

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 770377 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770377

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.02.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.02.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.08.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.02.1976 CH 1706/76 18.03.1976 CH 3403/76

17.11.1976 CH 14468/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Keller-Juslen, Camilla**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • **Kuhn, Max**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

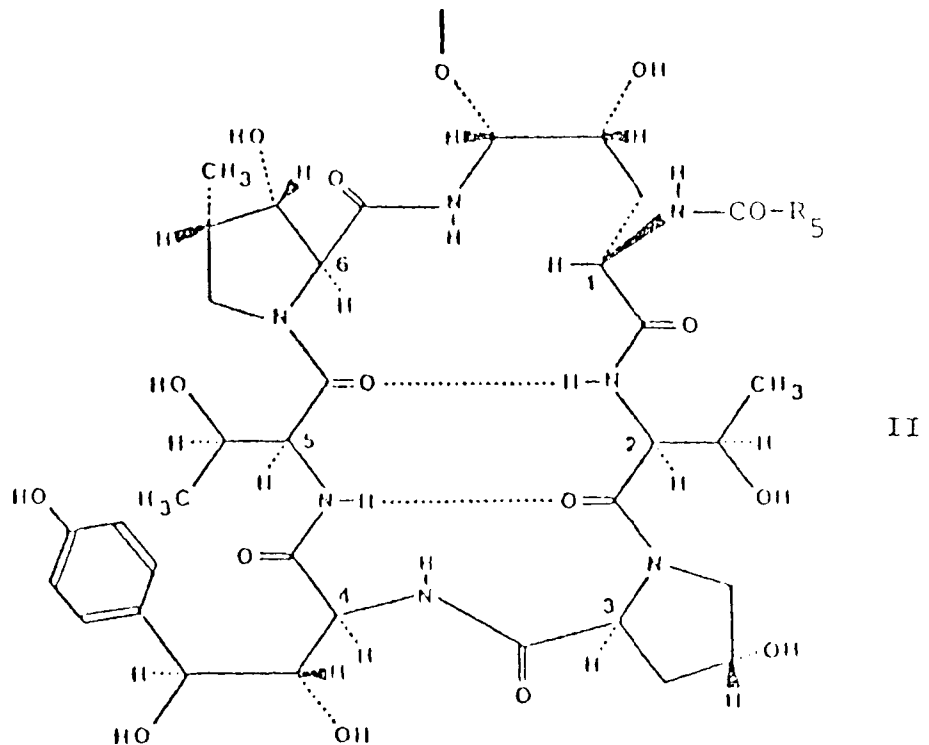
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Uudet orgaaniset yhdisteet, niiden valmistus ja käyttö**

**Nya organiska föreningar, deras framställning och användning**



disubstituoitu substituentit ovat samoja, 6) hydroksietyyli, 7) 3-6 hiiliatomia sisältävä alkoksietyyli tai 8) furyylimetyyli tai tetrahydrofuryylimetyyli ja  $R_2$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai  $R_1$  ja  $R_2$  ovat yhdessä ryhmä  $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_2-$ , jossa A on  $-CH_2-$ ,  $-O-$  tai  $-NR_4$ , jossa  $R_4$  on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja  $R_3$  on kaava ~~II~~ II



*mukaan*

~~oleva~~ tähte, jossa  $R_5$  on  $-(CH_2)_{16}-CH_3$ . Mieluiten m on luku 0 tai 1.

Mieluiten  $R_1$  on sykloalkyyli, alkyyli, jonka monosubstituenttina on sykloalkyyli, hydroksietyyli tai alkoksietyyli, ja erityisesti vety tai alkyyli. Mieluiten  $R_2$  on vety tai metyyli.

Mikäli  $R_1$  on alkyyli sisältää se sopivimmin 1-9 ja mieluiten 1-6 hiiliatomia. Alkyyli-ryhmä on sopivimmin haarautunut  $\alpha$ -asemassa tai on suoraketjuinen alkyyli-ryhmä.

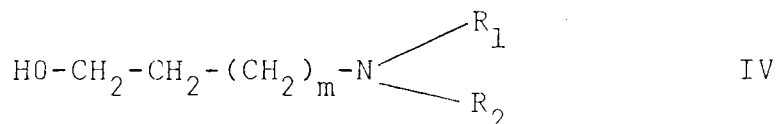
Tähteen  $R_1$  ja/tai  $R_2$  muissa alkyyliosissa on mieluiten 2 hiiliatomia ja erityisesti 1 hiiliatomia. Kukin sykloalkyylios sisältää mieluiten 3, 5 tai 6 hiiliatomia.

*Kaavan I mukaisia yhdistelmiä voidaan valmistaa:*  
~~Keksinnön mukaisesti päädytään kaavan I yhdisteisiin~~

a) kondensoimalla kaavan III ~~mukaan~~

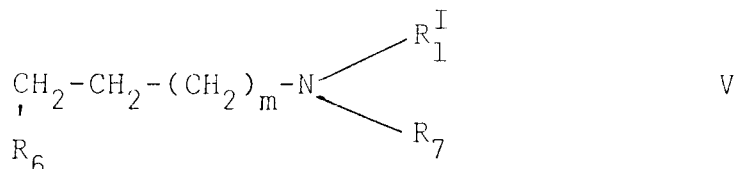


yhdiste, jossa  $R_3$  merkitsee kuten yllä, kaavan IV mukaisella



yhdisteellä, tai

b) pilkkomalla hydraamalla aminosuojaryhmä kaavan V mukaisella



yhdisteestä, jossa  $m$  merkitsee kuten yllä,  $R_1^{\text{I}}$  merkitsee kuten  $R_1$  yllä sillä edellytyksellä, että se ei ole halogeenilla mono- tai disubstituoitu fenyyli tai fenyylialkyyli,  $R_6$  merkitsee kuten yllä kaavan II tähdettä, jolloin  $R_5$  on  $-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$  tai  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$  ja  $R_7$  on hydrausolosuhteissa pilkkoutuva ryhmä, jolloin saadaan kaavan Ia mukainen

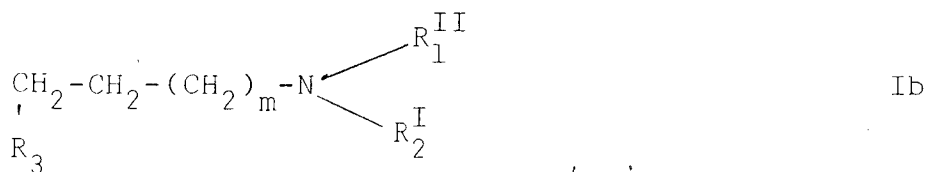


yhdiste, jossa  $m$ ,  $R_1^{\text{I}}$  ja  $R_3$  merkitsevät kuten yllä, tai

c) alkyloimalla pelkistävästi kaavan VI mukainen



yhdiste, jossa  $m$ ,  $R_1$  ja  $R_6$  merkitsevät kuten yllä, ja saadaan kaavan Ib mukainen



yhdiste, jossa  $m$  ja  $R_3$  merkitsevät kuten yllä ja  $R_1^{\text{II}}$  merkitsee kuten  $R_1$  yllä, jolloin se on muu kuin vety ja siinä on vähintään yhden vetysidoksen sisältävä  $\alpha$ -hiiliatomi, ja  $R_2^{\text{I}}$  on vety tai  $R_2^{\text{II}}$  merkitsee kuten  $R_1$  yllä ja  $R_2^{\text{I}}$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jolloin  $\alpha$ -hiiliatomissa on vähintään yksi vetysidos.

Menetelmä a) voidaan toteuttaa vahvassa orgaanisessa hapossa, esim. metaanisulfonihapossa tai p-tolueenisulfonihapossa tai mineraalihapossa, esim. kloorivetyhapossa. Mieluiten käytetään 8-20 moolia aminoalkoholia moolia kohti kaavan III yhdistettä. Mieluiten

käytetään aproottista, polaarista liuotinta, esim. dimetyyliformami-  
dia.

Menetelmä b) voidaan toteuttaa tunnettuun tapaan hydraamalla varovasti katalyyttin läsnäollessa. Sopiva katalyytti on palladiumhiili.  $R_7$  on sopivimmin bentsyylioksidikarbonyyliryhmä. Sopivimmin reaktio tapahtuu etanoli-etikkahapposeoksessa.

Menetelmä c) voidaan toteuttaa tunnettuun tapaan alkyloimalla pelkistävästi amiini ketonin tai aldehydin läsnäollessa.

Voidaan hydrata käyttäen katalyyttinä palladiumhiiltä tai platinaoksidia. Sopivimmin käytetään reagoimatonta liuotinta, esim. etanoli-etikkahappoa tai etanolia. Halogeenisubstituentin sisältäville yhdisteille käytetään sopivimmin natriumsyanoboorihydridia esim. metanolissa.

Voidaan olettaa, että käyttämällä sopivan ketonin tai aldehydin ylimäärää voidaan kaavan VI<sup>Y</sup> yhdiste, jossa  $R_1$  on vety, suoraan muuttaa kaavan Ib<sup>Y</sup> dialkyyljohdannaiseksi, jossa  $R_1^{II}$  ja  $R_2^I$  merkitsevät samaa. Tällä tavoin voidaan erityisen hyvin valmistaa dimetyyljohdannaisia.

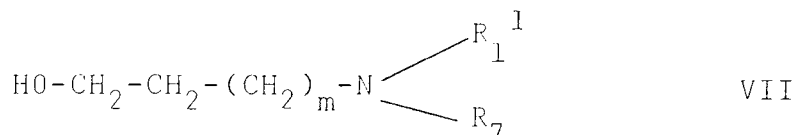
Voidaan olettaa, että valmistus ja työstö tapahtuu sopivimmin varovasti, esim. neutraaleissa tai heikosti happamissa olosuhteissa jotta estettäisiin syklisen tetrahydroekinokandiini B:n peptiditähteen pilkkoutuminen.

Sopivimmin valmistusmenetelmä toteutetaan lämpötilassa  $-10^{\circ} - 50^{\circ}\text{C}$ , erityisesti  $0^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$ .

Kaavan <sup>mukaan</sup> VI<sup>Y</sup> yhdisteet eristetään sopivimmin asetaattiensa muodossa, jotka sitten voidaan tunnettuun tapaan muuttaa mineraalihapon, esim. kloorivetyhapon suolaksi tai vapaaksi emäkseksi.

Vapaista emäksistä voidaan tunnettuun tapaan valmistaa happoadditiosuoloja ja päinvastoin.

Lähtöaineiksena käytetyt kaavan <sup>Y</sup>VI<sup>Y</sup> yhdisteet voidaan valmistaa menetelmän a) mukaan kondensoimalla kaavan VII



yhdiste, jossa  $m$ ,  $R_1^I$  ja  $R_7$  merkitsevät kuten yllä, kaavan VIII



yhdisteellä, jossa  $R_6$  merkitsee kuten yllä.

Tetrahydroekinokandiini B (kaava III) tunnetaan myös nimellä tetrahydro-SL 7810/F, julkistettu saksalaisessa patenttiselityksessä 2,549,127.

Mikäli lähtöyhdisteiden valmistusta ei erikseen kuvata, yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa ja puhdistaa tunnetuin menetelmin tai vastaavalla tavalla kuin tässä kuvatussa menetelmässä tai tunnetuissa menetelmissä.

Kaavan I aminoalkyyliettereillä ja niiden suoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja siten niitä voidaan käyttää lääkkeinä.

Yhdisteet tehoavat heikosti tai ei lainkaan grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerikantojen tavanomaisiin edustajiin, ~~mutta~~ mutta niillä on selvä sienienestövaikutus, joka kohdistuu sekä hiivasieniin että hyphomycetes-lajeihin. Tällöin tulevat kysymykseen mitä erilaisimpien sienitautien aiheuttajat. Niinpä yhdisteitä voidaan käyttää ulkonaisten ja elinryhmäsienitautien hoidossa.

Lääkkeinä voidaan kaavan I yhdisteitä antaa yksinään tai sopivina lääkemuotoina epäorgaanisten tai orgaanisten, farmakologisesti reagoimattomien apuaineiden kanssa.

Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat ovat korjaamattomina celsiusasteina.

Mikäli muuten ei ilmoiteta lopputuotteet kuivattiin 15 tuntia vakuuissa ja huoneenlämpötilassa.

#### Esimerkki 1

Tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteri (menetelmä a)

a) Liuotettiin 21,32 g tetrahydroekinokandiinia B 180 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisättiin sekoittaen 39,0 g 2-aminoetanoli-hydrokloridia ja 33,2 ml kloorivedyn vedetöntä liuosta dimetyyli-formamidissa (1,46 g kaasumaista kloorivetyä). Reaktio tapahtui sekoittaen huoneenlämpötilassa. Seitsemän ja puolen tunnin kuluttua happo neutraloitiin lisäämällä 35 ml 1-n natriumbikarbonaattiliuosta ja haihdutettiin kuiviin  $60^{\circ}\text{C}$ :ssa vakuuissa. Jäännös liuotettiin  $30^{\circ} - 35^{\circ}\text{C}$ :ssa 100 ml:aan metanolia, liuos kaadettiin pylväaseen, jossa oli 1,2 kg Sephadex LH<sub>20</sub> metanolissa ja eluoitiin metanolilla. Geelisuodatuksesta saatu epäpuhdas tuote liuotettiin kloroformi-metanoliin (1:1), lisättiin 40 g silikageeliä, liuotin poistettiin

vakuumissa ja jauhe siirrettiin pylvääseen. Eluoimalla kloroformi-metanoli-vedellä (80:17,5:2) + 0,5 %:sta jäätikkää saatiin tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteriasetaatti.

b) Asetaatti liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja lisättiin tiputtaen jäissä jäähdytään 30 ml n. 1 %:sta kloorivetyeetteriliuosta heikosti happamaan reaktioon. Lisättiin 400 ml eetteriä, muodostunut sakka eristettiin suodattamalla ja eetteripesun jälkeen kuivattiin 15 tuntia vakuumissa huoneenlämpötilassa, jolloin saatiin tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetterihydrokloridi värittömänä, amorfisena jauheena. Sp.  $200^{\circ}$ - $203^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{20} = -47,7^{\circ}$  (c = 1,128 metanolissa).

c) Sekoitettiin tunti 120 g tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteriasetaattia 250 ml:ssa vettä ja 500 ml:ssa kloroformi-isopropanolia (7:3). Sitten lisättiin 450 ml 1-n natriumbikarbonaattiliuosta ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasia pestiin neljä kertaa 500 ml:lla kloroformi-isopropanolia (7:3), orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Haihdutusjäännös liuotettiin 300 ml:aan metanolia ja liuos tiputettiin 3 litraan eetteriä. Muodostunut sakka eristettiin suodattamalla ja kuivattiin 15 tuntia vakuumissa, jolloin saatiin tetrahydroekinokandiini B-(aminoetyyli)-eetteri värittömänä, amorfisena jauheena, sp.  $213^{\circ}$ - $216^{\circ}$ C (kuivattiin 15 tuntia korkeavakuumissa huoneenlämpötilassa).  $[\alpha]_D^{20} = -45,1^{\circ}$  (c = 1,597 metanolissa).

#### Esimerkki 2

##### Tetrahydroekinokandiini B-(2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli)-eetteri (menetelmä a)

Liuokseen, jossa oli 11,5 g N-(2-hydroksietyyli)-pyrrolidiniä 500 ml:ssa dioksaania lisättiin 20,0 g p-tolueenisulfonihappohydraattia ja 100 g molekyylisiivilää Merck 4Å. Puolituntisen sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa molekyylisiivilä poistettiin suodattamalla ja liuokseen lisättiin 10,63 g tetrahydroekinokandiinia B. Kolmituntisen sekoittamisen jälkeen hapon ylimäärä neutraloitiin 5 ml:lla 1-n natriumbikarbonaattiliuosta ja työstettiin kuten esimerkissä 1, jolloin tetrahydroekinokandiini B-(2-(1-pyrrolidinyyli)-etyyli)-eetterihydrokloridi saostui värittömänä, amorfisena jauheena, sp.  $191^{\circ}$ - $195^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{20} = -48,7^{\circ}$  (c = 0,718 metanolissa).

Esimerkki 3Tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteri (menetelmä b)

a) Suspensio, jossa oli 400 mg palladiumhiiltä (10 % Pd) 50 ml:ssa etanoli-jäätikkää (9:1) esihydrattiin tunti. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 4,0 g tetra-hydroekinokandiini B:n mono-(2-N-bentsyylioksikarbonyyliaminoetyyli)-eetterijohdannaista 50 ml:ssa etanolijäätikkää (9:1). Viiden tunnin hydrauksen jälkeen 20°C:ssa normaalipaineessa katalyytti poistettiin suodattamalla, jolloin otsikkoyhdiste saostui asetaattina.

b) Liuotettiin 3,8 g asetaattia 20 ml:aan metanolia ja liuos jäähdytettiin 0°C:een. Tähän liuokseen lisättiin 12 ml kloorivety-eetteriliuosta, jossa oli 99 mg kloorivetyä. Sitten muodostunut hydrokloridi saostettiin 500 ml:lla eetteriä, sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetterihydrokloridi saostui värittömänä, amorfisena jauheena, sp. 200°-203°C, kuivattiin 16 tuntia korkeavakuumissa huoneenlämpötilassa,  $[\alpha]_D^{20} = -47,7^\circ$  (c = 1,128 metanolissa).

Lähtöaines valmistettiin seuraavasti:

Suspendoitiin 10,8 g tetrahydroekinokandiinia B 100 ml:aan dioksaania, lisättiin 9,95 g 2-(N-bentsyylioksikarbonyyliamino)-etanolia ja 300 mg p-tolueenisulfonihappoa ja sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktiopanosta laimennettiin 100 ml:lla eetteriä ja epäpuhdas tuote saostettiin 1 litralla heksaania. Eristettiin suodattamalla, sakka liuotettiin 500 ml:aan kloroformi-isopropanolia (7:3) ja pestiin kolmasti 100 ml:n annoksilla vettä. Orgaanisesta faasista saatiin natriumsulfaatin päällä kuivaamisen, suodatuksen ja vakuumissa kuiviinhaihduttamisen jälkeen jäännös. Tämä kyllästettiin silikageeliin ja jauhe siirrettiin silikageelipylvääseen. Eluointi tapahtui kloroformi-metanolivedellä (80:17,5:2) ja kloroformi-metanoli-vedellä (80:11:1) ja saatiin lähtöaines.

Esimerkki 4Tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteri

Suspensiota, jossa oli 100 mg palladiumhiiltä (10 % Pd) 5 ml:ssa etanoli-jäätikkää (9:1) esihydrattiin tunti. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 1,080 g n. 85 %:sta ekinokandiini B-(2-N-bentsyylioksikarbonyyliaminoetyyli)-eetteriä (sp. 172°-176°C,  $[\alpha]_D^{20} = -37,7^\circ$  (c = 0,705 metanolissa)) 5 ml:ssa etanoli-jäätikkää (9:1).

Seitsemän tunnin hydrauksen jälkeen 20°C:ssa normaalipaineessa katalyytti poistettiin suodattamalla ja kirkas suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Reaktiotuote kyllästettiin 5 g:aan silikageeliä ja jauhe siirrettiin silikageelipylvääseen. Eluoimalla kloroformi-metanoli-vedellä + 1 % jääetikalla saatiin tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteriasetaatti. Tämä voidaan muuttaa esimerkkien lb ja lc mukaan hydrokloridiksi ja vapaaksi emäkseksi.

#### Esimerkki 5

##### Tetrahydroekinokandiini B-(3-isopropyyliaminopropyyli)-eetteri (menetelmä c)

Suspensiota, jossa oli 600 mg platinaoksidia 60 ml:ssa etanolia esihydrattiin tunti. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 6,5 g tetrahydroekinokandiini B-(3-aminopropyyli)-eetteriasetaattia 60 ml:ssa etanolia ja 20 ml:ssa asetonia hydrattiin kuusi tuntia 20°C:ssa normaalipaineessa. Sitten katalyytti poistettiin suodattamalla ja kirkas suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Epäpuhtas tuote kyllästettiin silikageeliin ja siirrettiin silikageelipylvääseen. Eluoimalla kloroformi-metanoli-vedellä (80:17,5:2) + 0,5 %:lla jääetikalla saatiin tetrahydroekinokandiini B-(3-isopropyyliaminopropyyli)-eetteriasetaatti. Yhdiste muutettiin esimerkin lb mukaan tetrahydroekinokandiini B-(3-isopropyyliaminopropyyli)-eetterihydrokloridiksi, amorfinen jauhe, sp. 191° - 194°C,  $(\alpha)_D^{20} = -44,1^\circ$  (c = 0,645 metanolissa).

#### Esimerkki 6

##### Tetrahydroekinokandiini B-(2-dimetyyliaminoetyyli)-eetteri (menetelmä c)

Esihydrattiin tunti 500 mg palladium-aktiivihiiiltä (10 % Pd) 50 ml:ssa alkoholi-jääetikkaa (9:1). Sitten lisättiin liuos, jossa oli 5,0 g tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetterin etikahapposuolaa 50 ml:ssa alkoholi-jääetikkaa (9:1) ja 17,2 ml formaldehydiliuosta (35 paino-% formaldehydia) ja hydrattiin 18 tuntia 20°C:ssa normaalipaineessa. Sitten katalyytti poistettiin suodattamalla ja kirkas suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös kyllästettiin 10 g:aan silikageeliä ja siirrettiin silikageelipylvääseen. Eluoimalla kloroformi-metanoli-vedellä (65:30:5)

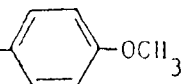

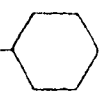
+ 0,5 %:lla jääetikalla saatiin otsikkoyhdiste etikkahapposuolana. Asetaattiin esimerkin lb mukaan amorfiseksi hydrokloridiksi, sp.  $197^{\circ}$ - $202^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{20} = -46,2^{\circ}$  (c = 0,85 metanolissa).

Esimerkki 7

Tetrahydroekinokandiini B-(2-(o-klooribentsyyliamino)-etyyli)-eetteri

Lisättiin 315 mg natriumsyanoboorihydridia liuokseen, jossa oli 5,85 g tetrahydroekinokandiini B-(2-aminoetyyli)-eetteriase-taattia ja 1,4 g o-klooribentsaldehydia 125 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa huoneen-lämpötilassa. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä ja työstet-tiin kuten esimerkissä 5, jolloin saatiin otsikkoyhdiste amorfisena hydrokloridina, sp.  $180^{\circ}$ - $183^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{20} = -47,3^{\circ}$  (c = 0,70 metanolissa).

Lisäksi saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet:

Esimerkki n:o	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Sp.	$[\alpha]_D^{20}$ c) CH <sub>3</sub> OH:ssa)
8 <sup>2)</sup>	H	H	1	202 - 204 °	- 42,2 (0,74)
9 <sup>2)</sup>	H	H	2	202 - 206 °	- 41,9 (0,70)
10 <sup>3)</sup>	CH <sub>3</sub>	H	0	191 - 194 °	- 41,8 (0,63)
11 <sup>3)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	187 - 191 °	- 46,3 (0,90)
12 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	0	189 - 192 °	- 46,8 (1,18)
13 <sup>3)</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	191 - 194 °	- 44,1 (0,65)
14 <sup>3)</sup>	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0	196 - 200 °	- 47,6 (1,34)
15 <sup>3)</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	0	192 - 194 °	- 44,3 (0,80)
16 <sup>3)</sup>	-CH <sub>2</sub> -  -OCH <sub>3</sub>	H	0	183 - 186 °	- 44,8 (1,12)
17 <sup>3)</sup>	-CH <sub>2</sub> - 	H	0	184 - 188 °	- 46,6 (0,67)
18 <sup>3)</sup>		H	0	190 - 192 °	- 45,3 (1,82)
19 <sup>4)</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	197 - 202 °	- 46,2 (0,85)
20 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	0	188 - 192 °	- 44,6 (0,79)
21 <sup>4)</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	187 - 191 °	- 45,0 (0,84)

1) hydrokloridi

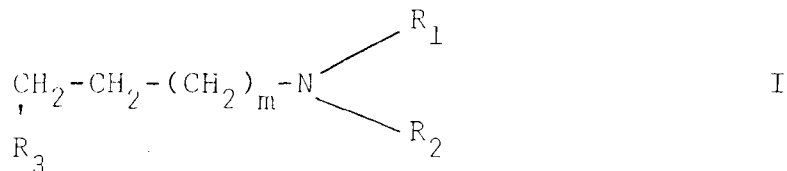
2) Valmistettu esimerkkien 1-4 mukaan.

3) Valmistettu esimerkkien 1-6 mukaan.

4) Valmistettu esimerkkien 1,2,5 ja 6 mukaan.

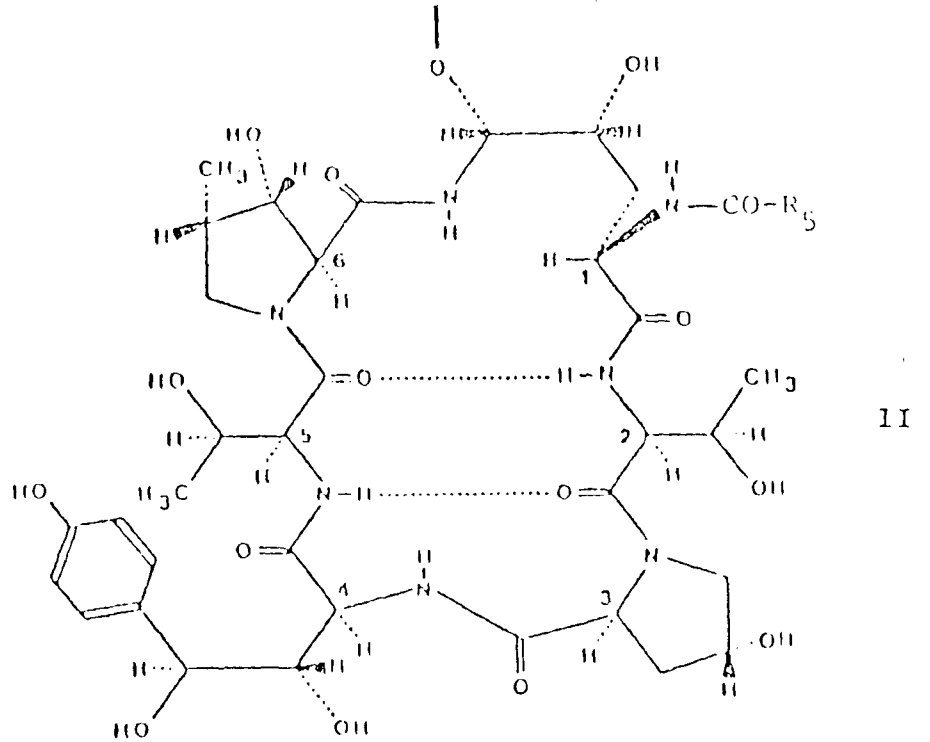
## Patenttivaatimukset.

## 1. Kaava I



*mukaan*

olevia uusia yhdisteitä, joiden kaavassa m on kokonaisluku 0-4, R<sub>1</sub> on joko 1) vety, 2) 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 3) 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 4) 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jonka monosubstituenttina on 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 5) 7-10 hiiliatomia sisältävä fenyyli tai fenyyli-alkyyli, jolloin fenyylirenkaan molemmat tähteet ovat substituomattomia tai mono- tai disubstituenttina on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, järjestysluvultaan 9-35 oleva halogeeni tai hydroksi, sillä edellytyksellä, että renkaan ollessa disubstituoitu substituentit ovat samoja, 6) hydroksietyyli, 7) 3-6 hiiliatomia sisältävä alkoksietyyli tai 8) furyylimetyyli tai tetrahydrofuryylimetyyli ja R<sub>2</sub> on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> ovat yhdessä ryhmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, jossa A on -CH<sub>2</sub>-, -O- tai NR<sub>4</sub>, jossa R<sub>4</sub> on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja R<sub>3</sub> on kaava II

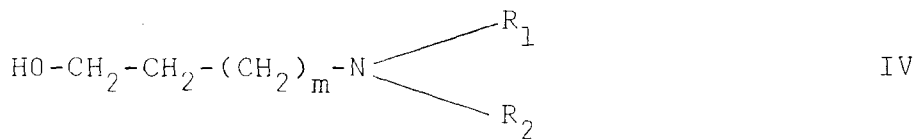


*mukaan*  
oleva tähde, jossa  $R_5$  on  $-(CH_2)_{16}-CH_3$ , sekä niiden happoadditio-  
suoloja.

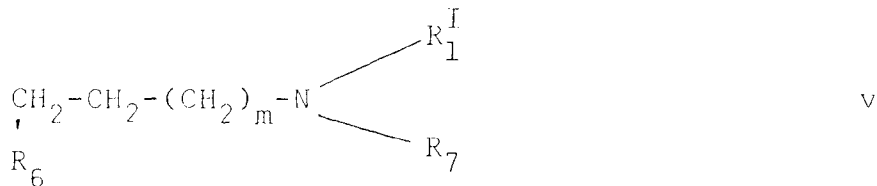
2. Menetelmä kaavan II yhdisteen, jossa  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$   
merkitsevät kuten yllä, ja sen happoadditiosuolojen valmistami-  
seksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kondensoidaan kaavaan III

*mukaan*  $R_3H$  *somaa* III  
oleva yhdiste, jossa  $R_3$  merkitsee kuten yllä, kaavaan IV

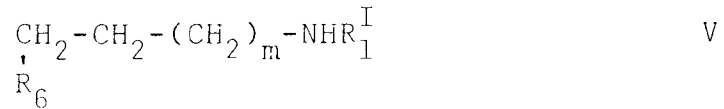


*mukaan*  
olevalla yhdisteellä, jossa  $m$ ,  $R_1$  ja  $R_2$  merkitsevät kuten yllä, tai  
b) *lähennetään* pilkottaa hydraamalla aminosuojaryhmä kaavan V *mukaan*



yhdisteestä, jossa  $m$  merkitsee kuten yllä,  $R_1^I$  merkitsee kuten  $R_1$   
yllä sillä edellytyksellä, että se ei ole halogeenilla mono- tai  
disubstituoitu fenyylili tai fenyylialkyylili,  $R_6$  merkitsee kuten yllä  
kaavan II tähdettä, jolloin  $R_5$  on  $-(CH_2)_{16}-CH_3$  tai  $-(CH_2)_7-CH=CH-$

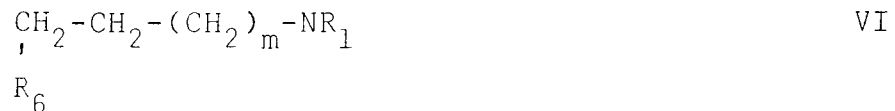
$\text{CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$  ja  $\text{R}_7$  on hydrausolosuhteissa pilkkoutuva ryhmä, jolloin saadaan kaavan Ia *mukaan*



yhdiste, jossa  $m$ ,  $\text{R}_1^{\text{I}}$  ja  $\text{R}_3$  merkitsevät kuten yllä, tai  
c) alkyloidaan pelkistävästi kaavan VI *mukaan*



yhdiste, jossa  $m$ ,  $\text{R}_1$  ja  $\text{R}_6$  merkitsevät kuten yllä, jolloin saadaan kaavan Ib *mukaan*

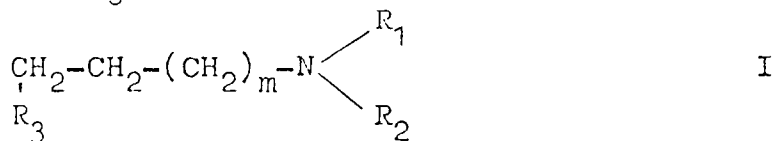


yhdiste, jossa  $m$  ja  $\text{R}_3$  merkitsevät kuten yllä ja  $\text{R}_1^{\text{II}}$  merkitsee kuten  $\text{R}_1$  yllä, jolloin se on muu kuin vety ja siinä on vähintään yhden vetysidoksen sisältävä  $\alpha$ -hiiliatomi, ja  $\text{R}_2^{\text{I}}$  on vety tai  $\text{R}_2^{\text{II}}$  merkitsee kuten  $\text{R}_1$  yllä ja  $\text{R}_2^{\text{II}}$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jolloin  $\alpha$ -hiiliatomissa on vähintään yksi vetysidos, ja tämän jälkeen mahdollisesti muutetaan saadut kaavojen I, Ia ja Ib yhdisteet happoadditiosuoloikseen.

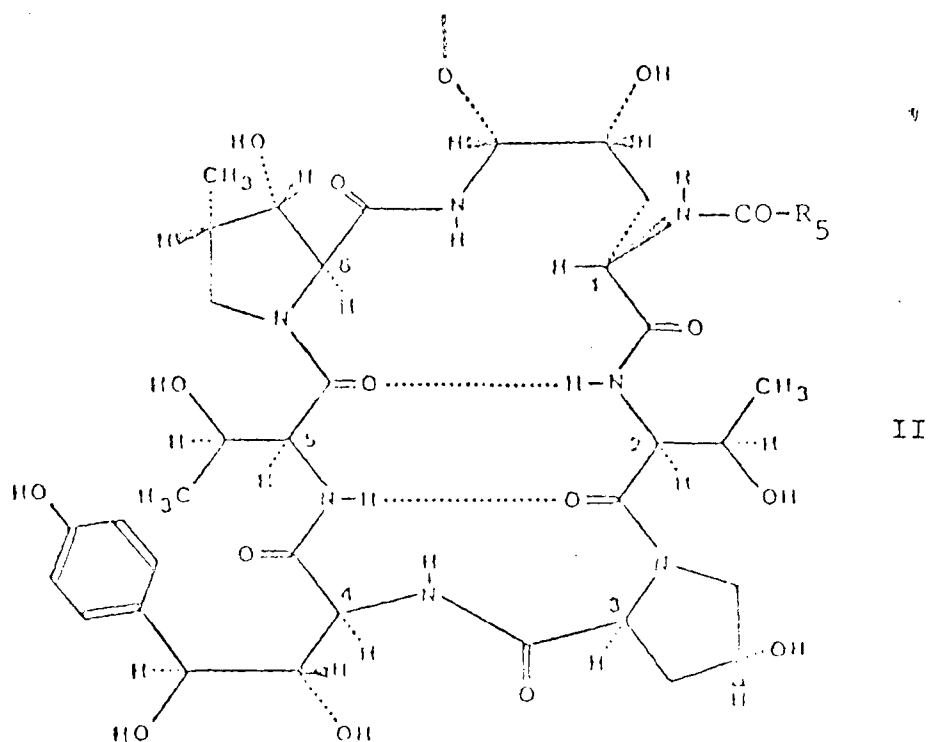
3. Farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan I yhdistettä.

## PATENTKRAV

1. Nya föreningar med formeln I



där m betecknar ett heltal 0 till 4 och antingen  $R_1$  står för (i) väte, (ii) alkyl med 1 till 12 kolatomer, (iii) cykloalkyl med 3 till 7 kolatomer, (iv) alkyl med 1 till 3 kolatomer, som är monosubstituerad med cykloalkyl med 3 till 7 kolatomer, (v) fenyl eller fenylalkyl med 7 till 10 kolatomer, varvid fenylringen i var och en av grupperna är osubstituerad eller mono- eller disubstituerad med alkyl med 1 till 4 kolatomer, med alkoxi med 1 till 4 kolatomer eller med en halogen med ett atomtal av 9 till 35 eller hydroxi, med det förbehållet att substituenterna är lika när ringen är disubstituerad, (vi) hydroxietyl, (vii) alkoxietyl med 3 till 6 kolatomer eller (viii) furylmetyl eller tetrahydrofurylmetyl, och  $R_2$  står för väte eller alkyl med 1 till 4 kolatomer eller  $R_1$  och  $R_2$  tillsammans betecknar en grupp  $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_2-$ , varvid A står för en bindning  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  eller  $-\text{NR}_4-$ , varvid  $R_4$  betecknar väte eller alkyl med 1 till 4 kolatomer, och  $R_3$  betecknar en grupp med formeln II



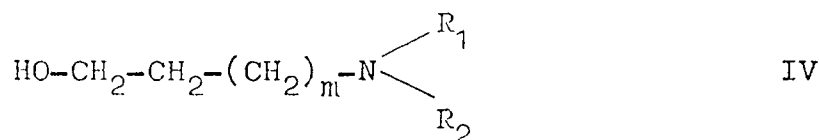
där  $R_5$  betecknar  $-(CH_2)_{16}-CH_3$ ,  
och syraadditionssalter därav.

2. Förfarande för framställning av en förening med formeln I enligt patentkravet 1, där  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$  har den ovan angivna innebörden, och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t av att man

a) kondenserar en förening med formeln III

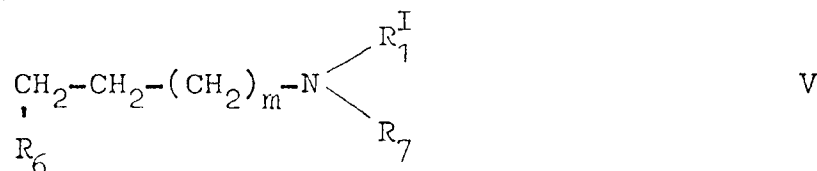


där  $R_3$  har den ovan angivna innebörden,  
med en förening med formeln IV

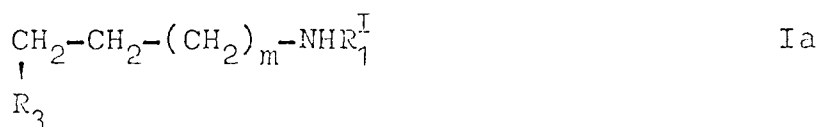


där  $m$ ,  $R_1$  och  $R_2$  har den ovan angivna innebörden,  
eller att man

b) hydrogenolytiskt avspjälkar aminoskyddsgruppen ur en förening med formeln V



där  $m$  har den ovan angivna innebörden,  $R_1^I$  har den ovan angivna innebörden för  $R_1$  med förbehållet att den inte kan beteckna med halogen mono- eller disubstituerad fenyl eller fenylalkyl,  $R_6$  betecknar en grupp med formeln II med ovan angiven betydelse, varvid  $R_5$  står för  $-(CH_2)_{16}-CH_3$  eller  $-(CH_2)_7-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$  och  $R_7$  betecknar en under hydrogenolytiska betingelser avspjälkningsbar grupp, varvid man får en förening med formeln Ia

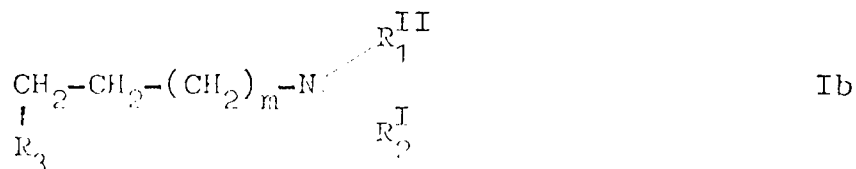


där  $m$ ,  $R_1^I$  och  $R_3$  har den ovan angivna innebörden,  
eller att man

c) reduktivt alkylerar en förening med formeln VI



där  $m$ ,  $R_1$  och  $R_6$  har den ovan angivna innebörden, varvid man får en förening med formeln Ib



där  $m$  och  $R_3$  har den ovan angivna innebörden och antingen  $R_1^{\text{II}}$  har den ovan angivna betydelsen för  $R_1$ , under det att den inte är väte, och har en  $\alpha$ -kolatom med minst en vätebindning, och  $R_2^{\text{I}}$  står för väte, eller  $R_1^{\text{II}}$  har den ovan angivna betydelsen för  $R_1$  och  $R_2^{\text{I}}$  betecknar alkyl med 1 till 4 kolatomer, varvid  $\alpha$ -kolatomen har minst en vätebindning,

och därefter eventuellt överför de erhållna föreningarna med formeln I, Ia och Ib till deras syraadditionssalter.

3. Farmaceutiska beredningar, k ä n n e t e c k n a d e av att de innehåller minst en av föreningarna med formeln I.

SANDOZ AG

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

---

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

Suomi - Finland \_\_\_\_\_

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

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

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

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - BRD - Tyskland 2549127 Coz G 11/00

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

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

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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