

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 792009 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792009

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 25.06.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 25.06.1979

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

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

03.07.1978 CH 7235/78_&_7240/ 18.01.1979 CH 491/79_&_496/79

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Berthold, Richard**, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

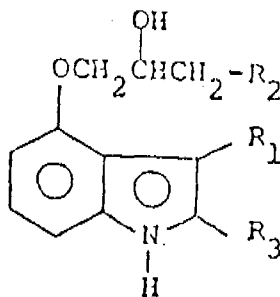
3-aminopropoksiaryylijohtannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset.

3-aminopropoksiarylderivat, deras framställning och dessa innehållande farmaceutiska sammansättningar.

Sandoz AG, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel, Sveitsi.

3-aminopropoksiaryylijohtannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset - 3-aminopropoxyarylderivat, deras framställning och dessa innehållande farmaceutiska sammansättningar

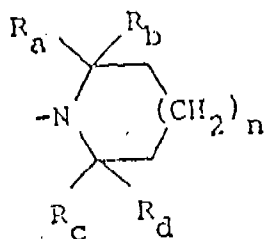
Keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I



I

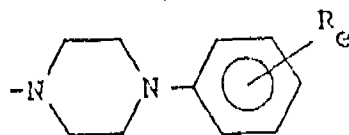
jossa R_1 on vety tai metyyli, R_3 on vety, metyyli, hydroksimetyyli, karboksyyli, 2-5 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, karbamoyyli tai syaani, ja R_2 on jokin ryhmistä a) - i), joilla on seuraavat merkitykset:

a)



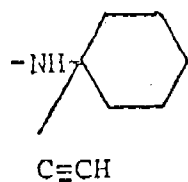
jossa n on 0 tai 1, ja R_a , R_b , R_c ja R_d merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylä,

b)

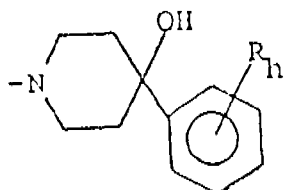


jossa R_e on vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

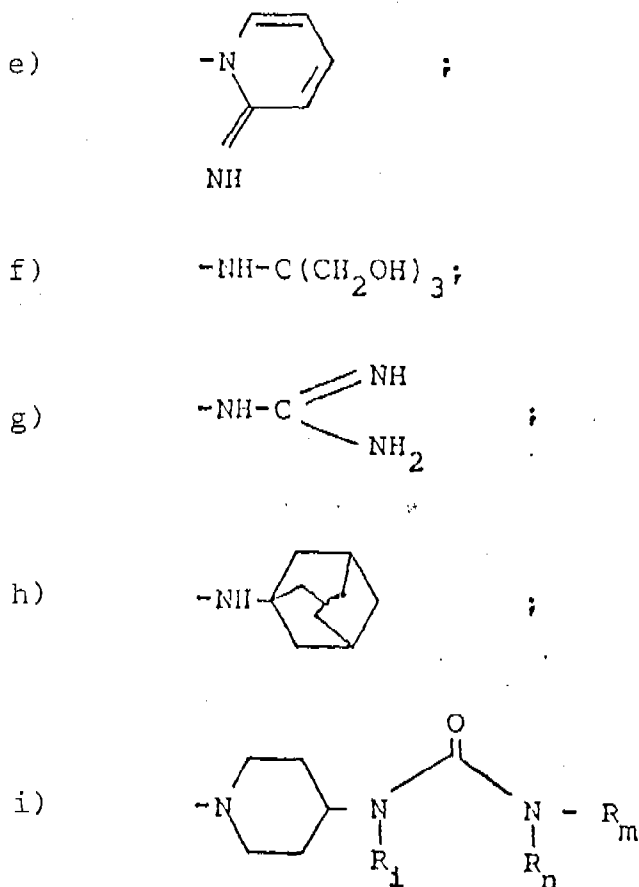
c)



d)



jossa R_h on halogeeni, jonka atominumero on 9-35,

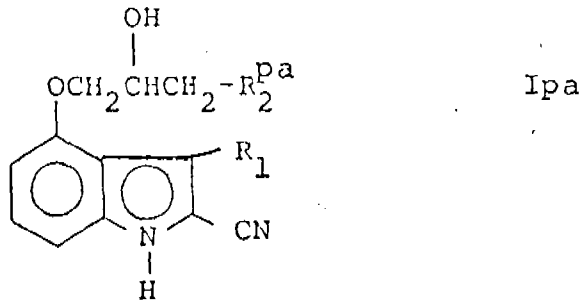


jossa R_1 ja R_n merkitsevät yhdessä substituoitua o-fenyleeniä, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyllillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka atominumero on 9-35, ja R_3 :n ollessa syaani R_1 ja R_n voivat lisäksi yhdessä merkitä alempaa alkyleeniä, joka 2-3 hiiliatomilla erottaa typpiatomin, johon R_1 on liittynyt, typpiatomista, johon R_n on liittynyt, ja R_m on vety tai alifaattinen, sykloalifaattinen, sykloalifaattisalifaattinen, analifaattinen tai aromaattinen ryhmä tai asyyli, sillä edellytyksellä, että

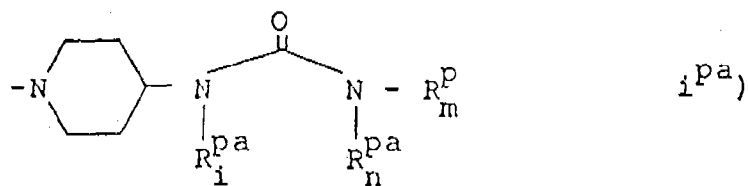
A) kun R_1 on vety ja R_2 on ryhmä b), niin R_3 on metyyli, hydroksimetyyli, karbamoyyli tai syaani, ja

B) kun R_2 on ryhmä h), niin R_3 on vety, karbamoyyli tai syaani, ja sen fysiologisesti hyväksyttävien, hydrolysoituvien johdannaisten valmistamiseksi, joissa 3-aminopropoksisivuketjun 2-ase-massa oleva hydroksiryhmä on esteröitynä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräällä yhdisteryhmällä on kaava Ipa

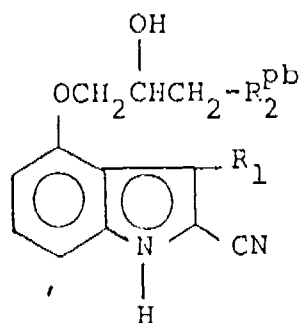


jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja R_2^{Pa} on jokin edellä määritellyistä ryhmistä a), b), c) tai d) tai ryhmä, jolla on kaava i^{Pa} .



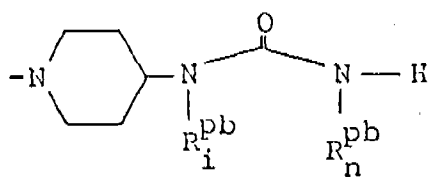
jossa R_1^{Pa} ja R_n^{Pa} merkitsevät yhdessä substituimatonta o-fenyleeniä tai 2 tai 3 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, ja R_m^P on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyllillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka atominumero on 9-35. Eräessä aliryhmässä R_2^{Pa} on ryhmä i^{Pa} .

Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräällä yhdisteryhmällä on kaava Ipb



Ipb

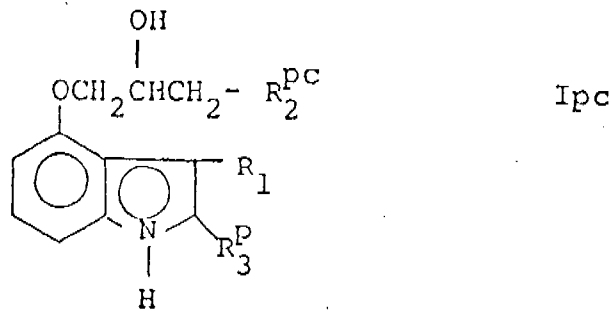
jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja R_2^{pb} on jokin edellä määritellyistä ryhmistä a), b), c), e), f), g) tai h) tai ryhmä, jolla on kaava i^{pb})

 i^{pb})

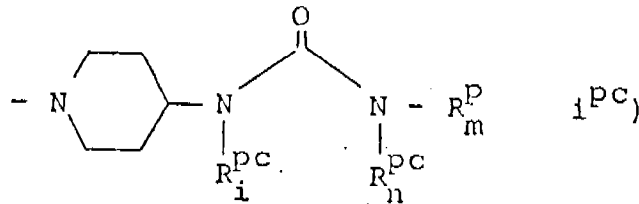
jossa R_i^{pb} ja R_n^{pb} merkitsevät yhdessä substituimatonta o-fenyleeniä tai etyleeniä.

Eräässä aliryhmässä R_2^{pb} on ryhmä i^{pb}). Eräässä toisessa aliryhmässä R_2^{pb} on ryhmä i^{pb}), jossa R_i^{pb} ja R_n^{pb} merkitsevät yhdessä substituimatonta o-fenyleeniä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräällä yhdisteryhmällä on kaava Ipc



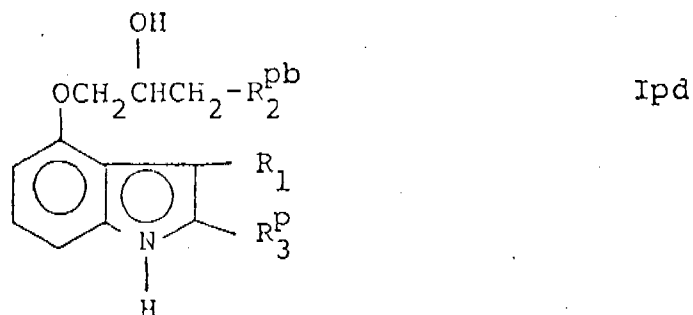
jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, R_3^D on vety, metyyli, hydroksimetyyli, karboksyyli, 2-5 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli tai karbamoyyli, ja R_2^{PC} on jokin edellä määritellyistä ryhmistä a), b), c) tai d) tai ryhmä, jolla on kaava i^{PC})



jossa R_1^{PC} ja R_n^{PC} merkitsevät yhdessä substituimatonta o-fenyleeniä, ja R_m^D merkitsee samaa kuin edellä, sillä edellytyksellä, että kun R_1 on vety ja R_2^{PC} on ryhmä b), niin R_3^D on metyyli, hydroksimetyyli tai karbamoyyli.

Eräessä aliryhmässä R_2^{PC} on ryhmä i^{PC}). Eräessä toisessa aliryhmässä R_2^{PC} merkitsee samaa kuin edellä sillä edellytyksellä, että kun R_1 on vety ja R_2^{PC} on ryhmä i^{PC}), niin R_3^D ei ole metyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräällä yhdisteryhmällä on kaava Ipd



jossa R_1 , R_2^{Pd} ja R_3^P merkitsevät samaa kuin edellä sillä edellytyksellä, että

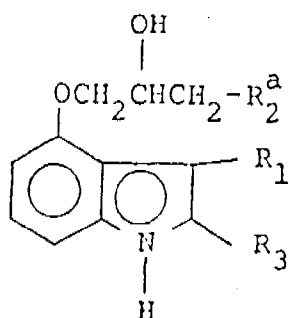
A') kun R_1 on vety ja R_2^{Pb} on ryhmä b), niin R_3^P on metyyli, hydroksimetyyli tai karbamoyyli, ja

B') kun R_2^{Pb} on ryhmä h), niin R_3^P on vety tai karbamoyyli, ja

C') kun R_2^{Pb} on ryhmä i^{Pb}), niin R_1^{Pb} ja R_n^{Pb} merkitsevät yhdessä substituotonta o-fenyleeniä.

Eräässä aliryhmässä R_1 on vety ja R_3^P on vety, metyyli, karbamoyyli, etoksikarbonyyli tai isopropoksykarbonyyli. Eräässä toisessa aliryhmässä R_2^{Pb} on ryhmä i^{Pb}). Vielä eräässä aliryhmässä R_2^{Pb} merkitsee samaa kuin kaavassa Ipd mukaanlukien esitetty edellytykset A'), B') ja C') ja lisäksi edellytyksellä, että kun R_1 on vety ja R_2^{Pb} on ryhmä i^{Pb} , niin R_3^P ei ole metyyli.

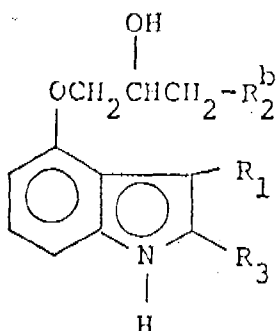
Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräällä yhdisteryhmällä on kaava Ia



Ia

jossa R_1 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2^a on jokin edellä määritellyistä ryhmistä a) - e), g) tai h), jolloin edellä määritellyt edellytykset A) ja B) koskien ryhmää R_2 pitävät paikkansa, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävistä, hydrolysoituvia johdannaisia, joissa 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa oleva hydroksiryhmä on esteröitynä.

Vielä erään kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joilla on kaava Ib

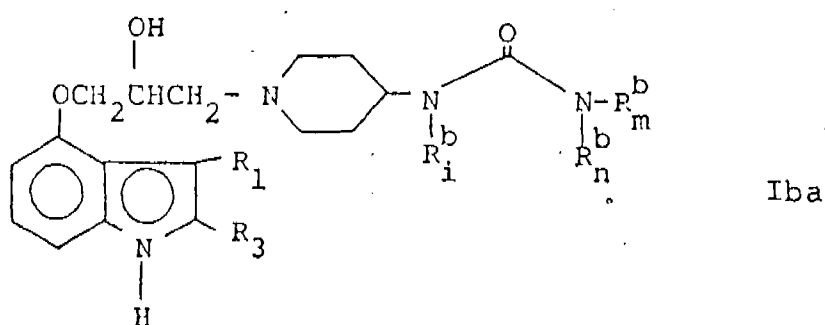


Ib

jossa R_1 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_2^b on edellä määriteltä ryhmä f) tai i), ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät hydrolysoituvat johdannaiset, joissa 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa oleva hydroksiryhmä on esteröitynä.

Eräässä aliryhmässä R_2^b on ryhmä i). Eräässä toisessa aliryhmässä R_m on aromaattinen. Eräässä aliryhmässä R_m ei ole aromaattinen. Vielä eräässä aliryhmässä R_m ei ole vety tai alkyyli.

Erään edullisen kaavan Ib mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joilla on kaava Iba

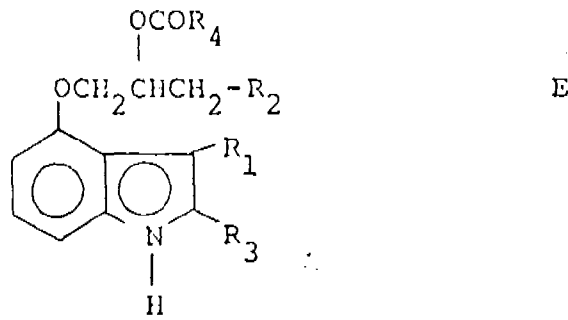


jossa R_1 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, R_i^b ja R_n^b merkitsevät yhdessä o-fenyleeniä, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka atominumero on 9-35, ja kun R_3 on syaani, niin R_i^b ja R_n^b voivat lisäksi merkitä yhdessä 2 tai 3 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka 2 tai 3 hiiliatomilla erottaa typpiätomia, johon R_i^b on liittynyt, typpiätomista, johon R_n^b on liittynyt, ja R_m^b on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka atominumero on 9-35, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät hydrolysoituvat johdannaiset, joissa 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa oleva hydroksiryhmä on esteröitynä.

Eräässä aliryhmässä R_3 ei ole metyyli, kun R_1 on vety.

Fysiologisesti hydrolysoituvia johdannaisia ovat sellaiset johdannaiset, jotka fysiologisissa olosuhteissa pilkkoutuvat vastaaviksi yhdisteiksi, joilla on 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa hydroksiryhmä.

Erään esteröidyssä muodossa olevan kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat esimerkiksi yhdisteet, joilla on kaava E



jossa $R_1 - R_3$ merkitsevät samaa kuin edellä mukaanlukien esitetyt edellytykset A) ja B), ja R_4 on 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 3-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyylialkyyli, 7-12 hiiliatomia sisältävä fenyylialkyyli, 7-12 hiiliatomia sisältävä fenyylialkyyli, jonka fenyylirengas on monosubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, tai fenyylirengas on mono- tai disubstituoitu toisistaan riippumattomasti halogeenilla, jonka atominumero on 9-35, tai fenyylirengas on mono- tai riippumattomasti di- tai riippumattomasti trisubstituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla.

Esteröidyssä muodossa olevat kaavojen Ia, Ib ja Iba mukaisten yhdisteiden johdannaiset ovat vastaavia johdannaisia, joissa R_4 :llä on edellä määritelty merkitys.

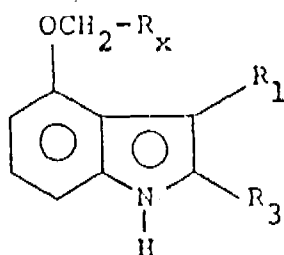
Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa on vapaa hydroksiryhmä.

Alkyyli (paitsi R_4 :lle määritelty), alkyylitio ja/tai alkoksi sisältävät edullisesti 1 tai 2 hiiliatomia, varsinkin yhden hiiliatomin. Alkoksikarbonyyli tai alkanoyyli sisältävät edullisesti 2 tai 3, varsinkin 2 hiiliatomia. Jos hiiliatomeja on enemmän kuin 3, alkyyli on edullisesti haarautunut karbonyyliryhmän suhteen α -asemassa, kuten esimerkiksi isopropoksikarbonyylissä. n on edullisesti 0. Halogeeni on edullisesti kloori tai bromi, varsinkin kloori. Alempialkyleeni sisältää edullisesti 2-7, erityisesti 2 tai 3 ja varsinkin 2 hiiliatomia. Kun se sisältää 3 hiiliatomia, se on edullisesti trimetyyleeni.

Kun R_4 on alkyyli, niin se sisältää edullisesti 3-5 hiiliatomia ja on edullisesti haarautunut, varsinkin karbonyyliryhmän suhteen, johon se on liittynyt α -asemassa, ja se on esimerkiksi isopropyyli, tert-butyyli tai 3-pentyyli, varsinkin tert-butyyli. Sykloalkyyli sisältää edullisesti 5 tai 6 hiiliatomia. Kun R_4 on monosubstituoitu fenyylialkyyli tai fenyylialkyyli, niin substituentti on

edullisesti p-asemassa. Kun R_4 on di- tai trisubstituoitu fenyylili tai fenyylialkyylili, niin substituentit ovat edullisesti meta- ja para-asemissa. Kun R_4 on di- tai trisubstituoitu, niin substituentit ovat edullisesti identtisiä.

Keksinnön mukaisesti kaavan I mukaista yhdistettä valmistetaan siten, että vastaava yhdiste, jolla on kaava II



II

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_x on ryhmä, joka pystyy reagoimaan primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa muodostaen 2-amino-1-hydroksietyyli-ryhmän, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä, ja tarvittaessa saadun kaavan I mukaisen yhdisteen 3-aminopropoksisivuketjun 2-asema esteröidään sopivasti.

Aminointi voidaan suorittaa sellaisella tavanomaisella tavalla, jota käytetään analogisten 3-amino-2-hydroksipropoksi-aryyliyhdisteiden valmistamiseen. R_x voi olla esimerkiksi kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ mukainen ryhmä tai sen johdannainen, esimerkiksi kaavan $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Y}$ mukainen ryhmä, jossa Y on kloori, bromi tai $R_y-\text{SO}_2-\text{O}-$, jossa R_y on fenyylili, tolyyli tai alempi alkyylili. Erityisesti Y on kloori. Reaktio suoritetaan edullisesti isopropanolissa tai sopivassa eetterissä, kuten dioksaanissa. Mahdollisesti voidaan liuottimena käyttää amiinin ylimäärää. Vaihtoehtoisesti reaktio suoritetaan sulassa tilassa. Sopiva reaktiolämpötila on noin 20-200°C, reaktio suoritetaan edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytys lämpötilassa kun käytetään liuotinta.

Sivuketjun 2-hydroksiryhmän mahdollinen substituentti voidaan liittää tavanomaisella tavalla. Hydroksiryhmä voidaan esimerkiksi esteröidä analogisesti 3-amino-2-hydroksipropoksiaryyliesterien valmistuksen kanssa, jolloin tarvittaessa käytetään selektiivisiä reaktioita, kun läsnä on muita reaktiivisiä ryhmiä. Kun R_3 on hydroksimetyyli tai karbamoyyli, tai kun R_2 on ryhmä d) tai f), niin esteröinti suoritetaan selektiivisesti 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa samalla väliaikaisesti suojaten mahdolliset muut reaktiiviset ryhmät, esimerkiksi hydroksi esimerkiksi bentsyylioksidiryhmänä, ja jälkeempään lohkaisten selektiivisesti suojaryhmä tai -ryhmät, esimerkiksi hydraamalla.

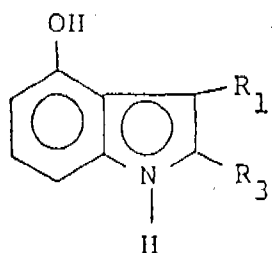
Keksinnön mukaisten yhdisteiden vapaina emäksinä olevat muodot voidaan muuttaa suoloiksi tavallisella tavalla ja päinvastoin. Sopivia happoja happoadditiosuolanmuodostukseen ovat esimerkiksi maleiinihappo, malonihappo ja fumaarihappo. Kun R_3 on karboksyyli, niin voidaan muodostaa suoloja myös vahvojen emästen, esim. natriumhydroksidin kanssa.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on esim. 3-aminopropoksisivuketjun 2-asemassa oleva hiiliatomi asymmetrisesti substituoitu. Yhdisteet voivat siten olla rasemaatteina tai erillisinä optisina isomeereina. Edullisella optisella isomeerilla on S-konfiguraatio tässä 3-aminopropoksisivuketjun asymmetrisesti substituoidussa hiiliatomissa.

Erillisiä optisia isomeereja voidaan saada tavallisella tavalla, esimerkiksi käyttämällä optisesti aktiivisia lähtöaineita tai fraktiokiteyttämällä käyttäen optisesti aktiivisia happoja.

Lähtöaineina käytetyt yhdisteet voidaan valmistaa tavallisella tavalla.

Kaavan II mukainen yhdiste voidaan valmistaa liittämällä 0-alkyloinnilla ryhmä $-OCH_2-R_x$ yhdisteeseen, jolla on kaava IV



IV

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä. Kaavan IV mukaiset yhdisteet saatetaan edullisesti reagoimaan anionimuodossa.

4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-1H-indoli-2-karbonitriili ja 4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-3-metyyli-1H-indoli-2-karbonitriili voidaan valmistaa esim. myös vastaavasta 2-karboksamidijohdannaisesta esim. trifluorietikkahappoanhydridin avulla.

Jollei tietyn lähtöaineen valmistusta ole erikseen kuvattu, niin se voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla.

Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina ja korjaamattomia.

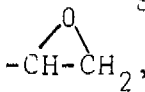
Esimerkki 1: 4-(3-(4-(1,2-dihydro-2-oksobentsimidatsol-1-yyli)-piperidin-1-yyli)-2-hydroksi-*propoksi*)-1H-indoli-2-karbonitriili

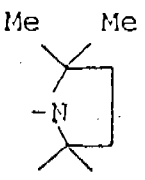
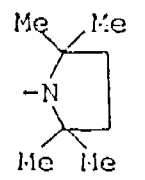
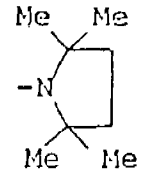
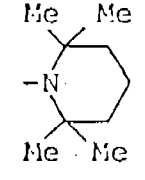
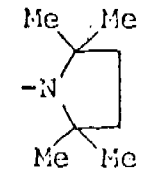
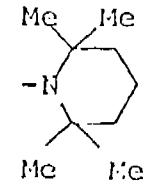
Seosta, jossa on 10 g 4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-1H-indoli-2-karbonitriiliä ja 10,18 g 1-(4-piperidinyyli)-bentsimidatsol-2-(3H)-onia 150 ml:ssa dioksaania, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytetään, sitä käsitellään aktiivihiehillä ja se suodatetaan. Liuos väkevöidään, ja halutun yhdisteen kiteytyminen saadaan aikaan lisäämällä etanolia (otsikon yhdisteen sp. 228-230° kiteytettynä uudelleen tetrahydrofuraani/metyleenikloridista; otsikon yhdisteen vetymalonaatin sp. on 199°, hajoo).

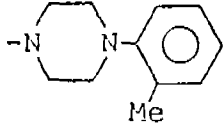
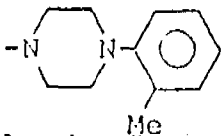
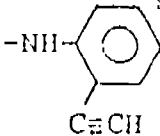
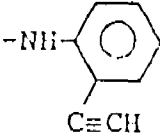
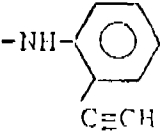
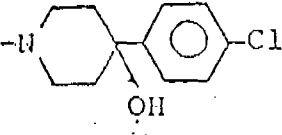
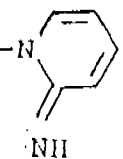
Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

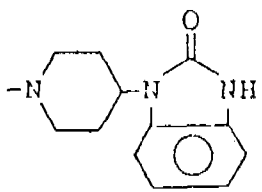
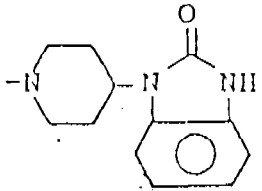
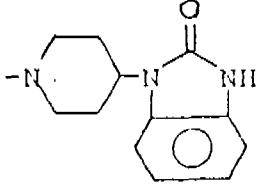
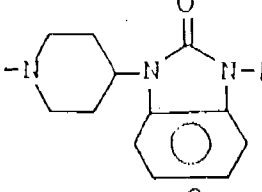
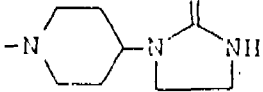
7 g 4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-1H-indoli-2-karboksamidia, 90 ml dioksaania ja 7,2 g pyridiiniä jäähdytetään sekoittaen 10°:seen. Seokseen lisätään 10-12°:ssa hitaasti 10,45 g trifluorietikkahappoanhydridiä 45 ml:ssa dioksaania. Sekoitusta jatketaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten lisätään 500 ml metyleenikloridia, liuosta sekoitetaan ja siihen lisätään 300 ml vettä, joka dekantoidaan, sama toistetaan, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla. Violetti liuos suodatetaan talkkikerroksen lävitse ja haihdutetaan. Saatu viskoosinen neste kromatografoidaan 200 g:lla

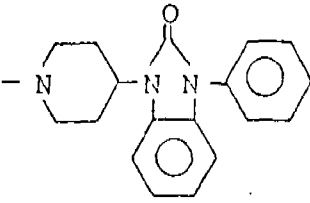
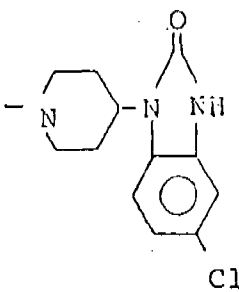
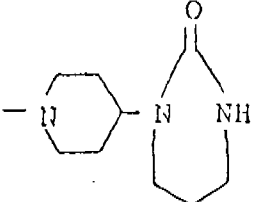
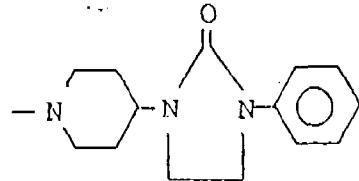
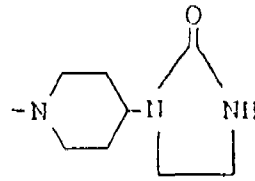
silikageeliä (Merck, Art. 7733) käyttäen eluenttina metyleenikloridia, joka sisältää 1 % metanolia. Puhtaat fraktiot liuotetaan metyleenikloridia, joka sisältää 1 % metanolia. Puhtaat fraktiot liuotetaan metyleenikloridi/metanoliseokseen, liuos väkevöidään ja siihen lisätään eetteriä. Muodostuneet kiteet suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan 60^o:ssa tyhjöissä (4-(2,3-epoksi)propoksi)-1H-indoli-2-karbonitriilin sp. 149-151^o).

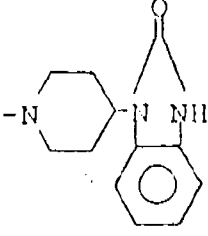
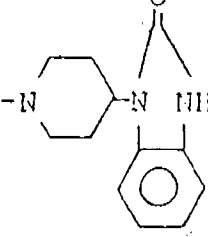
Sopivasta kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa R_x on  -CH-CH₂, voidaan valmistaa reaktiossa sopivan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa analogisesti esimerkin 1 menetelmän kanssa seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

| Esimerkki n:o | R ₁ | R ₃ | R ₂ | Sp. |
|------------------|----------------|-------------------|---|-------------|
| <u>Ryhmä a)</u> | | | | |
| 2 | H | CN |  | 180-182° |
| 3 | H | COOEt |  | 145-146° |
| 4 | H | Me |  | 107-109° |
| 5 | H | H |  | fu 231-233° |
| 6 | H | CONH ₂ |  | ch 170-172° |
| 7 | H | Me |  | fu 204-206° |

| Esimerkki n:o | R ₁ | R ₃ | R ₂ | Sp. |
|------------------|----------------|---------------------|---|-----------------|
| <u>Ryhmä b)</u> | | | | |
| 8 | H | CN |  | 178--180° |
| 9 | H | CONH ₂ |  | 201-203° |
| <u>Ryhmä c)</u> | | | | |
| 10 | H | CN | 1-etinyylisykloheksyyliamino  | ch 218° (haj.) |
| 11 | H | Me |  | hfu 108-110° |
| 12 | H | H |  | 154-156° |
| <u>Ryhmä d)</u> | | | | |
| 13 | H | CN |  | hfu 189° (haj.) |
| <u>Ryhmä e)</u> | | | | |
| 14 | H | H |  | 170-171° |
| <u>Ryhmä f)</u> | | | | |
| 15 | H | CONH ₂ | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | 190-193° |
| 16 | H | H | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | 144-145° |
| 17 | H | COO ⁱ Pr | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | 171-173° |
| 18 | H | Me | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | 142-144° |
| 19 | H | CN | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | |
| 20 | Me | CN | -NH-C(CH ₂ OH) ₃ | |

| Esimerkki n:o | R ₁ | R ₃ | R ₂ | Sp. |
|------------------|----------------|----------------|--|----------------|
| <u>Ryhmä g)</u> | | | | |
| 21 | H | H | -NH-C(NH)NH ₂ | nd 230° (haj.) |
| <u>Ryhmä h)</u> | | | | |
| 22 | H | H | 1-adamantyyliamino | 99-101° |
| <u>Ryhmä i)</u> | | | | |
| 23 | H | H |  | 210-212° |
| 24 | H | Me |  | 167° |
| 25 | Me | CN |  | ch 261° (haj.) |
| 26 | H | CN |  | |
| 27 | H | CN |  | 212-214° |

| Esimerkki n:o | R_1 | R_3 | R_2 | Sp. |
|------------------|-------|-------|--|-----|
| 28 | H | CN |  | |
| 29 | H | CN |  | |
| 30 | H | CN |  | |
| 31 | H | CN |  | |
| 32 | Me | CN |  | |

| Esimerkki n:o | R ₁ | R ₃ | R ₂ | Sp. |
|------------------|----------------|--------------------|--|-----|
| 33 | H | CH ₂ OH |  | |
| 34 | H | CONH ₂ |  | |

ch = hydrokloridi
 fu = bis(emäs)fumaraatti
 hf = vetyfumaraatti
 nd = bis(emäs)naftaleeni-
 1,5-disulfonaatti

Me = metyyli
 Et = etyyli
 iPr = isopropyyli

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia, koska niillä on farmakologista aktiviteettia.

Niillä on osoittautunut olevan rytmihäiriöitä estävää vaikutusta ja ne sopivat esimerkiksi sydänlepatuksen käsittelyyn.

Edullisia yhdisteitä, joilla on tämä indikaatio, ovat yhdisteet, joissa R_2 on ryhmä a) - e), g) ja h), varsinkin a), b), d) tai e).

Yhdisteillä on myös β -adrenergistä salpausvaikutusta. Ne ovat siten indikoituja käytettäväksi β -adrenergisina salpaajina esim. suoliston liikkuvuuden paralyysiin liittyvien häiriöiden estämiseen ja käsittelyyn, kuten suolen lamauksen käsittelyyn.

Edullisia yhdisteitä tähän indikaatioon ovat varsinkin yhdisteet, joissa R_2 on ryhmä i), erityisesti esimerkkien 1, 23 ja 24 yhdisteet, ja näistä erityisesti esimerkin 1 yhdiste.

Yhdisteillä on myös verenpainetta alentava vaikutus. Ne ovat siten indikoituja käytettäväksi verenpainelääkkeinä.

Edullisia yhdisteitä tähän indikaatioon ovat sellaiset, joissa R_3 ei ole metyyli ja R_2 on ryhmä a), f) tai i), erityisesti i), ja varsinkin esimerkkien 1 ja 23 yhdisteet, ja erityisesti esimerkin 1 yhdiste.

Sellaisilla yhdisteillä, joissa on indolirenkaan 2-asemassa syaani tai karbamoyyli, varsinkin syaani, on β -adrenergistä salpausvaikutusta. Ne ovat siten indikoituja käytettäväksi β -adrenergisina salpaajina, esimerkiksi sepelvaltimotautien, kuten angina pectoris-taudin ehkäisyyn ja käsittelyyn, sympaattisen hermoston ylikiihotuksesta johtuvien tilojen, kuten hermostollisten sydänhäiriöiden, sydäninfarktin käsittelyyn ja hoitoon, ajoittaisen migreenin, glaukoman ja kilpirauhasmyrkytyksen käsittelyyn.

Edullisia yhdisteitä tähän indikaatioon ovat esimerkkien 1, 24 ja 25 yhdisteet, varsinkin esimerkin 1 yhdiste.

Kaavan I b mukaisilla yhdisteillä on esimerkiksi β -salpaajina edullisemmat ominaisuudet kuin tämän tyyppisiltä yhdisteiltä voitaisiin odottaa; esimerkiksi 2-syaani- ja 2-karbamoyliyhdisteillä, joissa R_2^b on ryhmä i), varsinkin 2-syaaniyhdisteillä ei ole toivottuja sivuvaikutuksia, niillä on pitkä vaikutuksen kesto-aika jne.

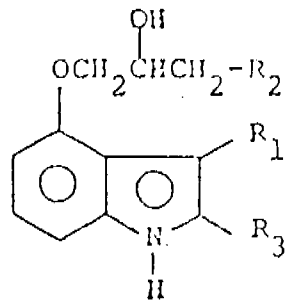
Edellä olevissa käyttötarkoituksissa sopiva annos riippuu tietenkin käytetystä yhdisteestä, antotavasta ja halutusta vaikutuksesta. Yleensä hyviä tuloksia saadaan päivittäisellä annoksella 1-1000 mg.

Yleensä yhdisteiden 2(S)-optiset isomeerit ovat β -salpajina aktiivisempia kuin 2(R)-optiset isomeerit.

Yhdisteitä voidaan antaa lääkkeeksi farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina. Tällaisilla suoloilla on samaa suuruusluokkaa oleva aktiivisuus kuin vapailla emäksillä ja niitä voidaan helposti valmistaa tavanomaisin menetelmin.

Patenttivaatimukset.

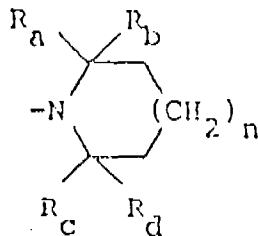
Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I



I

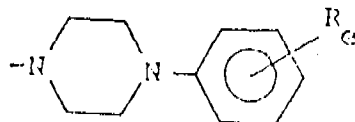
jossa R_1 on vety tai metyyli, R_3 on vety, metyyli, hydroksimetyyli, karboksyyli, 2-5 hiiliatomia sisältävä alkoksikarbonyyli, karbamoyyli tai syaani, ja R_2 on jokin ryhmistä a) - i), joilla on seuraavat merkitykset:

a)

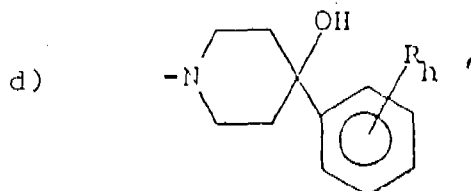
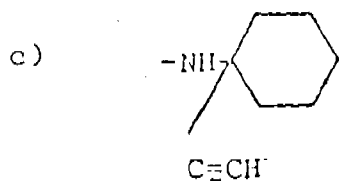


jossa n on 0 tai 1, ja R_a , R_b , R_c ja R_d merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä,

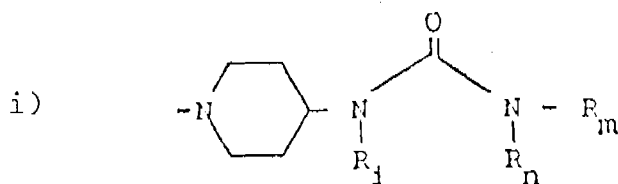
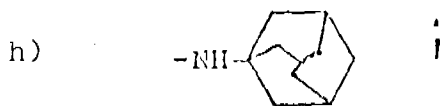
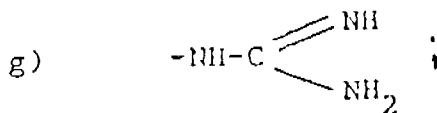
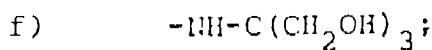
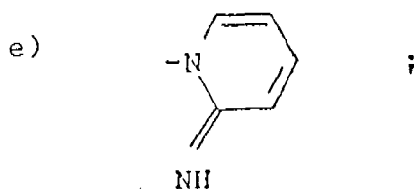
b)



jossa R_e on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli,



jossa R_h on halogeeni, jonka atominumero on 9-35,

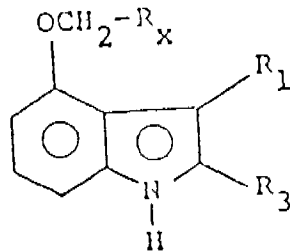


jossa R_1 ja R_n merkitsevät yhdessä substituoitua o-fenyleeniä, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla tai halogeenilla, jonka atominumero on 9-35, ja R_3 :n ollessa syaani R_1 ja R_n voivat lisäksi yhdessä merkitä alempaa alkyleeniä, joka 2-3 hiiliatomilla erottaa typpiä, johon R_1 on liittynyt, typpiä, johon R_n on liittynyt, ja R_m on vety tai alifaattinen, sykloalifaattinen, sykloalifaattisalifaattinen, aralifaattinen tai aromaatt-

tinen ryhmä tai asyyli, sillä edellytyksellä, että

A) kun R_1 on vety ja R_2 on ryhmä b), niin R_3 on metyyli, hydroksimetyyli, karbamoyyli tai syaani, ja

B) kun R_2 on ryhmä h), niin R_3 on vety, karbamoyyli tai syaani, ja sen fysiologisesti hyväksyttävien, hydrolysoituvien johdannaisten valmistamiseksi, joissa 3-aminopropoksi-sivuketjun 2-asemassa oleva hydroksiryhmä on esteröitynä, tunnetaan siitä, että vastaava yhdiste, jolla on kaava II



II

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_x on ryhmä, joka pystyy reagoimaan primaarisen tai sekundäärisen amiinin kanssa muodostaen 2-amino-1-hydroksietyyli-ryhmän, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



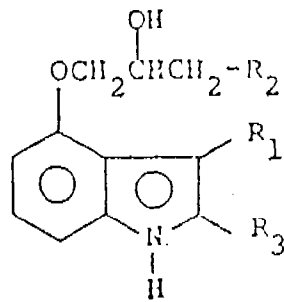
jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä, ja tarvittaessa saadun kaavan I mukaisen yhdisteen 3-aminopropoksisivuketjun 2-asema esteröidään sopivasti.

752009

27
211

Patentkrav.

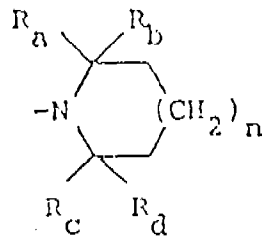
Förfarande för framställning av en förening med formeln I



I

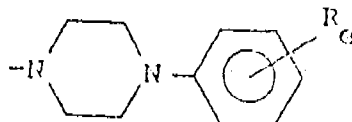
vari R_1 är väte eller metyl, R_3 är väte, metyl, hydroximetyl, karboxyl, alkokikarbonyl, med 2-5 kolatomer, karbamoyl eller cyan och R_2 är en grupp a) till i), varvid grupperna a) till i) har följande betydelser:

a)

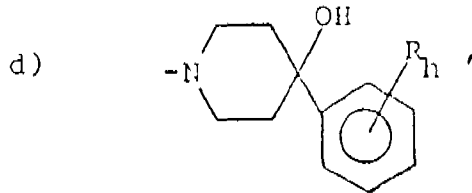
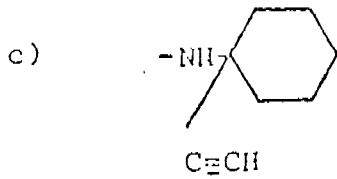


vari n är 0 eller 1 och R_a , R_b , R_c och R_d oberoende av varandra är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer;

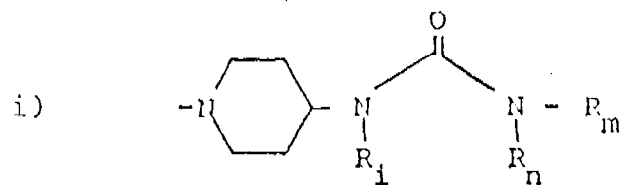
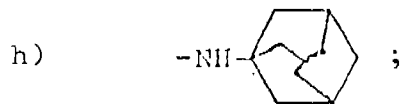
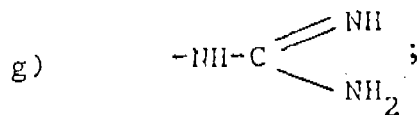
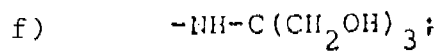
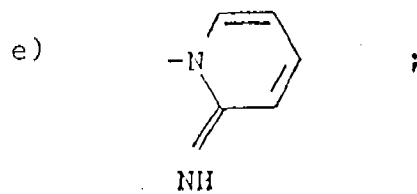
b)



vari R_e är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer;



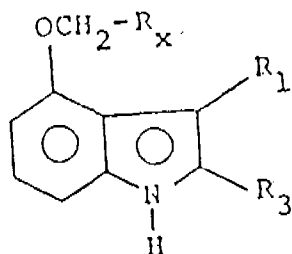
vari R_h är halogen med atomtal från 9 till 35;



vari R_i tillsammans med R_n är o-fenylen som eventuellt substituerats med alkyl med 1-4 kolatomer, alkoxi med 1-4 kolatomer eller halogen med atomtal från 9-35, och då R_3 är cyan, är R_i tillsammans med R_n ytterligare lägre alkylen som med 2 eller 3 kolatomer separerar kväveatomen, vid vilken R_1 är bunden, från kväveatomen, vid vilken R_n är bunden, och R_m är väte eller en alifatisk, cykloalifatisk, cykloalifatisk-alifatisk, aralifatisk eller aromatisk del eller en acyldel, med villkor att

A) då R_1 är väte och R_2 är en grupp b), är R_3 metyl, hydroximetyl, karbamoyl eller cyan, och

B) då R_2 är en grupp h), är R_3 väte, karbamoyl eller cyan, och fysiologiskt godtagbara hydrolyserbara derivat därav, med hydroxigruppen i 2-ställning i 3-aminopropoxi-sidokedjan i förestrad form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en motsvarande förening med formeln II



II

vari R_1 och R_3 är som ovan definierats, och R_x är en grupp som kan reagera med en primär eller sekundär amin för avgivande av en 2-amino-1-hydroxietylgrupp, med en lämplig förening med formeln III



vari R_2 är som ovan definierats, och, då behövt, lämpligen förestrar 2-ställningen i 3-aminopropoxi-sidokedjan i den resulterande föreningen med formeln I.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

2218/74 (CO7D 209/42), 809/71 (CO7D 209/42),
782133 (CO7D 401/14)

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

FI P 50972 (CO7D 209/08),
P 63751 (CO7D 209/08)

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3929 793 (CO7D 241/04)
P 4080 463 (A GIK 31/40)
P 4076 829 (A GIK 31/40)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Enja Partio
Allekirjoitus