



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGGNINGSSKRIFT

67846

C (45) Patentti julkaisun pvm. 10.06.1985  
Tutkittu ja julkaistu

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 471/04

SUOMI—FINLAND  
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansökning 803792  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 05.12.80  
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 05.12.80  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 07.06.81  
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 28.02.85  
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 06.12.79  
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 7942146  
Toteennäytetty-Styrkt

(71) S.A. Labaz-Sanofi N.V., 1, Avenue De Béjar, 1120 Bryssel, Belgia-Belgien(BE)

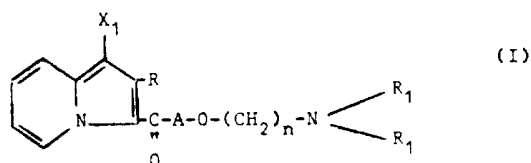
(72) Gilbert Rosseels, Relegem, Henri Inion, Wemmel, Belgia-Belgien(BE)

(74) Oy Borenus & Co Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti vaikuttavien 3-(4-(dialkyyliamino-alkyyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini johdannaisten valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt aktiva 3-(4-(dialkyl-aminoalkyl)-oxi-bensoyl)-indolizinderivat

(57) Tiivistelmä

Menetelmä uusien farmaseuttisesti käyttökelpoisten indolitsiini johdannaisten, joita voidaan kuvata seuraavalla yleisellä kaavalla:

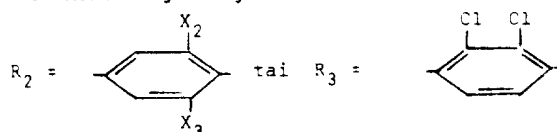


ja niiden farmaseuttisesti soveltuvien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Yhdisteet tunnetaan siitä, että niiden kaavassa

R tarkoittaa alkyyli- tai fenyyliryhmää, jossa on 1...8 hiiliatomia, tai fenyyliryhmää, jolla on 0, 1 tai 2 substituenttia, jotka ovat joko halogeeniatomeja tai alempia alkyyli- tai alkoksiryhmiä,

X<sub>1</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksyryhmää,

A tarkoittaa joko ryhmää



jossa X<sub>2</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksyryhmää, ja X<sub>3</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksyryhmää,

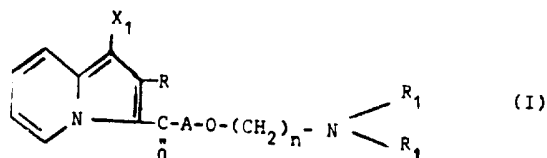
R<sub>1</sub> tarkoittaa metyyli-, etyyli-, n-propyyli- tai n-butyyliryhmää, ja

n tarkoittaa kokonaislukua 2 ja 6:n väliltä, nämä mukaanlukien,  
sillä ehdolla, että kun sekä  $X_2$  että  $X_3$  tarkoittavat vetyä tai metyyliryhmää,  $X_1$  on jokin muu kuin vety.

Yhdisteet ovat tehokkaita sydämen patologisten oireyhtymien, ja erityisesti angina pectoris-taudin ja sydämen rytmihäiriöiden hoidossa.

(57) Sammandrag

Förfarande för framställning av nya farmaceutiskt användbara indolizinderivat med den allmänna formeln.

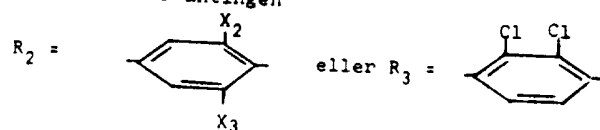


samt deras farmaceutiskt acceptabla syraadditionsalter. Föreningarna kännetecknas av att i formeln

R betecknar en alkylgrupp med 1...8 kolatomer eller en fenylgrupp med 0, 1 eller 2 substituenten, som kan utgöras av halogenatomer eller lägre alkyl- eller alkoxygrupper,

$X_1$  betecknar väte, klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxygrupp,

A betecknar antingen



där  $X_2$  betecknar väte, klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxygrupp och  $X_3$  betecknar väte, klor, brom, jod eller en metylgrupp

$R_1$  betecknar en metyl-, etyl-, n-propyl- eller n-butylgrupp, och

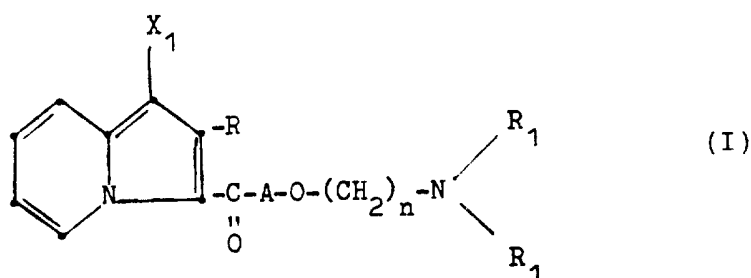
n betecknar ett helt tal mellan 2 och 6, dessa medräknade, med den förutsättningen att då både  $X_2$  och  $X_3$  betecknar väte eller en metylgrupp,  $X_1$  betecknar något annat än väte.

Föreningarna är effektiva för behandling av patologiska syndromer hos hjärtat, och speciellt för behandling av angina pectoris och störningar i hjärtrytmen.

Menetelmä uusien terapeuttisesti vaikuttavien 3-(4-(dialkyyliaminoalkyyli)-oksi-betsovyli)-indolitsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt aktiva 3-(4-(dialkylaminoalkyl)-oxi-bensoyl)-indolizinderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 3-(4-(dialkyyliaminoalkyyli)-oksi-betsovyli)-indolitsiinijohdannaisten, joiden yleinen kaava on

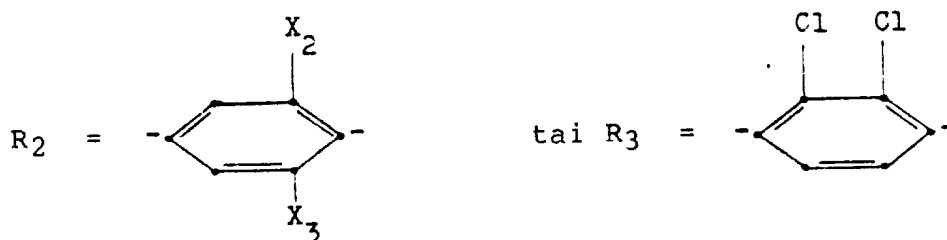


sekä niiden farmaseuttisesti soveltuvien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R tarkoittaa haara- tai suoraketjuista alkyyli ryhmää, jossa on 1...4 hiiliatomia, tai fenyyli ryhmää, jolla on 0, 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka käsittää fluorin, kloorin, bromin, metyylin ja metoksin,

X<sub>1</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksiryhmää

A tarkoittaa joko ryhmää



joissa kaavoissa X<sub>2</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksiryhmää, ja X<sub>3</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli ryhmää,

R<sub>1</sub> tarkoittaa n-propyyli- tai n-butyyliryhmää,

n tarkoittaa kokonaislukua väliltä 3...5 nämä mukaanlukien,

sillä ehdolla, että kun sekä  $X_2$  että  $X_3$  tarkoittavat vetyä tai metyyyliryhmää,  $X_1$  on jokin muu kuin vety.

Em. yleisessä kaavassa (I) R tarkoittaa edullisemmin haara- tai suoraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1...4 hiiliatomia, fenyyli-ryhmää, monofluori-, monokloori-, monobromi-, monometyyli- tai monometoksi-fenyyli-ryhmää, tai difluori-, dikloori-, dibromi-fenyyli-ryhmää.

Puheena olevilla indolitsiinijohdannaisilla on havaittu olevan hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne ovat huomattavan arvokkaita tiettyjen sydämen patologisten oireyhtymien, erityisesti angina pectoris-taudin ja eri syistä johtuvien sydämen sydänpöly- ja kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidossa.

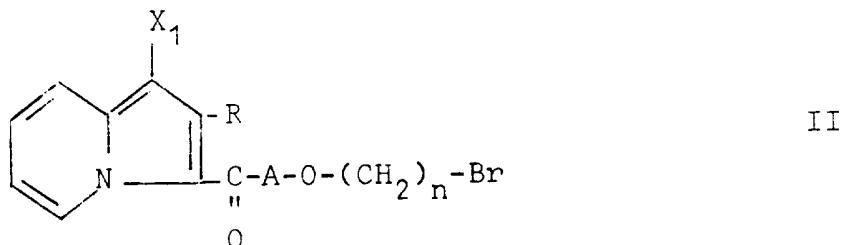
Kyseiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia lääke- ja eläinlääkeseoksissa, jotka sisältävät aktiivisena aineosana ainakin yhden kaavan (I) mukaisen indolitsiinijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti soveltuvan happoadditiosuolan, ja johon lisäksi liittyy farmaseuttinen kantaja tai täyteaine.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää tällaisten lääke- ja eläinlääkeseosten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää sydämen patologisten oireyhtymien, erityisesti angina pectoris-taudin ja sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevassa potilaassa, antamalla tälle potilaalle sopiva annos kaavan (I) mukaista indolitsiinijohdannaista tai sen farmaseuttisesti soveltuvaa happoadditiosuolaa.

Päivittäisen annoksen tulee olla mieluiten 100...300 mg aktiivista aineosaa suun kautta annettuna ja mieluiten 1...3 mg aktiivista aineosaa ruoansulatuskanavan ulkopuolelta annettuna 60 kg painavalle potilaalle.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa kondensoimalla inertissä liuottimessa, kuten esim. bentseenissä tai tolueenissa, bromialkoksibentsoyylindolitsiinia, jonka yleinen kaava on seuraava:

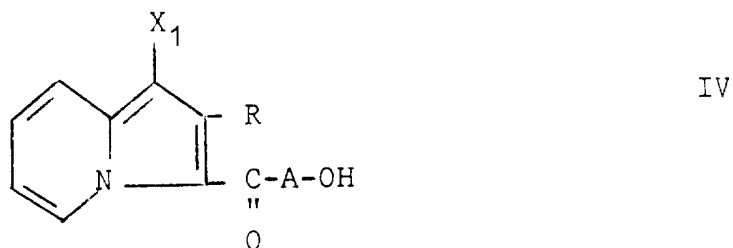


- 5 jossa kaavassa  $X_1$ , R, A ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), sekundäärisen amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on seuraava:

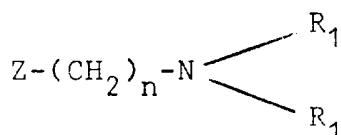


- 10 jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I). Tällöin saadaan haluttu kaavan (I) mukainen indolitsiini johdannainen, joka haluttaessa saatetaan reagoimaan sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, jolloin syntyy yhdisteen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola.

- 15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa kondensoimalla, edullisimmin aproottisessa liuottimessa, kuten esim. asetonissa, metyylietyyliketonissa tai tolueenissa, alkalimetallisuolaa, mieluiten sopivasti substituoidun indolitsiini johdannaisen kalium- tai natrium-suolaa, jota voidaan kuvata yleisellä kaavalla:



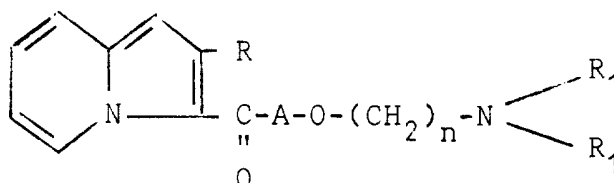
jossa kaavassa R, A ja  $X_1$  tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), alkyyliamino johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on seuraava:



V

5 tai sen happoadditiosuolan kanssa, jossa kaavassa Z tarkoittaa halogeeniatomia, kuten klooria tai bromia tai p-tolueenisulfonyylioksi-ryhmää, ja n ja R<sub>1</sub> tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I). Tällöin saadaan haluttu indolitsiini-johdannainen, joka haluttaessa saatetaan reagoimaan sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, jolloin saadaan yhdisteen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola.

10 Edelleen, keksinnön mukaisesti, kaavan (I) mukaisia indolitsiini-johdannaisia, joissa X<sub>1</sub> tarkoittaa klooria, bromia tai jodia, ja A tarkoittaa ryhmää R<sub>3</sub> tai R<sub>2</sub>, jossa X<sub>2</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksi-ryhmää, ja X<sub>3</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli-ryhmää, voidaan myös valmistaa antamalla indolitsiini-johdannaisen, jonka yleinen kaava on seuraava



VI

20 jossa kaavassa R, R<sub>1</sub> ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), ja A tarkoittaa ryhmää R<sub>3</sub> tai R<sub>2</sub>, jossa X<sub>2</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksi-ryhmää, ja X<sub>3</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli-ryhmää, reagoida

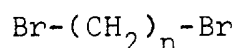
25 a) joko N-kloorisukkinimidin kanssa, joka reaktio tapahtuu sopivassa väliaineessa, kuten dikloorietaanissa ja 0 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä, jolloin saadaan haluttu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X<sub>1</sub> tarkoittaa klooria, vapaassa emäsmuodossa,

b) tai bromin tai jodin kanssa, joka reaktio tapahtuu huoneenlämmössä sopivassa liuottimessa, kuten dioksaa-nissa, ja alkalimetalliasetaatin, kuten esim. natrium-

asetaatin, läsnäollessa, jolloin saadaan haluttu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $X_1$  tarkoittaa bromia tai jodia, vapaassa emäsmuodossa.

5 Saattamalla näin saatu vapaa emäs reagoimaan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa saadaan haluttaessa yhdisteen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola.

10 Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kondensoimalla, parhaiten inertissä liuottimessa, kuten esim. asetonissa tai metyylietyyliketonissa, yllä mainitun kaavan (IV) mukaista yhdisteen alkalimetallisuolaa, mieluiten kalium- tai natriumsuolaa, dibromialkaanin kanssa, jonka yleinen kaava on seuraava



VII

15 jossa kaavassa  $n$  tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I). Tällöin saadaan haluttu, kaavan (I) mukainen yhdiste.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa  $A$  tarkoittaa  $R_2$ -ryhmää, ovat joko yhdisteitä, jotka on selitetty GB-patenttihakemuksessa 80 21924, joka on tehty 4.7.1980,

20 tai yhdisteitä, joita voidaan valmistaa em. patenttihakemuksessa selitettyjen menetelmien mukaisesti.

Sellaisia kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä, joissa  $A$  tarkoittaa  $R_3$ -ryhmää, voidaan valmistaa saattamalla sopiva 2-substituoitu indolitsiini reagoimaan 2,3-dikloori-4-asetyylioksi- tai 4-tosyylioksi-bentsoylikloridin kanssa. Tämä bentsoylikloridijohdannainen taas on valmistettu asetyloimalla 1,2-dikloorianisoli Friedel-Crafts-reaktion olosuhteiden mukaisesti, hapettamalla näin saatu asetyylijohtannainen natriumhypokloriitilla, jolloin muodostuu vastaava bentsoehappojohdannainen, demetyloimalla jodivetyhapolla etikkahapossa, jolloin saadaan 2,3dikloori-4-hydroksibentsoehappo. Viimeksi mainittu yhdiste saatetaan sitten reagoimaan asetyylikloridin tai tosyylikloridin kanssa, jolloin muodos-

25

30

tuu haluttu 2,3-diklooriasetyylioksi- tai 4-tosyylioksi-bentsoehappo. Vastaava asyylikloridi muodostuu sen jälkeen tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi reaktiolla tionyylikloridin kanssa.

- 5 Kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden suhteen todettakoon, että nämä yhdisteet kuuluvat aiemmin mainitun, kaavan I mukaisten yhdisteiden piiriin.

Jo ennestään tunnetaan indolitsiiniyhdisteitä, joilla on farmakologisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne ovat hyödyllisiä angina pectoris-taudin ja sydämen rytmihäiriöiden hoidossa.

10 Tässä yhteydessä voidaan mainita GB-patenttijulkaisu n:o 1.518.443, jossa on yksityiskohtaisemmin selitetty 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksibentsoyyli\_7-indolitsiini, joka tunnetaan nimellä butoprotsiini.

Kyseisessä GB-patentissa selitettyjen yhdisteiden ominaisudeksi on luettu angina pectoris-tautia ehkäisevät ominaisuudet, koska näillä yhdisteillä on seuraavanlaiset vaikutukset sydänverisuonistoon:

- 20 - sydämen lyöntinopeuden väheneminen  
- valtimonpaineen aleneminen  
-  $\alpha$ -antiadrenerginen vaikutus  
-  $\beta$ -antiadrenerginen vaikutus  
- sepelvaltimoa laajentava vaikutus

25 Näiden yhdisteiden aiheuttama veren virtauksen lisääntyminen sydänlihakseen on itse asiassa vain vähäinen, koska niiden vaikutus ei kestä kauaa: virtaus lisääntyy vain muutaman minuutin ajaksi laskimonsisäisen injektion jälkeen.

30 Edelleen, em. GB-patenttijulkaisussa selitetyillä yhdisteillä on vain heikko  $\beta$ -adrenergisyyden vastainen vaikutus. Tämä vaikutus on vain vähäinen sillä minimiannoksella, jolla yllä mainitut neljä muuta vaikutusta sydänverisuonistoon ilmenevät merkittävässä määrin.





tetuilla yhdisteillä ilman, että sydänlihaksen supistuvuus lainkaan pienenee.

5 On edelleen osoitettu, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat vähemmän myrkyllisiä kuin GB-patenttijulkaisussa 1.518.443 selitetyt yhdisteet. Akuutin myrkyllisyyden osoittavat testit, jotka suoritettiin eläimillä laskimonsisäisesti ja suun kautta annetuilla annoksilla, ovat osoittaneet, että kuolettavat annokset ovat keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä suuremmat kuin kyseisessä GB-patentissa selitetyillä johdannaisilla.

10 Ja edelleen, keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä voidaan saavuttaa aineen korkeampi pitoisuus veressä kuin butoprotsiinilla.

15 Siten on osoitettu, että kun koiralle annetaan suun kautta sama annos 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli-7-indolitsiinia ja butoprotsiinia, aiheuttaa edellinen kolme kertaa korkeamman pitoisuuden veressä kuin jälkimmäinen. Samoin, kun keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä on annettu koiralle 20 suun kautta pitkäaikaisena käsittelynä, eivät nämä yhdisteet ole aiheuttaneet minkäänlaisia sivuvaikutuksia sydämeen, jollaisia ovat esim. kammioperäiset rytmihäiriöt, joita taas butoprotsiini aiheuttaa.

25 Lopuksi, keksinnön mukaisesti valmistetut indolitsiini johdannaiset aiheuttavat lievimmän lamaannuttavan vaikutuksen sydänlihaksen supistuvuuteen kuin butoprotsiini.

Ihmisellä angina pectoris-kohtaus on tuskallinen seuraus sydänlihaksen hapensaannin ja -tarpeen välisestä vajauksesta.

30 Jokin yhdiste voi siten olla aktiivinen angina pectoris-taudin hoidossa joko lisäämällä hapensaantia tai vähentämällä hapentarvetta. Ihmisellä angina pectoris-taudin hoidossa yleisesti käytössä olevista tuotteista voidaan mainita dipyridamoli, joka on sepelvaltimon laajentaja ja amiodaroni,

joka vähentää sydänlihaksen hapenkulutusta.

5 Vertailevat kokeet ovat kuitenkin osoittaneet, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat useilta näkökannoilta katsottuna hyvin ylivoimaisia dipyridamoliin ja amiodaroniin verrattuna.

Erityisesti on osoitettu, että dipyridamoli ei vähennä sydänlihaksen hapenkulutusta eikä amiodaronia voida pitää sepelvaltimon laajentajana.

10 Keksinnön mukaisesti valmistetut johdannaiset vaikuttavat näihin molempiin tekijöihin. Siten ne vähentävät sydänlihaksen hapenkulutusta metabolisten vaikutustensa avulla ja myös lisäävät veren virtausta sepelvaltimossa vaikuttaen pitkäaikaisesti. Lisäksi ne eivät estä ja paranna ainoastaan sydänlihaksen verettömyydestä aiheutuvia rytmihäiriöitä  
15 vaan myös useista eri syistä johtuvia sydänkorvake- ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

Siten on ilmeistä, että GB-patenttijulkaisussa 1.518.443 selitettyjä indolitsiini johdannaissia halogenoimalla, metoksi-  
20 loimalla tai metyloimalla saadaan yhdisteitä, joilla on useita uusia sydäntautien hoidossa arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Esimerkiksi:

- Niitä sydänlihaksen kohtia, jotka huuhtoutuvat riittämättömästi verellä, voidaan ravita sepelvaltimoa laajentavan  
25 vaikutuksen avulla, mikä voi aikaansaada ylimääräisen sivukierron kehittymisen. Tämä vaikutus on arvokas sekä angina pectoris-kivun että sydänlihaksen verettömyydestä johtuvien rytmihäiriöiden hoidossa.
- antiadrenerginen vaikutus on myös tärkeä sekä angina  
30 pectoris-taudin että sydämen rytmihäiriöiden hoidossa, kun otetaan huomioon, että sympaattikusjärjestelmän yliaktiivisuudella on tärkeä merkitys näiden kahden sydänsairauden etiologiassa.

Kun sympaattikusjärjestelmän fysiologinen välittäjä on epinefriini, on yhdiste, joka inhiboi kaikkia epinefriinin vaikutuksia, todennäköisesti aktiivisempi kuin yhdiste, joka inhiboi vain osaa näistä vaikutuksista.

- 5 Tästä syystä keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet, jotka inhiboivat epinefriinin sekä  $\alpha$ - että  $\beta$ -vaikutuksia, ovat paremmassa asemassa kuin GB-patenttijulkaisussa 1.518.443 selitetyt johdannaiset, jotka käytännöllisesti katsoen inhiboivat vain  $\alpha$ -vaikutuksia sillä minimiannoksella, 10 jolla muut farmakologiset vaikutukset sydänverisuonistoon ilmenevät.

Niistä keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä, joilla on havaittu merkittävimmät angina pectoris-tautia ehkäisevät vaikutukset, voidaan mainita seuraavat:

- 15 1-Bromi-2-metyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
2-n-Butyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
2-Etyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-kloori-  
20 bentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
2-n-Butyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-kloori-bentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
2-Isopropyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
25 1-Bromi-2-fenyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
1-Kloori-2-etyyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
1-Kloori-2-n-butyli-3- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-propyyli-butyylimino-  
30 propyyli)-oksibentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini  
1-Bromi-2-(4-kloorifenyli)- $\sqrt[4]{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli $\sqrt[7]{7}$ -indolitsiini

Nämä yhdisteet ovat vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti soveltuvana happoadditiosuolana, kuten esim. hydrokloridina tai happo-oksalaattina.

Nämä yhdisteet ovat vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti soveltuvana happoadditiosuolana, kuten esim. hydrokloridina tai happo-oksalaattina.

5 Seuraavassa on selitetty farmakologiset testit, jotka on tehty niiden vaikutusten selvittämiseksi, joita keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä verisuonistoon on.

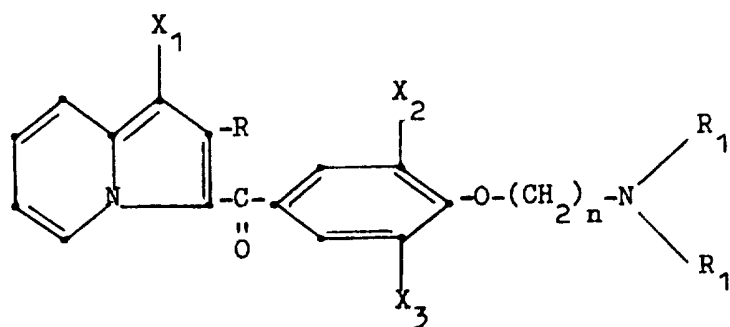
#### I. Angina pectoris-tautia ehkäisevät ominaisuudet

##### 1) Vaikutus sydänlihakseen tulevaan verivirtaan

10 Tämä koe suoritettiin R. Charlierin ja J. Bauthierin esittämän menetelmän mukaan Arzneimittel-Forschung "Drug Research" 23, no 19. 1305-1311 (1973).

15 Koe suoritettiin nukutetuilla koirilla, jotka saivat tutkittavan aineen laskimonsisäisesti. Maksimivaikutuksen voimakkuus sydänlihakseen tulevaan verivirtaan esitettiin prosentteina vastaavasta arvosta ennen injektiota. Vaikutuksen kestoa osoitti aika, joka tarvittiin maksimivaikutuksen pienenemiseen 50%:lla. Tämä aika mitattiin minuutteina.

Seuraavat tulokset kirjattiin:



| $X_1$ | $X_2$ | $X_3$ | R            | $R_1$      | n | Annos<br>mg/kg | Maks. kasvu<br>% | 50%<br>pien.<br>tarv.aika |
|-------|-------|-------|--------------|------------|---|----------------|------------------|---------------------------|
| Br    | Br    | H     | $C_2H_5$     | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 60               | 90                        |
| Br    | Br    | H     | $CH_3$       | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 125              | 40                        |
| Br    | Br    | H     | $n-C_4H_9$   | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | 100              | 20                        |
| Br    | Br    | H     | $n-C_3H_7$   | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | 90               | 20                        |
| Br    | Br    | H     |              | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | 100              | 20                        |
| Br    | Br    | H     |              | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 150              | 100                       |
| H     | Br    | H     |              | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 90               | 25                        |
| Br    | Br    | H     | $CH_3$       | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 77               | 45                        |
| H     | Br    | H     | $n-C_3H_7$   | $n-C_4H_9$ | 3 | 2              | 120              | 25                        |
| H     | Br    | H     | $n-C_4H_9$   | $n-C_4H_9$ | 3 | 5              | 70               | 60                        |
| Br    | Cl    | H     | $iso-C_3H_7$ | $n-C_4H_9$ | 3 | 5              | 133              | 20                        |
| Cl    | H     | H     | $n-C_4H_9$   | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 60               | 30                        |
| H     | Cl    | Cl    | $iso-C_3H_7$ | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 30               | 75                        |
| H     | Cl    | Cl    |              | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 45               | 15                        |
| H     | Cl    | Cl    | $iso-C_3H_7$ | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | 30               | 75                        |



Nämä tulokset osoittavat selvästi, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat arvokkaampia kuin butoprotsiini ja amiodaroni vaikutuksessaan sydänlihakseen tulevaan verivirtaan.

5      2) Antiadrenergiset vaikutukset

Tämän kokeen tarkoituksena oli määrittää tutkittavien yhdisteiden kyky pienentää epinefriinin nostamaa verenpainetta (anti- $\alpha$ -vaikutus) ja epinefriinin kiihdyttämää sydämen lyöntinopeutta (anti- $\beta$ -vaikutus) koiralla, joka oli etukäteen  
10      nukutettu pentobarbitaalilla ja atropiinilla.

- Anti- $\alpha$ -vaikutus

Jokaiselle koiralle määritettiin ensin epinefriiniannos, joka aiheutti toistettavan nousun, n. 100 mm Hg valtimonpaineessa (5...10  $\mu$ g/kg).

15      Sen jälkeen annettiin näin määritetty epinefriiniannos, jonka jälkeen annettiin tutkittava yhdiste laskimonsisäisesti. Sitteen kirjattiin tutkittavan yhdisteen aiheuttama liikapaineen prosentuaalinen lasku verrattuna aikaisemmin havaittuun liikapaineeseen (n. 100 mm Hg).

20      - Anti- $\beta$ -vaikutus

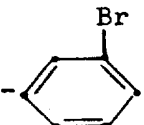
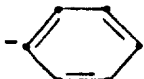
Yllä selitetyn kokeen aikana epinefriini aiheutti toistettavan nousun sydämen lyöntinopeudessa, n. 70 lyöntiä/min. Sitteen kirjattiin tutkittavan yhdisteen aiheuttama sydämen  
25      lyöntinopeuden prosentuaalinen pieneneminen epinefriinin kiihdyttämästä lyöntinopeudesta verrattuna aikaisemmin mitattuun sydämen tiheälyöntisyyteen (n. 70 lyöntiä).

Molemmissa tapauksissa tulokset esitettiin seuraavasti:

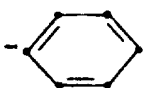
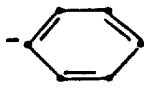
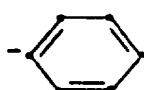
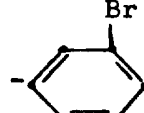
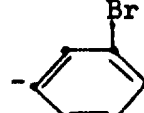
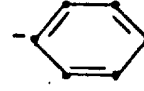
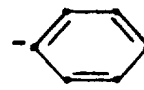
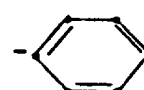
|    |     |             |                   |              |         |     |                |          |
|----|-----|-------------|-------------------|--------------|---------|-----|----------------|----------|
|    | +   | <           | 50%:n             | pieneneminen | paineen | tai | lyöntitiheyden | kasvussa |
|    | ++  | <u>&gt;</u> | 50%:n             | "            | "       | "   | "              | "        |
| 30 | +++ |             | lähes täydellinen | pieneneminen | paineen | tai | lyöntitiheyden | kasvussa |

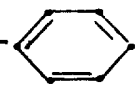
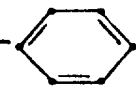
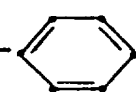
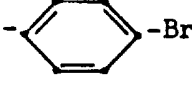
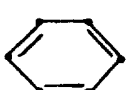
Seuraavat tulokset kirjattiin:

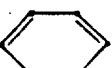
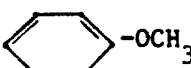
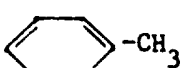
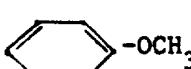


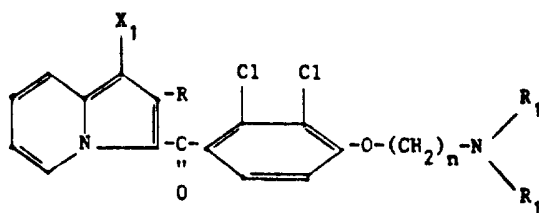
| $X_1$ | $X_2$ | $X_3$ | R                                                                                   | $R_1$      | n | Ammos<br>mg/kg | Anti- $\alpha$<br>vaikut. | Anti- $\beta$<br>vaikut. |
|-------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---|----------------|---------------------------|--------------------------|
| Br    | Br    | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | +++                       | +++                      |
| Br    | H     | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 6              | +++                       | +++                      |
|       |       |       |                                                                                     |            |   |                |                           |                          |
| Br    | Br    | H     |    | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | +++                       | ++                       |
| Br    | Br    | Br    | $n-C_3H_7$                                                                          | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | +++                       | +++                      |
| H     | Br    | H     |    | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | +++                       | ++                       |
| H     | Br    | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 7,5            | +++                       | ++                       |
| H     | Br    | H     | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | 5              | +++                       | ++                       |
| H     | Br    | H     | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_3H_7$ | 3 | 5              | +++                       | ++                       |
| Br    | Br    | H     | $CH_3$                                                                              | $n-C_4H_9$ | 3 | { 5<br>10      | +++<br>+++                | ++<br>+++                |
| H     | Br    | H     | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | { 5<br>10      | +++<br>+++                | ++<br>+++                |
| H     | Br    | H     | $iso-C_3H_7$                                                                        | $n-C_4H_9$ | 3 | 6              | +++                       | ++                       |
| Cl    | H     | H     | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | +++                       | ++                       |
| Cl    | H     | H     | $n-C_3H_7$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | 7,5            | +++                       | +++                      |
| H     | Cl    | H     | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | +++                       | ++                       |
| H     | Cl    | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | ++                        | ++                       |
| H     | Cl    | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 6              | +++                       | ++                       |
| H     | Cl    | Cl    | $iso-C_3H_7$                                                                        | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | ++                        | ++                       |
|       |       |       |  |            |   |                |                           |                          |
| H     | Cl    | H     | $iso-C_3H_7$                                                                        | $n-C_3H_7$ | 3 | 10             | ++                        | ++                       |
|       |       |       |  |            |   |                |                           |                          |
| Br    | Cl    | H     |                                                                                     | $n-C_4H_9$ | 3 | 10             | ++                        | +++                      |
| Br    | Cl    | H     | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_3H_7$ | 3 | 7,8            | ++                        | ++                       |

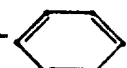
67846

|    |         |    |                                                                                     |            |   |     |     |     |
|----|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---|-----|-----|-----|
| Br | Cl      | H  |    | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | ++  | ++  |
| Br | Cl      | H  | $n-C_4H_9$                                                                          | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | ++  | +   |
| Br | Cl      | H  |    | $n-C_4H_9$ | 3 | 10  | ++  | ++  |
| Br | Cl      | H  |    | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | ++  | ++  |
| Br | Cl      | H  | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 10  | +++ | +++ |
| Br | Cl      | H  |    | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | +++ | ++  |
| H  | Cl      | H  |    | $n-C_4H_9$ | 3 | 10  | ++  | +   |
| Br | Cl      | H  |   | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | +++ | +++ |
| Br | Cl      | H  | $n-C_3H_7$                                                                          | $n-C_4H_9$ | 3 | 10  | +++ | +++ |
| Cl | Cl      | H  |  | $n-C_3H_7$ | 3 | 8   | +++ | ++  |
| Cl | Cl      | H  | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_4H_9$ | 3 | 0,5 | +++ | +   |
| Cl | Cl      | H  | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_3H_7$ | 3 | 3,3 | +++ | +++ |
| Cl | H       | H  |  | $n-C_4H_9$ | 3 | 10  | +++ | ++  |
| Cl | H       | H  |  | $n-C_3H_7$ | 3 | 5   | ++  | +   |
| Cl | H       | H  |  | $n-C_4H_9$ | 3 | 5   | +++ | +++ |
| H  | Br      | H  | $iso-C_3H_7$                                                                        | $n-C_3H_7$ | 3 | 7,5 | +++ | ++  |
| Br | $OCH_3$ | H  | $CH_3$                                                                              | $n-C_3H_7$ | 3 | 7,5 | ++  | ++  |
| Cl | Cl      | Cl | $C_2H_5$                                                                            | $n-C_3H_7$ | 3 | 10  | ++  | ++  |

|                  |                  |                 |                                                                                     |                                 |   |      |     |     |
|------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---|------|-----|-----|
| Cl               | Cl               | Cl              |    | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | ++  |
| Cl               | Br               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| Cl               | Br               | Br              |    | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10   | +   | +   |
| Br               | Cl               | Cl              |    | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| Br               | Cl               | Cl              |    | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| Br               | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | ++  |
| H                | Br               | Br              |    | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| H                | Br               | Br              |   | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| OCH <sub>3</sub> | Cl               | H               |  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H               |  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| H                | OCH <sub>3</sub> | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | ++  |
| Br               | OCH <sub>3</sub> | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 5    | ++  | ++  |
| Br               | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 7    | ++  | ++  |
| Br               | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 7.5  | ++  | ++  |
| H                | CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 8.76 | ++  | ++  |
| H                | CH <sub>3</sub>  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| H                | CH <sub>3</sub>  | H               | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 7.5  | +++ | +++ |
| H                | CH <sub>3</sub>  | H               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| CH <sub>3</sub>  | Br               | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | ++  | ++  |
| CH <sub>3</sub>  | Br               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 2    | +++ | ++  |
| CH <sub>3</sub>  | Br               | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| CH <sub>3</sub>  | Br               | H               | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 7.5  | ++  | ++  |
| Br               | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |
| I                | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10   | +++ | +++ |

|                 |                 |    |                                                                                     |                                 |   |     |     |     |
|-----------------|-----------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---|-----|-----|-----|
| H               | CH <sub>3</sub> | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 5   | ++  | +   |
| CH <sub>3</sub> | Br              | H  |    | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 6.2 | +++ | ++  |
| CH <sub>3</sub> | Br              | H  |    | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 5   | ++  | ++  |
| CH <sub>3</sub> | H               | H  |    | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 6.3 | +++ | +++ |
| CH <sub>3</sub> | H               | H  |    | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 5   | +++ | +++ |
| CH <sub>3</sub> | Cl              | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 5   | +++ | ++  |
| CH <sub>3</sub> | H               | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 5   | ++  | ++  |
| CH <sub>3</sub> | H               | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 5   | +++ | ++  |
| H               | Br              | H  | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 5 | 10  | +++ | +++ |
| Br              | Br              | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 4 | 10  | +++ | ++  |
| Br              | Br              | H  |    | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10  | ++  | +   |
| H               | Br              | Br |   | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 10  | +   | +   |
| H               | Br              | Br |  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10  | +   | +   |
| Br              | Br              | H  |  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10  | +++ | ++  |



| X <sub>1</sub> | R                                                                                   | R <sub>1</sub>                  | n | Annos<br>(mg/kg) | Anti α<br>vaikutus | Anti β<br>vaikutus |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---|------------------|--------------------|--------------------|
| Br             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 3                | +++                | +++                |
| H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10               | ++                 | ++                 |
| Br             | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                     | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10               | ++                 | +                  |
| H              |  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 10               | +                  | +                  |

Butoprotsiini

5

+++

+

Amiodaroni

10

++

++

Nämä tulokset taas osoittivat, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat arvokkaampia kuin aikaisemmat.

## II. Rytmihäiriöitä ehkäisevät ominaisuudet

5 Nämä ominaisuudet osoitettiin antamalla tutkittavaa yhdistettä ruoansulatuskanavan sisäisesti hiirille käyttäen Lawsonin koetta: (J. Pharmac. Exp. Therap. 1968, 160, (1) s. 22...31).

10 Rytmihäiriö aiheutettiin antamalla eläinten hengittää kloroformia täydelliseen valekuolemaan saakka ja myöhemmin huomioimalla kammiorytmi.

Annos, joka suojeli 50% eläimistä kammiövärinäältä, sc. AD<sub>50</sub>-arvo merkittiin muistiin.

Seuraavat tulokset kirjattiin:

| : X <sub>1</sub> | : X <sub>2</sub>  | : X <sub>3</sub>  | : R                               | : R <sub>1</sub>                  | : n | : AD <sub>50</sub> (mg/kg): |
|------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----|-----------------------------|
| : Br             | : Br              | : H               | : CH <sub>3</sub>                 | : n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | : 3 | : 180                       |
| : H              | : Br              | : H               | : n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | : n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | : 3 | : 170                       |
| : Br             | : CH <sub>3</sub> | : CH <sub>3</sub> | : CH <sub>3</sub>                 | : n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | : 3 | : < 100                     |
| : I              | : CH <sub>3</sub> | : CH <sub>3</sub> | : C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | : n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | : 3 | : 100                       |
| Butoprotsiini    |                   |                   |                                   |                                   |     | 270                         |

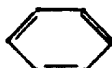
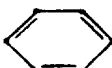
## III. Myrkyllisyys

20 Akuutti myrkyllisyys

Akuutin myrkyllisyyden osoittavat testit suoritettiin rotilla ja hiirillä.

25 Seuraavat tulokset kirjattiin verrattuna butoprotsiiniin. Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä käytettiin oksalaattihappoina, paitsi (\*)-merkittyjä, joita tutkittiin hydrokloridimuodossa.

a) Laskimonsisäisesti rotille

| X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>3</sub> | R                                                                                        | R <sub>1</sub>                  | n | LD <sub>50</sub> (mg/kg)     |
|----------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---|------------------------------|
| (*) Br         | Br             | H              | CH <sub>3</sub>                                                                          | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 70                           |
| H              | Br             | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                          | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 60                           |
| (*) H          | Cl             | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                            | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 65                           |
| H              | Cl             | Cl             | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                        | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | > 100                        |
| (*) Br         | Cl             | H              | -       | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |   | > 100                        |
| (*) H          | Cl             | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                          | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | > 50                         |
|                |                |                |                                                                                          |                                 |   | (LD <sub>0</sub> > 50mg/kg)  |
| Cl             | Cl             | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                            | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 50                           |
| Cl             | H              | H              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                          | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 50                           |
| Br             | Cl             | H              | -  -Cl | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |   | > 100                        |
|                |                |                |                                                                                          |                                 |   | (LD <sub>0</sub> > 100mg/kg) |

Butoprotsiini

22

b) Laskimonsisäisesti hiirille

|                 |                 |   |                                 |                                 |   |      |
|-----------------|-----------------|---|---------------------------------|---------------------------------|---|------|
| (*) Br          | Br              | H | CH <sub>3</sub>                 | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | 50   |
| H               | CH <sub>3</sub> | H | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | > 50 |
| CH <sub>3</sub> | Br              | H | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3 | 50   |

Butoprotsiini

25

c) Ruoansulatuskanavan sisäisesti hiirille

|        |    |   |                 |                                 |   |                                |
|--------|----|---|-----------------|---------------------------------|---|--------------------------------|
| (*) Br | Br | H | CH <sub>3</sub> | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3 | > 5000                         |
|        |    |   |                 |                                 |   | (LD <sub>0</sub> > 5000 mg/kg) |

Butoprotsiini

1600

Nämä tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat paljon vähemmän myrkyllisiä kuin butoprotsiini.

- 5        - Sydämen sietokyky ja yleinen myrkyllisyys pitkäaikaisissa myrkyllisyyskokeissa

10       1-Bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsyyli-7-indolitsiini-hydrokloridi, 2-n-butyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli-7-indolitsiini-hydrokloridi ja 2-n-butyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli-7-indolitsiini-hydrokloridi eivät aiheuttaneet kammioperäisiä rytmihäiriöitä eivätkä koirien kuolleisuutta annoksella 200 mg/kg/päivä suun kautta annettuna.

15       Sitä vastoin butoprotsiinin havaittiin aiheuttavan koiralla kammioperäisiä rytmihäiriöitä jo annoksella 50 mg/kg/päivä suun kautta annettuna; tämän yhdisteen kuolettava annos oli välillä 50...100 mg/kg/päivä.

20       Voidaan arvioida, että hoidollisessa käytössä keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan normaalisti lääke- tai eläinlääke-seoksen muodossa, joka voi olla halutulle antamistavalle sopivassa annosyksikkömuodossa.

25       Siten lääke- tai eläinlääkeseos voi olla annosyksikkömuodossa, joka sopii suun kautta annettavaksi, esim. päällystettynä tai päällystämättömänä tablettina, kova- tai pehmeägelatiinikapselfina, pakattuna pulverina tai tietynvahvuisena suspensiona tai siirappina. Seos voi olla vaihtoehtoisesti peräpuikon muodossa peräsuolen kautta annettavaksi tai liuoksena tai suspensiona ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

30       Seoksen ollessa annosyksikkömuodossa se voi sisältää esimerkiksi 15...50 painoprosenttia aktiivista aineosaa annosyksikköä kohti suun kautta annettavaksi, 3...15% aktiivista aineosaa annosyksikköä kohti peräsuolen kautta annettavaksi ja 3...5% aktiivista aineosaa annosyksikköä kohti ruoansula-

tuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

Riippumatta seoksen muodosta keksinnön mukaisesti valmistettu lääke- tai eläinlääkeseos valmistetaan normaalisti liittämällä ainakin yksi kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola sopivaan farmaseuttiseen kantajaan tai täyteaineeseen, esimerkiksi yhteen tai useampaan seuraavista aineista: maitosokeri, tärkkelykset, talkki, magnesiumstearaatti, polyvinyylipyrrolidoni, algiinihappo, kolloidinen piidioksidi, tislattu vesi, bentsyylialkoholi tai maunparannusaineet.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä:

#### Esimerkki 1

1-Bromi-2-etyyli-3- $\beta$ -4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli-7-indolitsiini ja sen happo-oksalaatti

a) 1-Bromi-2-etyyli-3- $\beta$ -4-(3-bromopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli-7-indolitsiini

Seosta, jossa oli 7,7 g (0,018 moolia) 1-bromi-2-etyyli-3-(3-bromi-4-hydroksibentsoyyli)-indolitsiinia, 5 g (0,036 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 50 ml metyylietyyliketonia sekoitettiin keittopullossa 30 minuuttia. Tähän reaktioseokseen lisättiin sitten 14,4 g (0,072 moolia) 1,3-dibromipropaania ja seosta refluksoitiin 20 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen mineraalisuolat suodatettiin erilleen ja pestiin asetonilla. Liuottimet haihdutettiin pois yhdessä ylimäärän 1,3- dibromipropaania kanssa. Tällä tavalla saatiin 13,2 g tuotetta, joka puhdistettiin piihappoeluutiokromatografialla käyttäen eluantina bentseeniä. Saatiin ensimmäinen fraktio tuntematonta tuotetta ja toinen fraktio, 8 g haluttua tuotetta.

Tällä tavalla saatiin 1-bromi-2-etyyli-3- $\beta$ -4-(3-bromipropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli-7-indolitsiinin saaliiksi 83,6%.  
Sp: 105...106 °C.



b) 1-Bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-  
oksi-3-bromibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini

Seosta, jossa oli 2,2 g (0,004 moolia) 1-bromi-2-etyyli-3-  
/ $\bar{3}$ -(3-bromipropyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiinia, 1,2 g  
5 (0,012 moolia) di-n-propyyliamiinia ja 20 ml tolueenia re-  
fluksoitiin keittopullossa 20 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen  
reaktioseos pestiin kahdesti 10 ml:lla vettä ja liuotin  
haihdutettiin pois vakuumissa. Siten saatiin 2,5 g:n painoi-  
nen jäännös, joka puhdistettiin piihappoeluutiokromatogra-  
10 fialla käyttäen etyyliasetaattia eluenttina. Tällä menetel-  
mällä saatiin 2,4 g 1-bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyli-  
aminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiinia va-  
paassa emäsmuodossa.

c) 1-Bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-  
15 oksi-3-bromibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiinihappo-oksalaatti

Edellä saatu emäs liuotettiin 30 ml:aan etyylieetteriä ja  
annettiin sen sitten reagoida 0,55 g oksaalihiapon kanssa  
70 ml:ssa etyylieetteriä, jolloin saatiin 2,4 g haluttua  
suolaa raakamuodossa. Tästä määrästä saatiin 2,0 g puh-  
20 dasta 1-bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-  
oksi-3-bromibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiinihappo-oksalaattia kite-  
yttämällä uudelleen 75 ml:sta isopropanolia.  
Saalis: 75%, sp. 139...140 °C.

#### Esimerkki 2

25 1-Bromi-2-metyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyyliminopropyyli)-  
oksi-3-bromibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini ja sen suolat

1 l keittopulloon koko ajan sekoittaen lisättiin seos, jossa  
oli 180 ml vettä, 180 ml tolueenia, 73 g (0,178 moolia) 1-  
bromi-2-metyyli-3-(3-bromi-4-hydroksibentsoyyli)-indolitsii-  
30 nia, 42,7 g (0,21 moolia) 1-di-n-butyliamino-3-kloori-  
propaania ja 34,5 g kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta kuu-  
mennettiin refluksoiden 20 tuntia. Huoneenlämpötilaan jääh-  
dyttämisen jälkeen vesifaasi dekantoitui ja tolueenikerros  
pestiin kolme kertaa, joka kerran 200 ml:lla vettä. Tolueeni-  
liuos siirrettiin keittopulloon ja tolueeni tislattiin norma-

lissa ilmanpaineessa kuiviin ja näin saatu jäännös jäähdytettiin.

Tällä tavalla saatiin raakaa 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyli)-oksi-3-bromibentsoyli\_7-indolitsiinia vapaassa emäsmuodossa.

5 Sitten valmistettiin tämän yhdisteen seuraavat suolat:

a) hydrokloridi

Edellä saatuun vapaaseen emäkseen lisättiin liuos, jossa oli 8 g kloorivetyhappoa 61 ml:ssa etyyliasetaattia. Näin syntynyt sakka, 104 g, suodatettiin imulla, pestiin etyyliasetaattilla ja uudelleenkiteytettiin 500 ml:sta isopropanolia. Tällä tavalla saatiin 93 g 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyli)-oksi-3-bromibentsoyli\_7-indolitsiini-hydrokloridia.

Saalis: 84,7%, sp. 172 °C.

15 b) happo-oksalaatti

Edellä saadun vapaan emäksen eetteriliuokseen lisättiin ekvimolekyylinen liuos oksaalihappoa etyyli-eetterissä. Näin saatu suola uudelleenkiteytettiin isopropanolista.

Tällä tavalla saatiin 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyli)-oksi-3-bromibentsoyli-indolitsiini-happo-oksalaatti.

Sp: 89...90 °C.

### Esimerkki 3

25 2-Metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyli\_7-indolitsiinihappo-oksalaatti

250 ml:n keittopulloon lisättiin seos, jossa oli 4 g (0,01 moolia) 2-metyyli-3-(3,5-dibromi-4-hydroksibentsoyli)-indolitsiinia ja 150 ml asetonia. Indolitsiinin liukenemisen jälkeen lisättiin 4 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 2,2 g di-n-butyyliminopropylikloridia. Reaktioseosta refluksoi-

- tiin sekoittaen 16 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäädyttämisen jälkeen mineraalisuolat suodatettiin erilleen ja pestiin asetonilla suodattimella. Asetoni tislattiin sitten pois alennetussa paineessa käyttäen pyöröhaihdutinta ja
- 5 öljymäinen jäännös liuotettiin n. 100 ml:aan etyyliasetaattia. Seos suodatettiin suodattimella ja suodokseen lisättiin 1,5 g vedetöntä oksaalihappoa. Reaktioseoksen annettiin seistä ja kiteytynyt oksalaatti suodatettiin erilleen, pestiin suodattimen päällä ja etyyliasetaatilla ja kuivattiin vakuuissa.
- 10 Tällä tavalla saatiin 6,2 g 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3,5-dibromi-bentsoyyl-7-indolitsiinihappo-oksalaattia.
- Saalis: 92,7%, Sp. 96 °C.

#### Esimerkki 4

- 15 1-bromi-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyl-7-indolitsiinihappo-oksalaatti

- 250 ml:n keittopulloon lisättiin 2,8 g (0,005 moolia) 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyl-7-indolitsiinihappo-oksalaattia ja 80 ml dioksaania. Reaktioseosta sekoitettiin ja indolitsiinin liuettua lisättiin 0,8 g vedetöntä natriumasetaattia. Tiputussuppilon kautta lisättiin tipoittain ja samalla voimakkaasti sekoittaen liuos, jossa oli 0,8 g bromia 20 ml:ssa
- 20 dioksaania. Lämpötila pidettiin n. 20 °C:ssa bromin lisäyksen aikana.

- Kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia huoneenlämmössä, dioksaani tislattiin pois vakuuissa pyöröhaihduttimessa. Kiinteä jäännös liuotettiin veteen, tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiliuos pestiin kolme kertaa vedellä ja kloroformi tislattiin pois alennetussa paineessa. Näin saatu öljymäinen jäännös otettiin kuivaan etyylietteriin ja suodatuksen jälkeen happo-oksalaatti muodostui suodattimelle.
- 30

Tällä tavalla saatiin 1,8 g 1-bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaattia uudelleenkiteyttämällä etyyliasetaatista.

5 Saalis: 55,8%, Sp. 135 °C.

Käyttäen sopivia lähtöaineita ja edellä esitetyissä esimerkeissä selitetyjä menetelmiä valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

|    | Yhdisteet                                                                                                                      | Sp. °C                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 10 | 1-bromi-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti           | 107...108<br>(isopropanolii) |
| 15 | 1-bromi-2-(4-bromifenyyli)-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti | 92...94<br>(isopropanolii)   |
|    | 1-kloori-2-metyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti         | 92...93<br>(isopropanolii)   |
| 20 | 1-kloori-2-etyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti        | 162<br>(isopropanoli)        |
|    | 1-kloori-2-n-propyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti      | 111...112<br>(isopropanolii) |
| 25 | 1-kloori-2-n-butyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti        | 106...108<br>(isopropanolii) |
| 30 | 1-kloori-2-fenyyli-3- $\bar{4}$ -(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksibentsoyyli $\bar{7}$ -indolitsiini-happo-oksalaatti       | 161...162<br>(isopropanoli)  |

|    |                                                                                                                |                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|    | 1-kloori-2-(4-kloorifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini          | 158...159<br>(metanoli)                                |
| 5  | 1-kloori-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti   | 160...161<br>(metanoli)                                |
|    | 1-kloori-2-n-butyyli-3-/4-(6-di-n-butyyliaminoheksyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 80...82<br>(bentseeni)                                 |
| 10 | 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti            | 141...143<br>(10/1 etyyli-asettaatti/<br>isopropanoli) |
| 15 | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti            | 163<br>(isopropanoli)                                  |
|    | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti             | 98...99<br>(isopropanoli)                              |
| 20 | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti        | 145<br>(isopropanoli)                                  |
|    | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti         | 113...115<br>(isopropanoli)                            |
| 25 | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti        | 105...107<br>(bentseeni)                               |
| 30 | 2-n-butyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti         | 136...137<br>(isopropanoli)                            |
|    | 2-n-butyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 86...87<br>(isopropanoli)                              |

|    |                                                                                                                         |                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|    | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti            | 148...149<br>(isopropanoli)      |
| 5  | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-<br>oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti              | 129...130<br>(isopropo-<br>noli) |
|    | 2-(4-fluorifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti   | 110<br>(isopropanoli)            |
| 10 | 2-(4-kloorifenyyli)-/4-(3-di-n-propyyliamino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti   | 163...164<br>(metanoli)          |
| 15 | 2-(4-kloorifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti   | 139...140<br>(isopropo-<br>noli) |
|    | 2-(3-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-propyyliamino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti  | 142...143<br>(isopropo-<br>noli) |
| 20 | 2-(4-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti    | 147...148,5<br>(metanoli)        |
| 25 | 2-(4-metoksi-fenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti | 169<br>(isopropanoli)            |
|    | 2-isopropyyli-3-/4-(5-di-n-butyyliminopen-<br>tyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti         | 80...82<br>(bentseeni)           |
| 30 | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyy-<br>li)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti       | 179<br>(isopropo-<br>noli)       |
|    | 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti             | 141...143<br>(isopropo-<br>noli) |

|    |                                                                                                                             |                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|    | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti                | 161...162<br>(metanoli)                   |
| 5  | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti                  | 116...117<br>(isopropo-<br>noli)          |
|    | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyy-<br>li)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti            | 115...117<br>(isopropo-<br>noli)          |
| 10 | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopro-<br>pyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti          | 168...169<br>(metanoli)                   |
| 15 | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti                | 84...85 ja<br>107...109<br>(isopropanoli) |
|    | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti              | 130...131<br>(isopropo-<br>noli)          |
| 20 | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti                 | 121...122<br>(isopropo-<br>noli)          |
|    | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti               | 157...159<br>(metanoli)                   |
| 25 | 2-(4-metyyli-fenyyli)-3-/4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti | 134...135<br>(isopropo-<br>noli)          |
| 30 | 2-(4-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-propyyliamino-<br>propyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsii-<br>ni-happo-oksalaatti    | 154...155<br>(metanoli)                   |
|    | 2-(4-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyliamino-<br>propyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsii-<br>ni-happo-oksalaatti      | 134...135<br>(isopropo-<br>noli)          |
|    | 2-(3-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyliamino-<br>propyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsii-<br>ni-happo-oksalaatti      | 92...93<br>(isopropo-<br>noli)            |

|    |                                                                                                                  |                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|    | 2-(3-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 148...150<br>(isopropanolinoli)              |
| 5  | 2-(4-kloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti  | 116...118<br>(isopropanolinoli)              |
|    | 2-(4-kloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 159...160<br>(metanolinoli)                  |
| 10 | 1-bromi-2-metyyli-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti     | 89...90<br>(isopropanolinoli)                |
| 15 | 1-bromi-2-metyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti    | 164...165<br>(isopropanolinoli/metanolinoli) |
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(2-dimetyyliminoetyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti            | 164...165<br>(dikloorietaani)                |
| 20 | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(3-dimetyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti         | 150...151<br>(dikloorietaani)                |
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(2-dietyyliminoetyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiinihappo-oksalaatti              | 168...169<br>(dikloorietaani)                |
| 25 | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(3-dietyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 140...141,5<br>(isopropanolinoli)            |
| 30 | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(2-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti     | 163...164<br>(isopropanolinoli)              |
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti     | 139...140<br>(isopropanolinoli)              |



|    |                                                                                                                                           |                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(2-di-n-butyylimino-etyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                    | 164...165<br>(isopropanolinoli)                    |
| 5  | 1-bromi-2-etyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                  | 101...101,5<br>(isopropanolinoli)                  |
|    | 1-bromi-2-n-propyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 92<br>92<br>(bentseeni)                            |
| 10 | 1-bromi-2-n-propyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti             | 132...136<br>(isopropanolinoli)                    |
| 15 | 1-bromi-2-n-butyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti               | 151...152<br>(2/1 isopropanolinoli/metanolinoli)   |
|    | 1-bromi-2-n-butyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti            | 101...103<br>(isopropanolinoli)                    |
| 20 | 1-bromi-2-fenyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                | 169...170<br>(1/1 metanolinoli/isopropanolinoli)   |
|    | 1-bromi-2-fenyyli-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti             | 167...169<br>(isopropanolinoli)                    |
| 25 | 1-bromi-2-(4-metoksi-fenyyli)-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 178...179<br>(metanolinoli)                        |
| 30 | 1-bromi-2-(4-metyyli-fenyyli)-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 169...170,5<br>(1/1 isopropanolinoli/metanolinoli) |
|    | 1-bromi-2-(4-fluorifenyyli)-3-/ <sup>-</sup> 4-(3-di-n-butyyliminoaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti   | 170...171<br>(metanolinoli)                        |

|    |                                                                                                                         |                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|    | 1-bromi-2-(3-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti    | 172...173<br>(metanoli)        |
| 5  | 1-bromi-2-n-butyyli-3-/4-(4-di-n-butyyliamino-butyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti           | 118...120<br>(isopropanoli)    |
|    | 1-kloori-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyli-aminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti           | 115...117<br>(isopropanoli)    |
| 10 | 1-kloori-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyli-aminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 137...138<br>(isopropanoli)    |
| 15 | 1-kloori-2-(3-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti  | 171...172<br>(metanoli)        |
|    | 1-kloori-2-(3-bromifenyyli)-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 194...195<br>(metanoli)        |
| 20 | 1-kloori-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyli-aminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti      | 141<br>(etyyliase-taatti)      |
|    | 1-kloori-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti        | 129<br>(etyyliase-taatti)      |
| 25 | 1-kloori-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti      | 156<br>(isopropanoli)          |
| 30 | 1-kloori-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti       | 136<br>(isopropanoli/heptaani) |
|    | 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-propyyli-aminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 110...112<br>(isopropanoli)    |

|    |                                                                                                                                                   |                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|    | 1-bromi-2-metyyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti                | 108...110<br>(isopropanolii)   |
| 5  | 1-bromi-2-etyyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-propyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti                | 136,5...138<br>(isopropanolii) |
|    | 1-bromi-2-etyyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyliamino-propylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti               | 103...105<br>(isopropanolii)   |
| 10 | 1-bromi-2-n-propylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti            | 95...96<br>(isopropanolii)     |
| 15 | 1-bromi-2-isopropylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti           | 116<br>(isopropanolii)         |
|    | 1-bromi-2-n-butylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-propylyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti          | 159...160<br>(metanolii)       |
| 20 | 1-bromi-2-n-butylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti             | 101...103<br>(isopropanolii)   |
|    | 1-bromi-2-fenylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyliamino-propylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti             | 167,5...169<br>(metanolii)     |
| 25 | 1-bromi-2-fenylyli-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-propylyliamino-propylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti          | 169...170<br>(metanolii)       |
| 30 | 1-bromi-2-(4-kloorifenylyli)-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-butyliaminopropylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti    | 160...161<br>(isopropanolii)   |
|    | 1-bromi-2-(4-kloorifenylyli)-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-propylyliaminopropylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti | 184...185<br>(metanolii)       |
| 35 | 1-bromi-2-(4-bromifenylyli)-3- $\sqrt[4]{}$ -(3-di-n-propylyliaminopropylyli)-oksi-3-klooribentsoyli <sub>7</sub> -indolitsiini-happo-oksalaatti  | 176...177<br>(metanolii)       |

|    |                                                                                                                         |                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|    | 1-bromi-2-(4-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti  | 168...169<br>(isopropanolii)            |
| 5  | 1-bromi-2-(3-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 200...201<br>(metanolii)                |
|    | 1-bromi-2-(3-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti  | 170,5...172<br>(metanolii)              |
| 10 | 1-kloori-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-butyyliamino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti           | 104...105<br>(isopropanolii)            |
| 15 | 1-kloori-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti      | 157<br>(isopropanolii)                  |
|    | 1-kloori-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-butyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti       | 140<br>(isopropanolii)                  |
| 20 | 1-kloori-2-fenyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti     | 172<br>(isopropanolii)                  |
|    | 1-kloori-2-fenyyli-3-/_4-(3-di-n-butyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti      | 146<br>(isopropanolii)                  |
| 25 | 2-metyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-seskvioksalaatti               | 136<br>(etyyliasettaatti)               |
| 30 | 2-etyyli-3-/_4-(3-dimetyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                    | 148<br>(etyyliasettaatti)               |
|    | 2-etyyli-3-/_4-(2-dietyyliaminoetyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                       | 171<br>(etanolii)                       |
| 35 | 2-etyyli-3-/_4-(3-dietyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiinihydrokloridi                          | 191<br>(50/50 etyyliasettaatti/asetoni) |

|    |                                                                                                                            |                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|    | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>hydrokloridi                | 166<br>(etyyliase-<br>taatti)                  |
| 5  | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>hydrokloridi                  | 157<br>(etyyli-<br>asettaatti)                 |
|    | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopro-<br>pyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolit-<br>siini-hydrokloridi          | 145<br>(etyyliase-<br>taatti)                  |
| 10 | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti          | 107<br>(etyyliase-<br>taatti)                  |
| 15 | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopro-<br>pyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolit-<br>siini-happo-oksalaatti     | 126<br>(etyyliase-<br>taatti/eta-<br>noli)     |
|    | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-butyliamino-<br>propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti       | 86<br>(etyyliase-<br>taatti/etyy-<br>lietteri) |
| 20 | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyy-<br>li)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti         | 146<br>(etyyliase-<br>taatti)                  |
|    | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-<br>oksalaatti            | 110<br>(etyyliase-<br>taatti)                  |
| 25 | 2-fenyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti            | 142<br>(etyyliase-<br>taatti/eta-<br>noli)     |
| 30 | 2-fenyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti              | 86<br>(etyyliase-<br>taatti)                   |
|    | 2-(4-fluorifenyli)-3-/4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti | 166<br>(etyyliasetat-<br>ti/etanoli)           |

|    |                                                                                                                                    |                                                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    | 2-(4-fluorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-indolitsii-<br>ni-happo-oksalaatti          | 152<br>(isopropanoli)                           |
| 5  | 2-(4-kloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti        | 190<br>(etyyliase-<br>taatti)                   |
|    | 2-(4-kloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti         | 88<br>(etyyliase-<br>taatti)                    |
| 10 | 2-(3,4-dikloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-seskvioksalaatti    | 114<br>(etyyliase-<br>taatti/iso-<br>propanoli) |
| 15 | 2-(3,4-dikloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti | 95<br>(etyyliase-<br>taatti/iso-<br>propanoli)  |
|    | 2-(3-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti         | 136<br>(etanoli)                                |
| 20 | 2-(3-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-fumaraatti      | 122<br>(etyyliase-<br>taatti)                   |
|    | 2-(4-metyyli-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti      | 126<br>(etyyliase-<br>taatti/iso-<br>propanoli) |
| 25 | 2-(4-metyyli-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti   | 90<br>(etyyliase-<br>taatti)                    |
|    | 2-(4-metoksi-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyli-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti      | 167<br>(asetoni)                                |
| 30 | 2-(4-metoksi-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-<br>aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-<br>indolitsiini-happo-oksalaatti   | tahnamainen<br>n. 70 °C:ssa                     |

|    |                                                                                                                         |                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                         | (etanoli/<br>etyylieet-<br>teri)                |
| 5  | 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti       | 145<br>(etyyliase-<br>taatti/eta-<br>noli)      |
| 10 | 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti         | 95<br>(etyyliase-<br>taatti/etyy-<br>lieetteri) |
|    | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti        | 100<br>(tahnamainen)<br>(etyyliasettaatti)      |
| 15 | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti          | 95<br>(etyyliase-<br>taatti)                    |
|    | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliamino-<br>propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti  | 142<br>(isopropa-<br>noli)                      |
| 20 | 2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti    | 114<br>(isopropa-<br>noli)                      |
| 25 | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliamino-<br>propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti | 86<br>(etyyli-<br>asettaatti)                   |
|    | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-<br>propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indo-<br>litsiini-happo-oksalaatti   | 90<br>(etyyli-<br>asettaatti)                   |
| 30 | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti       | 146<br>(etanoli)                                |
|    | 2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-<br>oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-<br>happo-oksalaatti         | tahnamainen<br>90 ° C:ssa<br>(etyyliasettaatti) |

|    |                                                                                                                                       |                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|    | 2-(4-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                  | 174<br>(etyyli-asettaatti)     |
| 5  | 2-(4-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                    | 133<br>(etyyliase-taatti)      |
|    | 1-bromi-2-metyyli-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                      | 141...143<br>(isopropo-noli)   |
| 10 | 1-bromi-2-n-propyyli-3-/_4-(3-di-n-propyyli-aminopropyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                 | 138...139<br>(isopropo-noli)   |
| 15 | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                       | 131...132,5<br>(isopropo-noli) |
|    | 1-bromi-2-fenyyli-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                      | 160...161<br>(isopropo-noli)   |
| 20 | 1-bromi-2-(4-metyyli-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 105...105<br>(isopropo-noli)   |
|    | 1-bromi-2-(4-bromifenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti             | 148...149<br>(isopropo-noli)   |
| 25 | 1-bromi-2-(3,4-dikloorifenyyli)-3-/_4-(3-di-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 196...197<br>(isopropo-noli)   |
| 30 | 1-bromi-2-(3-kloori-4-metyyli-fenyyli)-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dibromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 168...169<br>(isopropo-noli)   |
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/_4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli-indolitsiini-happo-oksalaatti                        | 134<br>(isopropo-noli)         |
|    | 1-bromi-2-fenyyli-3-/_3-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyyli_7-indo-                                           | 145<br>(etyyli-                |



|    |                                                                                               |                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|    | litsiini-happo-oksalaatti                                                                     | asetaatii)                         |
|    | 1-bromi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-diklooribentsoyly_7-indo-       | 106                                |
|    | litsiini-happo-oksalaatti                                                                     | (etyyliase-<br>taatti)             |
|    | 8-n-butylyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-                                              | 113...113,5                        |
|    | oksi-3-bromibentsoyly_7-indolitsiini-hydrokloridi                                             | (etyyli-<br>asetaatii)             |
|    | 2-n-propyyli-3-/4-(3-dietyylimino-propyyli)-                                                  | 154                                |
|    | oksi-3,5-dibromibentsoyly_7-indolitsiini-                                                     | (80/20                             |
| 10 | hydrokloridi                                                                                  | etyyliasetaatii/<br>asetoni)       |
|    | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-                                                  | 132...133                          |
|    | oksi-3-klooribentsoyly_7-indolitsiini-hydro-                                                  | (etyyliasetaatii/<br>isopropanoli) |
| 15 | 2-n-butylyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-                                              | 104                                |
|    | oksi-3-klooribentsoyly_7-indolitsiini-hydro-                                                  | (etyyliase-<br>taatti)             |
|    | 1-bromi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-klooribentsoyly_7-indolit-        | 156...157                          |
| 20 | siini-hydrokloridi                                                                            |                                    |
|    | 1-kloori-2-(4-kloorifenyyli)-3-/4-(3-di-n-propyylimino-propyyli)-oksibentsoyly_7-indo-        | 168...169                          |
|    | litsiini-happo-oksalaatti                                                                     | (metanoli)                         |
|    | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyylimino-propyyli)-oksibentsoyly_7-indolitsiini-happo-   | 117                                |
| 25 | oksalaatti                                                                                    | (etyyli-<br>asetaatii )            |
|    | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksibentsoyly_7-indolitsiini-          | 80                                 |
|    | happo-oksalaatti                                                                              | (etyyli-<br>asetaatii)             |
| 30 | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-propyylimino-propyyli)-oksi-3-klooribentsoyly_7-indo-        | 172                                |
|    | litsiini-happo-oksalaatti                                                                     | (etyyliase-<br>taatti)             |
|    | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-klooribentsoyly_7-indolitsiini- | 120                                |
|    | happo-oksalaatti                                                                              | (etyyliase-<br>taatti)             |

|    |                                                                                                                                          |                                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|    | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti             | 160<br>(etyyliase-taatti)       |
| 5  | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti               | 78<br>(etyyliase-taatti)        |
|    | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolit-siini-happo-oksalaatti          | 148<br>(etyyliase-taatti)       |
| 10 | 1-metoksi-2-fenyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolit-siini-happo-oksalaatti            | 78<br>(etyyliase-taatti)        |
| 15 | 1-metoksi-2-(4-fluorifenyyli)-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-metoksibentso-yyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 79<br>(etyyliase-taatti)        |
|    | 2-metyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                       | 159<br>(isopropa-noli)          |
| 20 | 2-metyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                      | 171<br>(metanoli)               |
|    | 2-etyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                        | 88<br>(etyyliase-taatti)        |
| 25 | 2-etyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti                       | 121...122<br>(etyyliase-taatti) |
| 30 | 1-bromi-2-metyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti               | 87...90<br>(bentseeni)          |
|    | 1-bromi-2-metyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolit-siini-happo-oksalaatti            | 139...141<br>(isopropa-noli)    |
| 35 | 1-bromi-2-etyyli-3-/ <sup>4</sup> -(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolit-siini-happo-oksalaatti               | 111<br>(bentseeni)              |

|    |                                                                                                                    |                              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|    | 1-bromi-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-propyyliamino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti     | 149<br>(isopropanolii)       |
| 5  | 2-(4-fluorifenyyli)-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti    | 85<br>(etyyliasettaatti)     |
|    | 2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-metyyllibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti              | 149<br>(isopropanolii)       |
| 10 | 2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-metyyllibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti               | 133<br>(etyyliasettaatti)    |
| 15 | 1-metyyli-2-n-propyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti    | 127<br>(etyyliasettaatti)    |
|    | 2-isopropyyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-metyyllibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti          | 91<br>(isopropanolii)        |
| 20 | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-metoksibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti              | 89<br>(isopropanolii)        |
|    | 1-metyyli-2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti      | 99<br>(etyyliasettaatti)     |
| 25 | 1-metyyli-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti       | 117<br>(etyyliasettaatti)    |
| 30 | 1-bromi-2-metyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dimetyyllibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 120...122<br>(isopropanolii) |
|    | 1-jodi-2-etyyli-3-/4-(3-di-n-butyylimino-propyyli)-oksi-3,5-dimetyyllibentsoyyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti   | 115<br>(etyyliasettaatti)    |
| 35 | 2-etyyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksibentsoyyli_7-indolitsiini                            | 117<br>(heptaani)            |

|    |                                                                                                               |                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|    | 2-etyyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                          | 95<br>(heptaani)              |
|    | 2-fenyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyli-aminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                         | 99<br>(heptaani)              |
| 5  | 2-fenyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                          | 87<br>(heptaani)              |
|    | 2-(4-fluorifenyli)-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyliaminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                | 119<br>(heptaani)             |
| 10 | 2-(4-fluorifenyli)-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                 | 95...96<br>(heptaani)         |
| 15 | 1-bromi-2-etyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                    | 164<br>(isopropanolii)        |
|    | 1-bromi-2-fenyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyliaminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti | 171<br>(isopropanolii)        |
| 20 | 1-kloori-2-fenyli-3-/2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyliaminopropyli)-oksibentsoyli_7-indolitsiini                 | 136<br>(heptaani)             |
|    | 2-n-butyli-3-/4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksi-3-jodibentsoyli_7-indolitsiini-happo-oksalaatti              | 90...92<br>(etyyliasettaatti) |

|                                                                                                                  |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 2-n-butylyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-metyyli-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti        | 147<br>(isopropanolin)  |
| 1,2-dimetyyli-3-(4-(3-di-n-butylyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti          | 105<br>(etyyliasetatti) |
| 2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-butylyliaminopropyyli)-oksi-3-metyyli-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti           | 137<br>(etyyliasetatti) |
| 2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-metyyli-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti           | 149<br>(isopropanolin)  |
| 1-metyyli-2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-butylyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti    | 143<br>(etyyliasetatti) |
| 1-metyyli-2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti    | 160<br>(etyyliasetatti) |
| 1-metyyli-2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti           | 130<br>(etyyliasetatti) |
| 1-metyyli-2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-butylyliaminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti           | 96<br>(etyyliasetatti)  |
| 1-metyyli-2-n-butylyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti | 143<br>(asetoni)        |

67846

|                                                                                                              |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1-metyyli-2-n-butyli-3-(4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyli)-indolitsiini happo-oksalaatti | 98<br>(asetoni)     |
| 1-metyyli-2-n-butyli-3-(4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini happo-oksalaatti         | 130<br>(asetoni)    |
| 1-metyyli-2-n-butyli-3-(4-(3-di-n-propylyli-aminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini happo-oksalaatti      | 133<br>(asetoni)    |
| 1-metyyli-2-n-butyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-propylyliaminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini           | 150<br>(asetoni)    |
| 1-metyyli-2-n-butyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini              | 90<br>(asetoni)     |
| 2-etyyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini                         | 95<br>(heptaani)    |
| 2-fenyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-propylyli-aminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini                      | 99<br>(heptaani)    |
| 2-fenyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyli-aminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini                         | 87<br>(heptaani)    |
| 2-(4-fluorifenyli)-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-propylyliaminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini             | 119<br>(heptaani)   |
| 2-(4-fluorifenyli)-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksi-bentsoyli)-indolitsiini                | 95-96<br>(heptaani) |

|                                                                                                                   |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1-bromi-2-etyyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-butyyliaminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti   | 164<br>(isopropanolii) |
| 1-bromi-2-fenyyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti | 171<br>(isopropanolii) |
| 1-kloori-2-fenyyli-3-(2,3-dikloori-4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini                 | 136<br>(heptaani)      |

ESIMERKKI 5

1-kloori-2-etyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dikloori-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti

Liuokseen, jossa oli 57,05 g (0,12 moolia) 2-etyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dikloori-bentsoyyli)indolitsiinia 1100 ml:ssa dikloorietaania, lisättiin vähitellen 2 tunnin aikana 26,8 g (0,2 moolia) N-kloorisukkinimidia. Tämän lisäyksen aikana lämpötila pidettiin välillä 0 ja 10 °C.

Dikloorietaaniliuosta sekoitettiin tunnin ajan ja pestiin sitten 500 ml:lla vettä. Liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä ja öljymäinen jäännös kerättiin kuivaan etyylietteriin. Tämän jälkeen tuotteeseen lisättiin kuivan oksaalihapon etteriliuosta ja suola kiteytettiin uudellen etyyliasetaatista.

Tällä tavalla saatiin 18,3 g 1-kloori-2-etyyli-3-(4-(3-di-n-propyyliaminopropyyli)-oksi-3,5-dikloori-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaattia, tuotos 30 %, sulamispiste 141 °C.

ESIMERKKI 6

1-bromi-2-(4-bromi-fenyyli)-3-(4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaatti

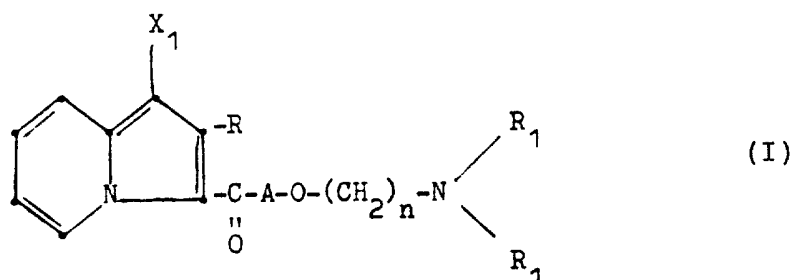
Liuokseen, jossa oli 23,5 g (0,05 moolia) 1-bromi-2-(4-bromi-fenyyli)-3-(4-hydroksi-bentsoyyli)-indolitsiinia 250 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 7,6 g (0,055 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia. Väliainetta sekoi-tettiin samalla lämmittäen tunnin ajan 70...80 °C:seen, ja jäädyttämisen jälkeen siihen lisättiin 18,8 g (0,055 moolia) 1-tosyylioksi-3-di-n-butyylimino-propaania. Sekoitusta jatkettiin 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja seosta lämmitettiin edelleen 70...80 °C:ssa tunnin ajan. Näin muodostetun emäksen hapan oksalaatti saatiin käyttäen oksaalihappoa.

Tällä tavalla saatiin 26,3 g isopropanolista uudelleen-kiteytettyä 1-bromi-2-(4-bromi-fenyyli)-3-(4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiini happo-oksalaattia. Tuotos 72 %, sulamispiste 92...94 °C.



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 3-(4-(dialkyyli-aminoalkyyli)-oksi-bentsoyyli)-indolitsiinijohdannaisten, joiden yleinen kaava on

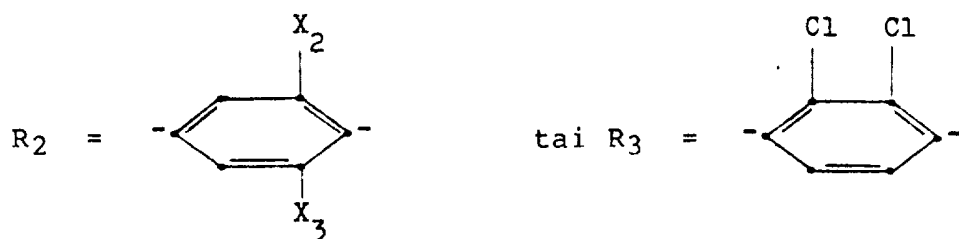


sekä niiden farmaseuttisesti soveltuvien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R tarkoittaa haara- tai suoraketjuista alkyyyliryhmää, jossa on 1...4 hiiliatomia, tai fenyyyliryhmää, jolla on 0, 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, joka käsittää fluorin, kloorin, bromin, metyylin ja metoksin,

X<sub>1</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksiryhmää

A tarkoittaa joko ryhmää



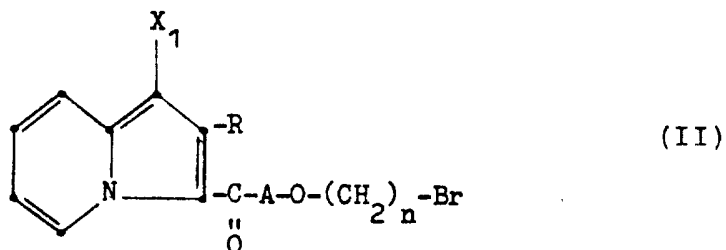
joissa kaavoissa X<sub>2</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksiryhmää, ja X<sub>3</sub> tarkoittaa vetyä, klooria, bromia, jodia tai metyyyliryhmää,

R<sub>1</sub> tarkoittaa n-propyyli- tai n-butyyliryhmää,

n tarkoittaa kokonaislukua väliltä 3...5 nämä mukaanlukien, sillä ehdolla, että kun sekä X<sub>2</sub> että X<sub>3</sub> tarkoittavat vetyä tai metyyyliryhmää, X<sub>1</sub> on jokin muu kuin vety,

t u n n e t t u siitä, että

- a) bromialkoksibentsoyyli-indolitsiini, jonka yleinen kaava on

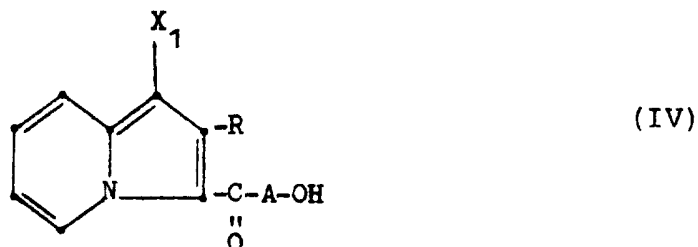


jossa kaavassa  $X_1$ ,  $R$ ,  $A$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä, kondensoidaan inertissä liuottimessa sekundaarisen amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on

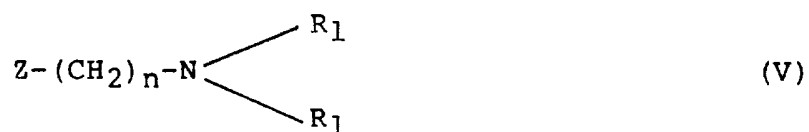


jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin muodostuu haluttu indolitsiini johdannainen, tai

- b) sellaisen indolitsiini johdannaisten alkalimetallisuola, jota johdannaista voidaan kuvata yleisellä kaavalla

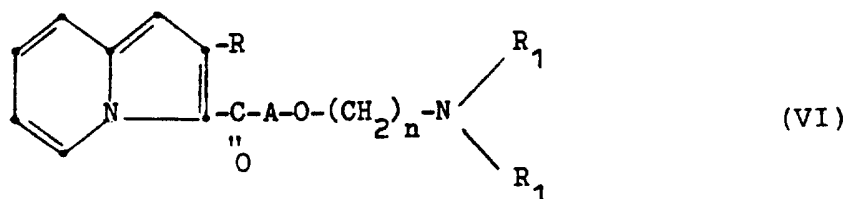


jossa kaavassa  $R$ ,  $A$  ja  $X_1$  tarkoittavat samaa kuin edellä, kondensoidaan aproottisessa liuottimessa alkyyliamino johdannaisten kanssa, jonka yleinen kaava on seuraava



tai sen happoadditiosuolan kanssa, jossa kaavassa Z tarkoittaa halogeeniatomia tai p-tolueenisulfonyyli-oksiryhmää ja n ja R<sub>1</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan haluttu indolitsiinijohdannainen, tai

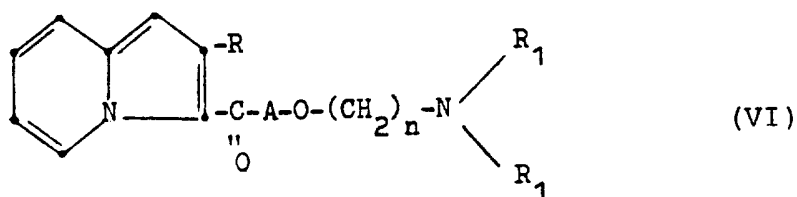
- c) indolitsiinijohdannainen, jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R, n ja R<sub>1</sub> tarkoittavat samaa kuin yllä, ja ryhmässä A X<sub>2</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksisiryhmää ja X<sub>3</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksisiryhmää, saatetaan reagoimaan N-kloorisukkinimidin kanssa, joka reaktio tapahtuu sopivassa väliaineessa ja 0 °C:n ja huoneenlämpötilan välillä, jolloin saadaan haluttu indolitsiinijohdannainen, jossa X<sub>1</sub> tarkoittaa klooria, vapaassa emäsmuodossa,

tai

- d) indolitsiinijohdannainen, jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R, n ja R<sub>1</sub> tarkoittavat samaa kuin yllä, ja ryhmässä A X<sub>2</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksisiryhmää ja X<sub>3</sub> tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai metyyli- tai metoksisiryhmää, saatetaan reagoimaan bromin tai jodin kanssa, joka reaktio tapahtuu huoneenlämmössä sopivassa liuottimessa ja alkalimetalliasetaatin läsnäollessä, jolloin saadaan haluttu indolitsiini-

johdannainen, jossa  $X_1$  tarkoittaa bromia tai jodia, vapaassa emäsmuodossa;

ja että edellisen mukaan saatu yhdiste saatetaan haluttaessa reagoimaan sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, jolloin saadaan yhdisteen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että yhdisteissä R tarkoittaa haara- tai suoraketjuista alkyyli ryhmää, jossa on 1...4 hiiliatomia, fenyyli ryhmää, monofluori-, monokloori-, monobromi-, monometyyli- tai monometoksi-fenyyli ryhmää, tai difluori-, dikloori-, dibromi-fenyyli ryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä 2-n-butyyli-3-(4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiinin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t - t u siitä, että

- a) 2-n-butyyli-3-(4-(3-bromipropyyli)-oksi-3-bromibentsoyyli)-indolitsiini kondensoidaan di-n-butyliamiinin kanssa,  
tai
- b) 2-n-butyyli-3-(3-bromi-4-hydroksibentsoyyli)-indolitsiini kondensoidaan 1-di-n-butyliamino-3-kloori-propanin tai 1-tosyloksi-3-di-n-butyliamino-propanin kanssa.

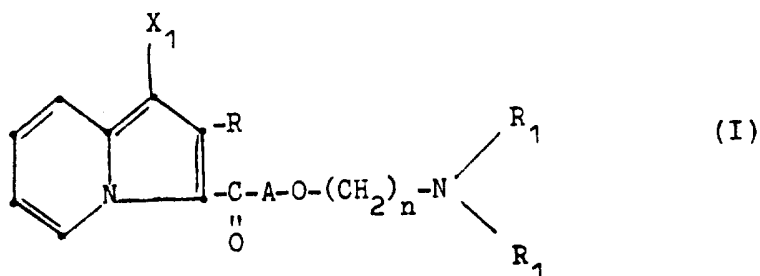
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä 1-bromi-2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-butyyliminopropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli)-indolitsiinin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t - t u siitä, että

- a) 1-bromi-2-fenyyli-3-(4-(3-bromipropyyli)-oksi-3-klooribentsoyyli)-indolitsiini kondensoidaan di-n-butyliamiinin kanssa,  
tai

- b) 1-bromi-2-fenyyli-3-(3-kloori-4-hydroksibentsoyyli)-indolitsiini kondensoidaan 1-di-n-butvyliamino-3-klooripropaanin tai 1-tosyloksi-3-di-n-butyliamino-propaanin,  
tai  
2-fenyyli-3-(4-(3-di-n-butyliaminopropyli)-oksi-3-klooribentsoyyli)-indolitsiini saatetaan reagoimaan bromin kanssa.

### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma 3-(4-(dialkylaminoalkyl)-oxibensoyl-indolizinderivat med den allmänna formeln

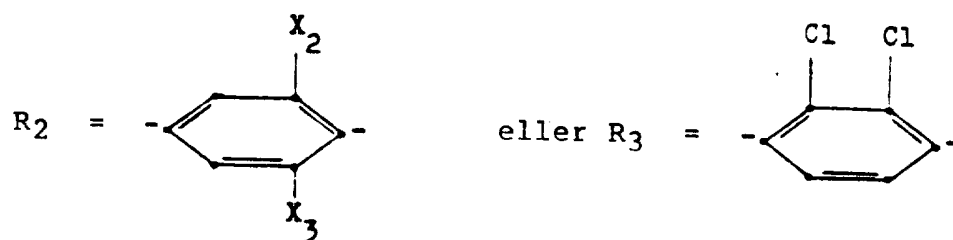


samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav, i vilken formel

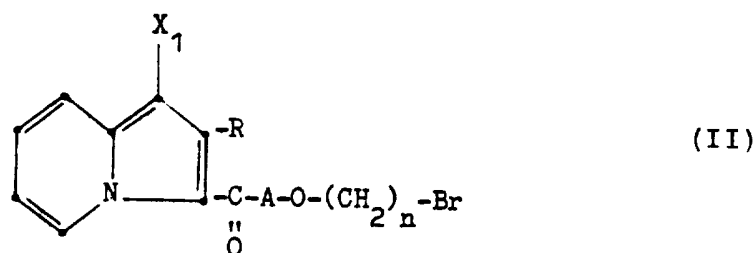
R betecknar en förgrenad eller rakkedjig alkylgrupp med 1...4 kolatomer, eller en fenylgrupp med 0, 1 eller 2 substituenten, vilka är valda ur gruppen som omfattar fluor, klor, brom, metyl och metoxi,

X<sub>1</sub> betecknar väte, klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxigrupp,

A betecknar antingen gruppen



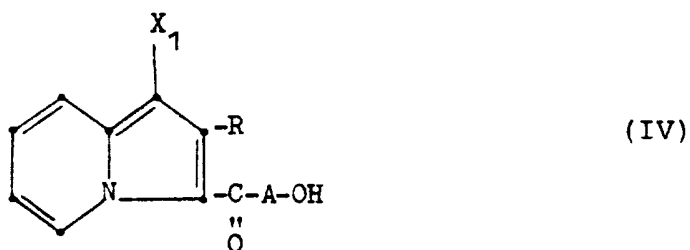
- i vilka formler  $X_2$  betecknar väte, klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxigrupp, och  $X_3$  betecknar väte, klor, brom, jod eller en metylgrupp,
- $R_1$  betecknar en n-propyl- eller n-butylgrupp,
- $n$  betecknar ett helt tal mellan 3 och 5, dessa medräknade,
- under förutsättningen att då både  $X_2$  och  $X_3$  betecknar väte eller metyl, betecknar  $X_1$  något annat än väte,
- k ä n n e t e c k n a t    därav, att
- a) en bromalkoxi-bensoyl-indolizin med den allmänna formeln



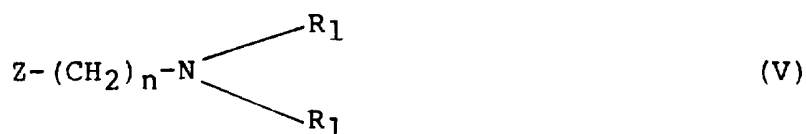
i vilken formel  $X_1$ , R, A och  $n$  betecknar samma som ovan, kondenseras i ett inert lösningsmedel med en sekundär amin med den allmänna formeln



- i vilken formel  $R_1$  betecknar samma som ovan, varvid bildas det önskade indolizinderivatet, eller
- b) ett alkalimetallsalt av indolizinderivat med den allmänna formeln

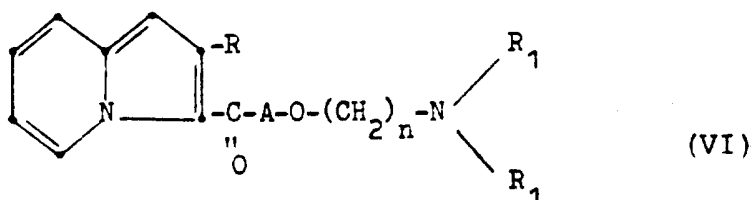


i vilken formel R, A och  $X_1$  betecknar samma som ovan, kondenseras i ett aprotiskt lösningsmedel med ett alkylaminoderivat med den allmänna formeln



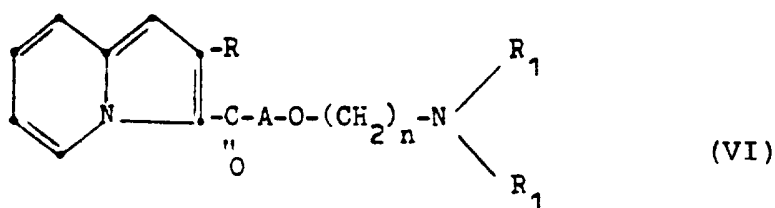
eller ett syraadditionssalt därav, i vilken formel Z betecknar en halogenatom eller en p-toluensulfonyloxi-grupp och n och  $R_1$  betecknar samma som ovan, varvid man erhåller det önskade indolizinderivatet, eller

- c) man bringar ett indolizinderivat med den allmänna formeln



i vilken formel R, n och  $R_1$  betecknar samma som ovan, och i gruppen A  $X_2$  betecknar klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxigrupp och  $X_3$  betecknar klor, brom, jod eller en metylgrupp, att reagera med N-klorsuccinimid, vilken reaktion utförs i ett lämpligt medium och mellan 0 °C och rumstemperatur, för att erhålla det önskade indolizinderivatet, där  $X_1$  betecknar klor, i form av fri bas, eller

- d) man bringar ett indolizinderivat med den allmänna formeln



i vilken formel R, n och R<sub>1</sub> betecknar samma som ovan, och i gruppen A X<sub>2</sub> betecknar klor, brom, jod eller en metyl- eller metoxigrupp och X<sub>3</sub> betecknar klor, brom, jod eller en metylgrupp, att reagera med brom eller jod, vilken reaktion utförs i rumstemperatur i ett lämpligt lösningsmedel och i närvaro av ett alkali-metallacetat för att erhålla det önskade indolizin-derivatet, där X<sub>1</sub> betecknar brom eller jod, i form av fri bas;

och att den så erhållna föreningen, om så önskas, bringas att reagera med en lämplig organisk eller oorganisk syra för att bilda ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditions-salt av föreningen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att R betecknar en förgrenad eller rakkedjig  
alkylgrupp med 1...4 kolatomer, en fenylgrupp, en mono-  
fluor-, monoklor-, monobrom-, monometyl- eller monometoxi-  
fenylgrupp, eller en difluor-, diklor-, dibrom-fenylgrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställ-  
ning av 2-n-butyl-3-(4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxi-3-  
brombensoyl)-indolizin och dess farmaceutiskt acceptabla  
syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

- a) 2-n-butyl-3-(4-(3-brompropyl)-oxi-3-brombensoyl)-indo-  
lizin kondenseras med di-n-butylamin,  
eller
- b) 2-n-butyl-3-(3-brom-4-hydroxi-bensoyl)-indolizin kon-  
denseras med 1-di-n-butylamino-3-klor-propan eller  
1-tosyloxi-3-di-n-butylamino-propan.



4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för framställning av 1-brom-2-fenyl-3-(4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxi-3-klorbensoyl)-indolizin och dess farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

- a) 1-brom-2-fenyl-3-(4-(3-brompropyl)-oxi-3-klorbensoyl)-indolizin kondenseras med di-n-butylamin, eller
  - b) 1-brom-2-fenyl-3-(3-klor-4-hydroxi-bensoyl)-indolizin kondenseras med 1-di-n-butylamino-3-klorpropan eller 1-tosyloxi-3-di-n-butylaminopropan, eller
- 2-fenyl-3-(4-(3-di-n-butylaminopropyl)-oxi-3-klorbensoyl)-indolizin bringas att reagera med brom.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 61 030 (C 07 D 471/04).