiilidioksidipitoisessa Krebsin liuoksessa ilman kalsiumia EDTA:n ($200 \mu\text{M}$) ja
15 propranololin ($1 \mu\text{M}$) läsnä ollessa. Tämä liuos vaihdetaan sitten depolarisoivaan Krebsin liuokseen (paljon kalsiumia sisältävään) ilman kalsiumia, mutta propranololia sisältäen ($1 \mu\text{M}$). Viiden minuutin kuluttua tähän liuokseen lisätään kerralla 1 mM kalsiumkonsentraatio ja annetaan
20 stabiloitua 30 minuutin ajan, jolloin preparaattit saavuttavat stabiilin supistuksen.

Sitten tutkittavia yhdisteitä annetaan joka 30. minuutti (aika, joka yleensä tarvitaan saavuttamaan tasanne), kunnes 1 mM kalsiumin aiheuttama supistus on hävinnyt
25 tai kunnes tutkittavaa yhdistettä on $30 \mu\text{M}$ konsentraatio. Kokeen lopuksi annetaan supramaksimaalinen konsentraatio papaveriiniä ($300 \mu\text{M}$) kunkin preparaatin suurimman mahdollisen supistuksen laukeamisen määrittämiseksi. Kullakin
30 preparaatilla saadaan alkusupistukselle (1 mM kalsiumin lisäyksen jälkeen) ja vasodilatoivien yhdisteiden eri kumulatiivisten konsentraatioiden jälkeen saavutetulle supistukselle absoluuttiset arvot (grammoina) erotuksena minimisupistuksesta, joka havaitaan 30 minuutin kuluttua
35 lopuksi annetusta $300 \mu\text{M}$ papaveriinilisäyksestä. Kullekin yhdisteen konsentraatiolle ja kullekin preparaatille lasketaan supistuksen prosentuaalinen väheneminen 1 mM

kalsiumin aiheuttamaan supistukseen verrattuna ja lasketaan yksittäisten prosenttien keskiarvo $\bar{X} \pm \text{S.E.M.}$ Saadut keskiarvot (jaettu keskiarvon keskivirheen käänteisluvulla) analysoidaan sigmoidisen käyrän matemaattisen mallin avulla ja lasketaan se molaarinen konsentraatio, joka aiheuttaa 50-%:isen supistuksen vähenemisen kalsiumin aiheuttamasta supistuksesta (ED_{50}).

Keksinnön yhdisteille EC_{50} -arvot ovat 0,6 - 30 μM .

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa kaikkia sairauksia, joissa kalsiumin antagonisteja voidaan käyttää, kuten angina pectoriksessa, rytmihäiriöissä, korkeassa verenpaineessa, sydänlihassairauksissa, suojaamaan sydänlihasta infarktiriskin omaavilla potilailla tai infarktin läpikäyneillä potilailla, sydändänpysähdyksissä, aivoverisuonten vammoissa, manioissa, migreenissä.

Muut kokeet ovat paljastaneet, että keksinnön mukaiset yhdisteet estävät myös trombosyyttien aggregoitumista ja niitä voidaan käyttää siten hoidettaessa sairauksia, joissa trombosyyttien aggregoitumista tapahtuu.

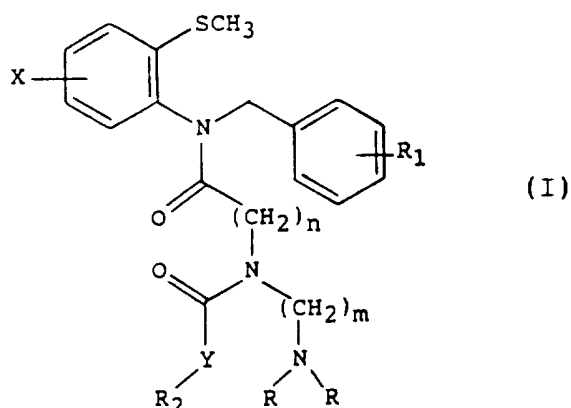
Lopuksi kokeet, joissa eläimille on aiheutettu stressiä, osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mahahaavaa tai pohjukaissuolihaavaa ehkäisevä vaikutus.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla kaikissa suun kautta tai parenteraaliseen annostukseen soveltuvisissa muodoissa, esimerkiksi tabletteina, kapseleina, gelatiinikapseleina, juotavina tai injektoitavina liuoksina.

Päivittäinen annos voi olla 30 - 600 mg suun kautta ja 0,06 - 180 mg parenteraalisesti.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien kaavan (I) mukaisten terapeutti-
sesti käyttökelpoisten (2-dimetyyliaminoetyyli)[2-[(2-
5 tiometyyllifenyyl)-(fenyyylimetyyli)]amino-2-oksoetyyli]-
karbamaattien tai -karbamidien ja niiden farmakologisesti
hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa

X esittää vetyatomia tai halogeeniatomia tai metyyli-
ryhmää,

Y esittää happiatomia tai NH-ryhmää,

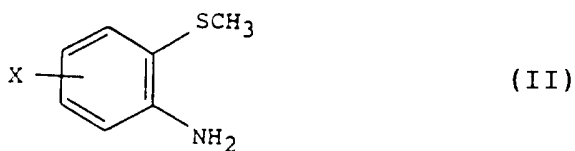
R on C₁₋₄-alkyyli-ryhmä,

R₁ esittää vetyatomia, yhtä tai kahta halogeeniatomia tai
trifluorimetyyli-ryhmää, metyyli-ryhmää, metoksiryhmää,
syanoryhmää, nitro-ryhmää, metoksikarbonyyli-ryhmää, mety-
leenidioksiryhmää, joka on sitoutunut kahteen vierekkäi-
seen hiiliatomiin niitä sisältävässä bentseenirenkaassa,
tai kondensoitua bentsoryhmää, joka muodostaa niitä si-
sältävän bentseenirenkaan kanssa α-naftyyli- tai β-naf-
tyyli-ryhmän,

R₂ esittää suoraketjuista tai haaroittunutta C₁₋₈-alkyyli-
tai -alkenyli-ryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu
halogeeniatomeilla tai metoksiryhmällä, tai syklopropyy-
limetyyli-ryhmää tai fenyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti
substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla tai
metyyli-ryhmällä,

n esittää lukua 1 tai 2 ja
 m esittää lukua 2 tai 3,
 t u n n e t t u siitä, että ensin kondensoidaan kaavan
 (II) mukainen 2-metyylitiobentseeniamiini

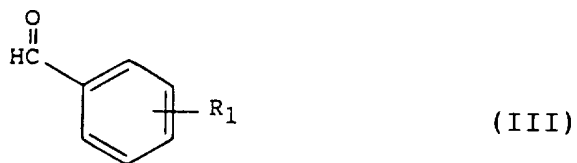
5



10

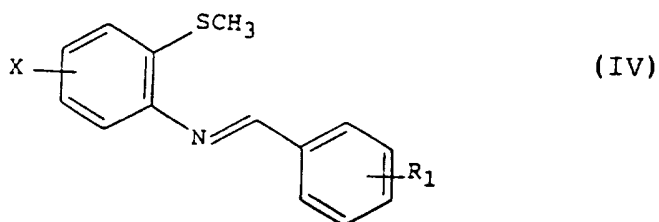
(jossa X on sama kuin edellä), kaavan (III) mukaisen
 bentsaldehydin kanssa

15



(jossa R₁ on sama kuin edellä), sitten hydrataan näin
 saatu kaavan (IV) mukainen imiini,

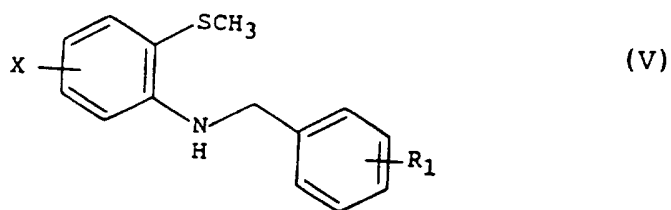
20



25

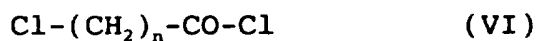
sitten näin saatu kaavan (V) mukainen amiini

30



35

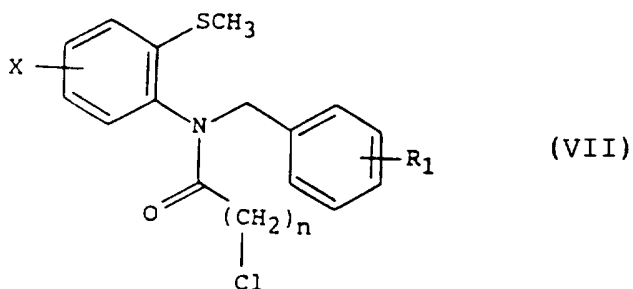
saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen happokloridin kanssa



5

(jossa n on sama kuin edellä), sitten näin saatu kaavan (VII) mukainen kloridi

10



15

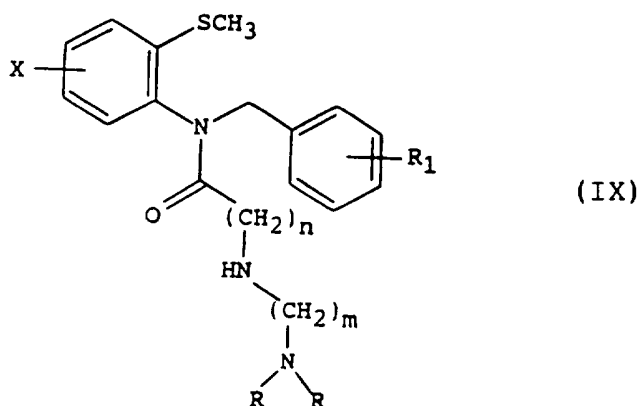
saatetaan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen diamiinin kanssa

20



(jossa R ja m ovat samat kuin edellä) ja lopuksi näin saatu kaava (IX) mukainen yhdiste

25



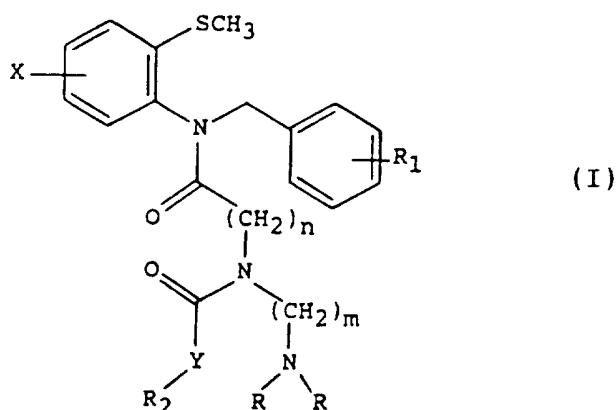
30

saatetaan reagoimaan kaavan $\text{R}_2\text{-O-CO-Cl}$ mukaisen kloroformiaatin tai kaavan R_2NCO mukaisen isosyanaatin kanssa (joissa R_2 on sama kuin edellä).

35

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara (2-dimetylaminoetyl)[2-[(2-metyltiofenyl)-(fenylmetyl)]amino-2-oxoetyl]karbamat eller -karbamider med formeln (I) och farmakologiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



där

X står för en väteatom eller en halogenatom eller en metyltiofengrupp,

Y står för en syreatom eller en NH-grupp,

R är en C₁₋₄-alkylgrupp,

R₁ står för en väteatom, en eller två halogenatomer eller en trifluormetylgrupp, en metylgrupp, en metoxigrupp, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en metoxikarbonylgrupp, en metylendioxigrupp, som bundits vid två närliggande kolatomer i bensenringen, som innehåller dem, eller en kondenserad bensogrupp, vilken med bensenringen, som innehåller dem, bildar en α-naftyl- eller β-naftylgrupp,

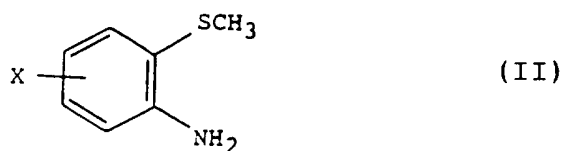
R₂ står för en rakkedjad eller förgrenad C₁₋₈-alkyl- eller alkenylgrupp, som eventuellt substituerats med halogenatomer eller med en metoxigrupp, eller en cyklopropylmetylgrupp eller en fenylgrupp, som eventuellt substituerats med en eller två halogenatomer eller metylgrupper,

n står för ett tal 1 eller 2 och

m står för ett tal 2 eller 3,

k ä n n e t e c k n a t därav, att först kondenseras en
2-metyltiobensenamin, som har formeln (II)

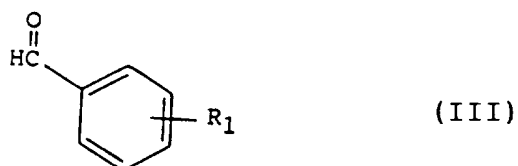
5



10

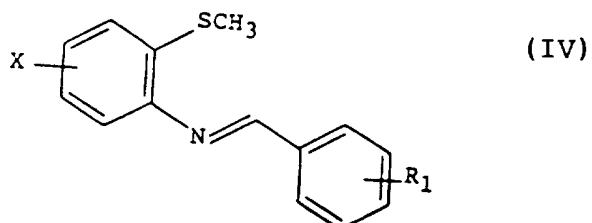
(där X är samma som ovan), med en bensaldehyd, som har
formeln (III)

15



(där R₁ är samma som ovan), sedan hydreras den så erhåll-
na iminen med formeln (IV),

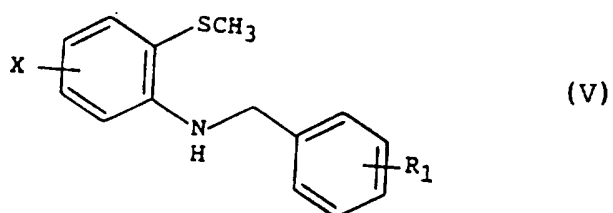
20



25

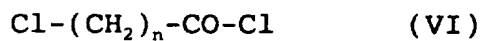
sedan omsätts den så erhållna aminen, som har formeln (V)

30

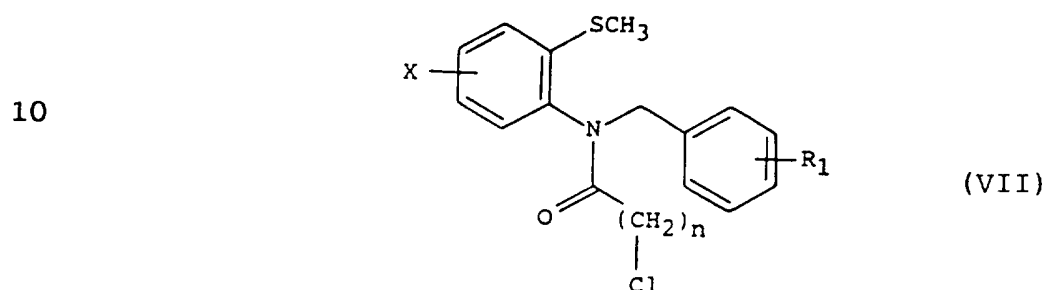


35

med en syraklorid, som har formeln (VI)

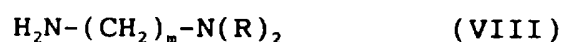


5 (där n är samma som ovan), sedan omsätts den så erhållna kloriden, som har formeln (VII)

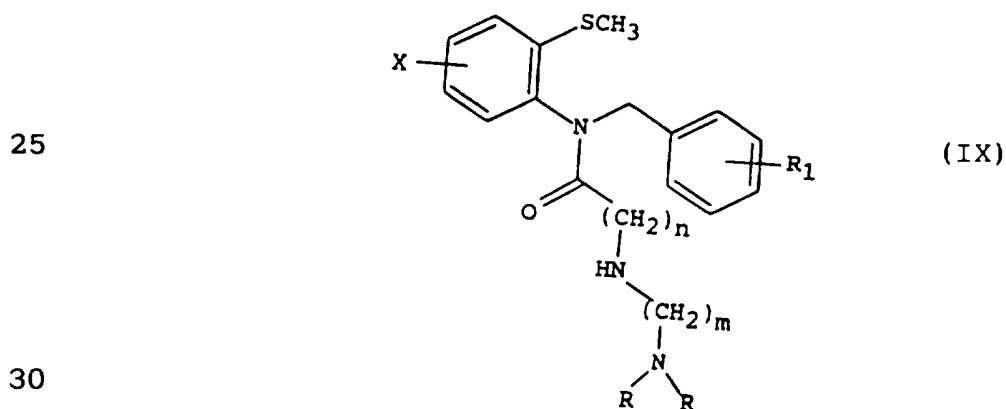


15

med en diamin, som har formeln (VIII)



20 (där R och m är samma som ovan), och till sist omsätts den så erhållna föreningen, som har formeln (IX)



med ett kloroformiat, som har formeln $\text{R}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$, eller med ett isocyanat, som har formeln R_2-NCO (där R_2 är samma som ovan).