

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 762409 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762409

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D405/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.02.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

25.08.1975 US 607600

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Klioze, Solomon Samuel, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Novick, William Joseph, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

3-fenyylispiro(isobentsofuraani-1,4'-piperidiini)sulfeeniamideja ja niiden johdannaisia

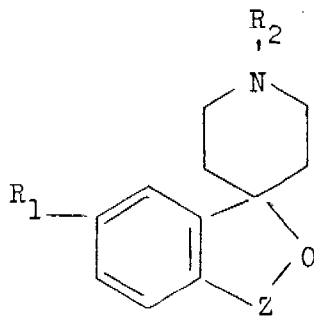
3-fenyylispiro(isobenzofuran-1,4'-piperidin)sulfenamider och deras derivat

Hoechst Aktiengesellschaft; 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

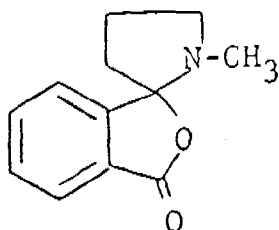
3-fenyyliSpiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]sulfeeniamideja ja niiden johdannaisia - 3-fenylispiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]sulfenamider och deras derivat

Tämä keksintö koskee uusia 3-fenyyliSpiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]sulfeeniamideja ja niiden johdannaisia, jotka ovat käyttökel-
poisia virtsaneritystä edistäviä aineita, menetelmiä niiden valmistamiseksi, menetelmiä niiden käyttämiseksi farmaseuttisesti tehoavin määrin, ja farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät näitä yhdisteitä oleellisina vaikuttavina aineosina.

Parhaan tietämyksemme mukaisesti tämän keksinnön yhdisteitä ei ole tätä ennen selostettu tai ehdotettu tarkoitukseen käytettäväksi. Spiro[ftalaani-piperidiinit], joiden kaava on:



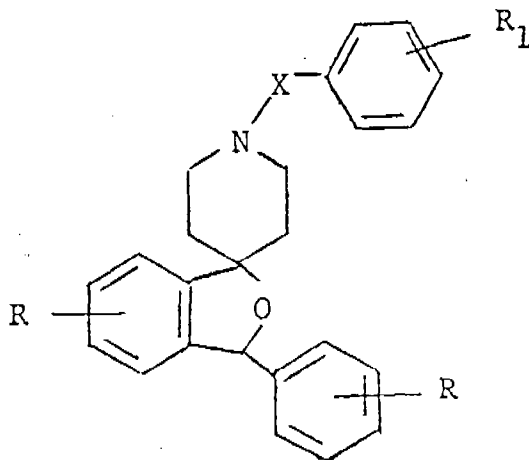
jossa R_1 on vety, pienalkyyli, pienalkoksi, halogeeni tai trifluorimetyyli, R_2 on vety tai bentsyyli, ja Z on $-CH_2-$ tai $-CO-$, ja joita ovat selostaneet W.J. Houlihan ym. U.S.-patentissa 3,686,186 ovat keksinnön piirin ulkopuolella, samoin kuin 1,3-dihydrospiro[isobentsofuraanit], joita ovat selostaneet Bauer ym. U.S.-patenttihakemuksessa Serial n:o 424,080 ja 424,117, molemmat kirjattu joulukuun 12. päivänä 1973, Duffy U.S.-patenttihakemuksessa Serial n:o 596,163, kirjattu heinäkuun 15. päivänä 1975 ja Klioze ym. U.S.-patenttihakemuksessa Serial n:o 573,145, kirjattu huhtikuun 30. päivänä 1975. Sama koskee spiropiperidiinejä, joita ovat selostaneet Marxer ym. [J.Org.Chem., 40, n:o 10, 1427 (1975)] ja luonnontuotetta, jonka kaava on:



joita ovat selostaneet Y. Inubushi ym. [Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 12, 749, (1964)].

Tämän keksinnön yhdisteet poikkeavat merkittävästi alalla aikaisemmin tunnetuista yhdisteistä ja niillä on odottamaton farmakologinen vaikutus.

Tämän keksinnön 3-fenyyli-1,4'-piperidiini-sulfeeniamidien ja niiden johdannaisten kaava on:



jossa R on vety, halogeeni, pienalkoksi, pienalkyyli tai hydroksi; R_1 on vety, pienalkoksi, halogeeni, pienalkyyli, nitro tai amino; ja X on $-S-$, $-SO-$ tai $-SO_2-$.

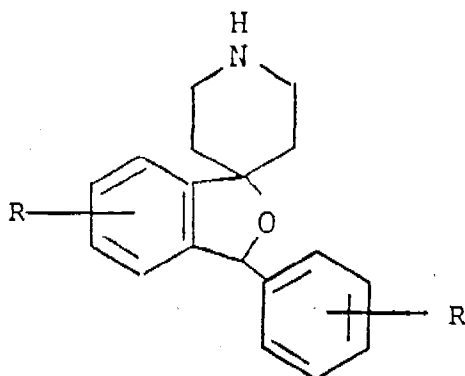
Ensisijaisia ovat yhdisteet, joissa R_1 on vety ja X on -S-.

Keksinnön yhdisteitä valmistetaan seuraavalla menetelmällä, jossa R_1 ovat aikaisemmin määritellyjä. Lähtöaineita on selostettu U.S.-patentti-hakemuksessa Serial No. 424,117, kirjattu joulukuun 12. päivänä 1973.

o-halogeeni-bentsoehappoa, jossa on substituenttina edellä määritelty radikaali R, käsitellään halogeenointiaineen kanssa, jolloin muodostuu vastaavaa bentsoyylikloridia, jonka annetaan reagoida 2-amino-2-metyyli-1-propanolin kanssa, jolloin saadaan o-halogeeni-N-(1-hydroksi-2-metyyli-2-propyyli)-bentsamidia, joka syklistoidaan o-halogeeni-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]-3-oniksi, jota käsittelemällä dehydraavan aineen kuten tionyylikloridin kanssa. Tämä o-halogeeni-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]-3-oni muutetaan tavanomaisissa olosuhteissa Grignard-reagenssiksi, jonka annetaan reagoida 1-bentsyyli-4-piperididonin kanssa, jolloin saadaan oksatsolinyyli-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]-3-onin kanssa, jolloin saadaan oksatsolinyyli-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini]-3-onin vesipitoisen suolahapon tai rikkihapon kanssa käsittelemällä muutetaan 1,3-dihydro-1'-bentsyyli-3-hydroksi-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], joka muutetaan pelkistävällä aineella kuten litiumaluminiumhydridillä tai natrium-bis(2-metoksi)aluminiumhydridillä käsittelemällä o-bentsyylihydroxyli-1-bentsyyli-piperidoliksi. Tätä käsitellään hapon, kuten suolahapon, muurahaishapon tai o-tolueenisulfonihapon kanssa, jolloin saadaan 1,3-dihydro-1'-bentsyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], joka hydrataan, jolloin muodostuu vastaavaa 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä], jossa on edellä määritelty R-radikaali liittyneenä kumpaankin fenyyliin.

Jos R on hydroksiryhmä, syntetisoidaan vastaava alkoksijohdannainen, joka muutetaan hydroksiyhdisteeksi jollakin alan tunnetulla menetelmällä.

1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniin], jonka kaava on:



annetaan reagoida R^1 -fenyylisulfenyyli-, R^1 -fenyylisulfonyyli- tai R^1 -fenyylisulfinyylihaloidin kanssa orgaanisen liuottimen ja happoa neutraaloivan aineen läsnäollessa huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan keksinnön mukaista yhdistettä. Ensisijaisessa systeemissä haloidi on kloridi, orgaaninen liuotin on metyleenikloridi ja happoa sitova aine on trietyyliamiini.

Lisäksi keksinnön mukainen yhdiste, jossa R_1 on nitro, voidaan pelkistää katalyyttisesti vedyllä, jolloin saadaan vastaavaa aminoyhdistettä. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä virtsan erityystä edistävinä aineina johtuen niiden kyvystä aiheuttaa virtsan erittymistä nisäkkäillä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä myös liikapaineisuutta ehkäisevinä aineina johtuen niiden kyvystä alentaa verenpainetta nisäkkäillä.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä virtsan erittymistä edistäviä aineita ja liikapaineisuutta hoidettaessa kun niitä annetaan nisäkkäille annoksin 0,1-100 mg kehon painon kiloa kohden.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa potilaalle tavanomaista tietä kuten suun kautta, lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai vatsaontelon sisäisesti. Suositeltavin antotapa on anto suun kautta, esimerkiksi, neutraalin laimentimen tai nautittavaksi kelpaavan kantajan kanssa tai gelatiinikapseleissa tai tabletteina.

Suun kautta tapahtuvaa terapeutista antoa varten tämän keksinnön aktiiviset yhdisteet voidaan sekoittaa apuaineiden kanssa ja käyttää tabletteina, trokeina, kapseleina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, vohveleina, purukumin ja näiden tapaisten valmisteiden muodossa. Näiden preparaattien tulisi sisältää aktiivista yhdistettä ainakin 0,5 %, mutta määrää voidaan vaihdella tietystä antomuodosta riippuen ja voi olla mukavimmin 7 - noin 70 paino-% yksikön painosta. Tällaisten seosten sisältämä aktiivisen yhdisteen määrä on sellainen, että annos saadaan sopivaksi. Ensisijaiset tämän keksinnön mukaiset seokset ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta annettava annosyksikkömuoto sisältää aktiivista yhdistettä 1-200 milligrammaa.

Tabletit, pillerit, kapselit, trokeet ja vastaavat valmisteet voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sideainetta kuten traganttikumia tai gelatiinia; apuainetta kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajoitettavaa ainetta kuten algiinihappoa, perunatärkkelystä ja vastaavia aineita; luistoainetta kuten magnesiumstearaattia; voidaan lisätä myös makeutusainetta kuten ruokosokeria tai sakariinia tai mausteainetta kuten pipariminttua, metyyli-salisylaattia tai appelsiinimaustetta. Annostemuodon ollessa kapseli, se

voi sisältää edellä mainitun tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantajaa kuten rasvaöljyä. Muut annosyksiköt voivat sisältää erilaisia muita aineita, jotka muuttavat annosyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteitä. Täten tabletit tai pillerit voivat olla päällystettyjä sokerilla, shellakalla tai molemmilla. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi makeutusaineena sokeriruokoa, säilytysaineita, väriaineita ja aromiaineita. Näiden erilaisten seosten valmistamiseen käytettävien raaka-aineiden on oltava farmaseuttisesti puhtaita ja käytettävien määrin myrkyttömiä. Parenteraalista terapeuttista antoa varten tämän keksinnön yhdisteistä voidaan sekoittaa liuokseksi tai suspensioksi. Näiden valmisteiden tulee sisältää ainakin 0,1 % aktiivista yhdistettä, mutta sen määrää voidaan vaihdella välillä 0,5 - noin 30 paino-%. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa seoksissa on sellainen, että annosyksikkö saadaan sopivaksi. Tämän keksinnön mukaiset ensisijaiset seokset ja valmisteet valmistetaan siten, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää 0,5 - 100 milligrammaa aktiivista yhdistettä.

Liuokset ja suspensiot voivat sisältää myös seuraavia aineosia:

Steriloitua laimenninta kuten vettä injektiotarkoituksiin, suola-liuosta, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; bakteereja tuhoavia aineita kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeeneja; antioksidanteja kuten askorbiinihappoa tai natriumvetysulfiittia; kelaatteja muodostavia aineita kuten etyleeni-diamiinitetraetikkahappoa, puskureita kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja ja täyttäviä aineita kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voi olla suljettuna ampulleihin, käytettävissä oleviin ruiskuihin tai moniannoksisiin pikku pulloihin, jotka on valmistettu lasista tai muovista.

Esimerkkeinä keksinnön yhdisteistä ovat:

- 1,3-dihydro-1'-fenyylisulfenyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
- 1,3-dihydro-1'-fenyylisulfinyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
- 1,3-dihydro-1'-(4-nitrofenyylisulfenyyli)-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
- 1,3-dihydro-1'-(4-metoksi-fenyylisulfenyyli)-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
- 1,3-dihydro-3-(4-fluorifenyyli)-1'-fenyylisulfinyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
- 1,3-dihydro-3-(4-metoksifenyyli)-1'-fenyylisulfenyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],

1,3-dihydro-6-fluori-1'-[(4-metoksifenylyli)-sulfenylyli]-3-fenyylispiro-
[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini],
1,3-dihydro-5-metoksi-1'-fenyylisulfonyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-
1,4'-piperidiini],
1,3-dihydro-1'-fenyylisulfonyyli-3-(4-tolylyli)spiro[isobentsofuraani-1,4'-
piperidiini],
1,3-dihydro-6-fluori-3-(4-fluorifenylyli)-1'-fenyylisulfonyylispiro[isobentso-
furaani-1,4'-piperidiini],
1,3-dihydro-6-hydroksi-1'-(4-nitrofenylyli)sulfenylyli-3-fenyylispiro[isobentso-
furaani-1,4'-piperidiini],
1,3-dihydro-1'-(4-kloorifenylyli)sulfenylyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-
1,4'-piperidiini],
1,3-dihydro-3-fenylyli-1'-(4-tolyylisulfonyyli)spiro[isobentsofuraani-1,4'-
piperidiini], ja
1,3-dihydro-1'-(4-aminofenylyli)sulfenylyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-
1,4'-piperidiini].

Tätä keksintöä valaistaan edelleen seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

Liukseen, jossa on 1,3 g 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-
1,4'-piperidiiniä] ja 0,61 g trietyyliamiinia 25 ml:ssa metyleenikloridia
lisätään tiputtamalla ja sekoittaen typen suojaamana liuos, jossa on 0,80 g
fenyylisulfonyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Saatua liuosta se-
koitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan 50 ml:lla metyleeni-
kloridia, ja pestään perätysten vedellä, ja 1n natriumhydroksidiliuoksella,
kuivataan ja liuotin poistetaan, jolloin jällelle jää keltaista öljyä. Öljy
trituroidaan eetteri-petrolieetteriseoksen kanssa, jolloin saadaan lähes
väritöntä kiteistä kiinteätä ainetta, joka kiteytetään uudelleen etanolista,
jolloin saadaan ohuina värittöminä levyinä, sp. 130-133°C, 1,3-dihydro-1'-
fenyylisulfonyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä].

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{23}NOS$: 77,18 % C; 6,21 % H; 3,75 % N; 8,58 % S,

Saatu: 77,10 % C; 6,25 % H; 3,77 % N; 8,42 % S.

Esimerkit 2 ja 3

Noudattamalla edellä esimerkissä 1 esitettyä menetelmää ja korvaamalla
fenyylisulfonyylikloridi fenyyli-sulfonyylikloridilla ja -metoksifenylyli-
sulfenylylikloridilla, saadaan valmistetuksi, vastaavasti, alla taulukossa
III mainittuja yhdisteitä.

Taulukko III

Esim. n:o	Sp. °C	Empiirinen kaava	%C	Laskettu		Analyysi				
				%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
2	167-171	$C_{24}H_{23}NO_2S$	74.00	5.95	3.60	8.23	73.80	5.65	3.43	8.34
3	140-143*	$C_{25}H_{25}NO_2S$	74.41	6.24	3.47	7.95	74.34	6.42	3.48	7.68

*) Kahden kiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 2,7 g 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] ja 1,2 g trietyyliamiinia 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tiputtamalla ja sekoittaen typen suojaamana liuos, jossa on 1,8 g fenyyli-sulfonylikloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia, laimennetaan 75 ml:lla metyleenikloridia, pestään perätysten vedellä ja ln natriumhydroksidiliuoksella, kuivataan, ja liuotin poistetaan, jolloin jällelle jää keltaista kiinteätä ainetta. Kiinteä aine trituroidaan eetteri-petrolieetteriseoksen kanssa, jolloin saadaan valkeata, kiteistä, kiinteätä ainetta, joka suspendoidaan 50 ml:aan etanolia, kiehutetaan, jäädytetään 0°C:een, ja suodatetaan, jolloin jällelle jää puhtaan valkeana kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 204-206°C, 1,3-dihydro-1'-(4-nitrofenyyli-sulfonyyli)-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä].

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{23}NO_3S$: 71,08 %C, 5,72 % H; 3,45 %N, 7,91 %S,
 Saatu: 70,90 % C, 5,86% H, 3,32 %N, 7,91 %S.

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa on 4,0 g 1,3-dihydro-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä] ja 1,8 g trietyyliamiinia 75 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tiputtamalla ja sekoittaen typen suojaamana liuos, jossa on 3,1 g 4-nitrofenyyli-sulfonylikloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan 150 ml:lla metyleenikloridia, pestään perätysten vedellä ja ln natriumhydroksidiliuoksella, kuivataan ja liuotin poistetaan, jolloin jällelle jää tummanruskeata öljyä. Öljy kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä eluointiaineena kloroformia. Kloroformi haihdutetaan pois vakuuissa ja jäännös trituroidaan eetteri-petroliseoksen kanssa ja jäädytetään, jolloin saadaan vaaleanruskeata kiinteätä ainetta. Kiinteä aine fraktiokiteytetään etanolista ja toisena fraktionana saadaan ohuina keltaisina lehtisinä, sp. 168-170°C, 1,3-dihydro-1'-(4-nitrofenyyli-sulfonyyli)-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiiniä].

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{22}N_2O_3S$:

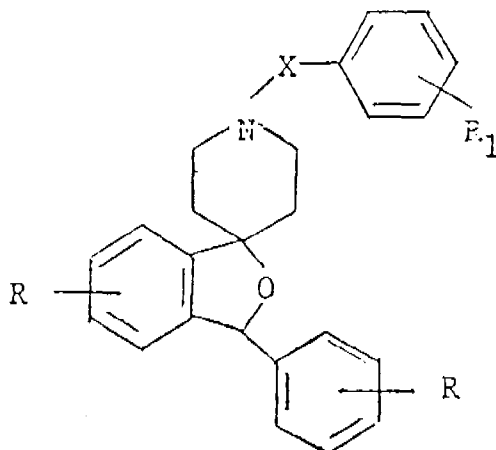
68,87 % C, 5,30 % H, 6,69 % N, 7,66 % S,

Saatu:

68,95 % C, 5,40 % H, 6,72 % N, 7,68 % S.

Patenttivaatimukset:

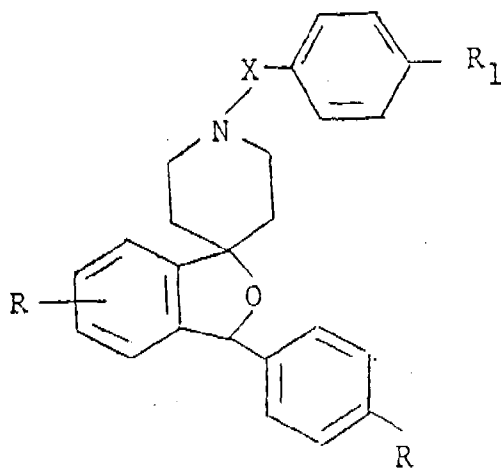
1. Yhdiste, jonka kaava on:



jossa R on vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai hydroksi; R_1 on vety, metyyli, metoksi, halogeeni, nitro tai amino; ja X on -S-, -SO- tai -SO₂-.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jossa R_1 on vety, metoksi tai nitro.

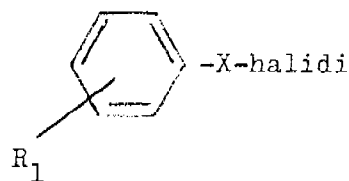
3. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jonka kaava on:



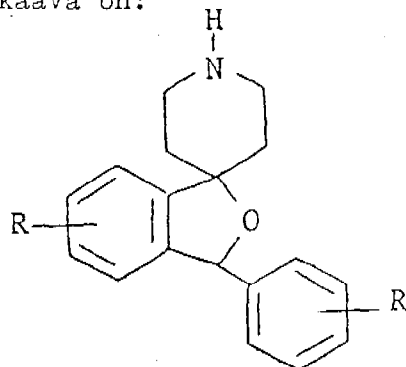
4. Patenttivaatimuksessa 3 määritelty yhdiste, jossa R_1 on vety, metoksi tai nitro.

5. Patenttivaatimuksessa 4 määritelty yhdiste, jossa X on -S-.

6. Patenttivaatimuksessa 4 määritelty yhdiste, jossa X on -SO-.
7. Patenttivaatimuksessa 4 määritelty yhdiste, jossa X on -SO₂-.
8. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jona on 1,3-dihydro-1'-fenyylisulfenyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini].
9. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jona on 1,3-dihydro-1'-fenyylisulfinyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini].
10. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jona on 1,3-dihydro-1'-(4-metoksifenyyli)sulfenyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini].
11. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jona on 1,3-dihydro-1'-fenyylisulfonyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini].
12. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty yhdiste, jona on 1,3-dihydro-1'-(4-nitrofenyyli)sulfenyyli-3-fenyylispiro[isobentsofuraani-1,4'-piperidiini].
13. Menetelmä liikapaineisuuden hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että potilaalle annetaan fysiologisesti tehoava määrä patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä yhdistettä.
14. Menetelmä virtsan erittymisen edistämiseksi, t u n n e t t u siitä, että potilaalle annetaan fysiologisesti tehoava määrä patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä yhdistettä.
15. Farmaseuttinen seos, joka sisältää 0,5 - noin 70 paino-% patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä yhdistettä oleellisena aineosana, loppuosan ollessa sen farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.
16. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on:



jossa X ja R₁ ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



jossa R on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

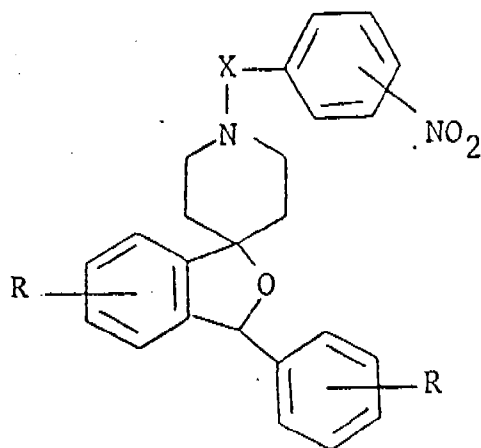
17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa haloidi tarkoittaa kloridia.

18. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa käytetään orgaanista liuotinta.

19. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa käytetään happoa sitovaa ainetta.

20. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa liuottimena käytetään metyleenikloridia ja happoa sitovana aineena käytetään trietyyliamiinia.

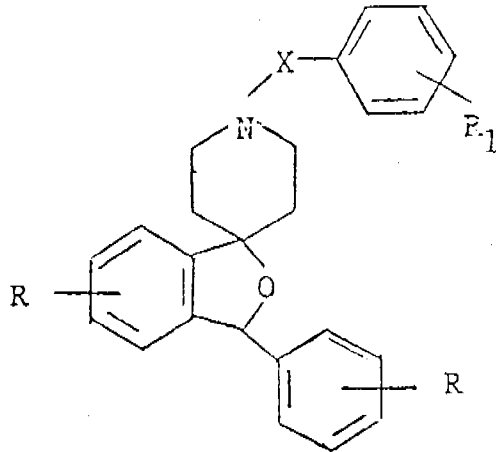
21. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi t u n n e t t u siitä, että siinä pelkistetään katalyyttisesti vedyllä yhdisteen, jonka kaava on:



jossa R ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltyjä, typpiryhmä, jolloin saadaan vastaavaa aminoyhdistettä.

Patentkrav:

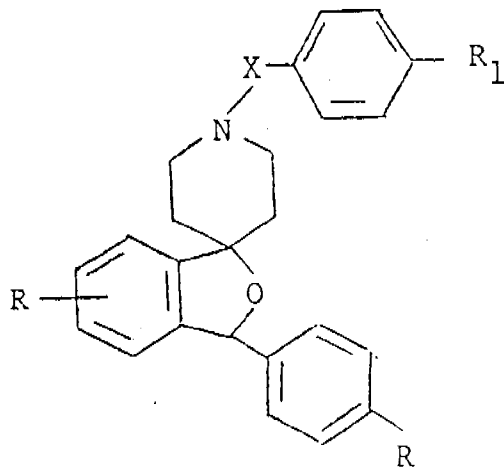
1. Föreningar med formeln:



där R betecknar väte, metyl, metoxi, halogen eller hydroxi; R_1 väte, metyl, metoxi, halogen, nitro eller amino; och X -S-, -SO- eller -SO₂-.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är väte, metoxi eller nitro.

3. Förening enligt patentkravet 1 med formeln:



4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är väte, metoxi eller nitro.

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är -S-.

6. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är -SO-.

7. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är -SO₂-.

8. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1,3-dihydro-1'-fenylsulfenyl-3-fenylspiro[isobensofuran-1,4'-piperidin].

9. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1,3-dihydro-1'-fenylsulfinyl-3-fenylspiro[isobensofuran-1,4'-piperidin].

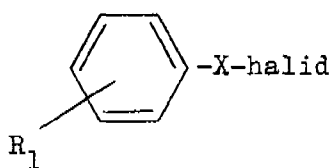
10. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1,3-dihydro-1'-(4-metoxifenyl)sulfenyl-3-fenylspiro[isobensofuran-1,4'-piperidin].

11. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1,3-dihydro-1'-fenylsulfonyl-3-fenylspiro[isobensofuran-1,4'-piperidin].

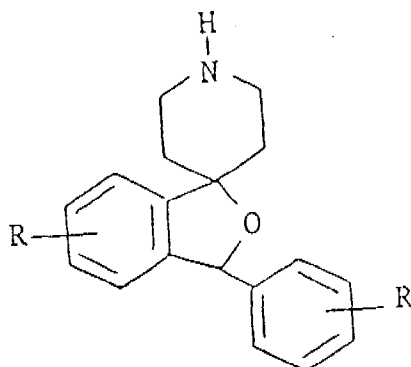
12. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1,3-dihydro-1'-(4-nitrofenyl)sulfenyl-3-fenylspiro[isobensofuran-1,4'-piperidin].

13. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller mellan 0,5 och ca. 70 viktprocent av en förening enligt patentkravet 1 som väsentlig aktiv beståndsdel, varvid resten består av en farmaceutiskt tolererbar bärare därför.

14. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln:



där X och R₁ har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, omsätts med en förening med formeln:



där R har den i patentkravet 1 angivna betydelsen..

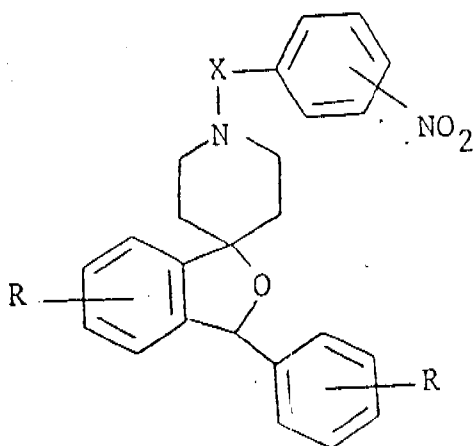
15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att hal betyder klorid.

16. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett organiskt lösningsmedel används.

17. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett syrabindande medel används.

18. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att metylenklorid används som lösningsmedel och trietylamin som syrabindande medel.

19. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att nitrogruppen i en förening med formeln:



där R och X har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, reduceras katalytiskt med väte för bildning av den motsvarande aminoföreningen.

L. 9

Hak. n:o 762409/

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3635756 3686186 _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

Olli Martikainen

Allekirjoitus