



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 78079
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljat 12 06 1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 263/58

SUOMI-FINLAND

(FI)

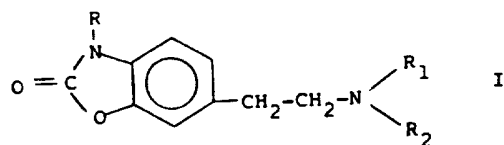
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	834315
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.11.83
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	24.11.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.05.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.02.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	25.11.82
Ranska-Frankrike(FR) 8219812	
Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Riom Laboratoires - C.E.R.M. "RL-CERM" S.A., Route de Marsat, Riom,
Ranska-Frankrike(FR)
- (72) Daniel Henri Caignard, Chamalieres, Charles Lespagnol, Lambersart,
Daniel Lesieur, Gondecourt, Norbert Busch, Manzat, Ranska-Frankrike(FR)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen
6-(2-aminoetyyli)-bentsoksatsolinonien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
substituerade 6-(2-aminoetyl)-bensoxazolinoner

(57) Tiivistelmä

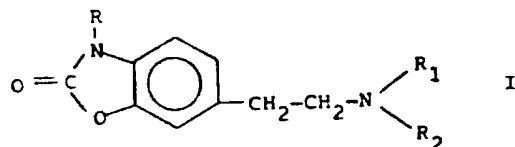
Keksintö koskee yhdisteitä, joiden kaava on:



jossa R merkitsee vetyä tai alkyylia ja R₁ ja R₂ merkitsevät vetyä, alkyyl-, sykloalkyyl- tai bent-syyliryhmiä, tai yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, morfolino-, 4-(pyrimidin-2-yyli)-pipe-ratsinyyli- tai 4-fenyylipiperatsinyyli-ryhmää, jonka fenyyliradikaalissa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, alkoksi tai trifluorimetyyli, ja menetelmää niiden valmistamiseksi. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat keskushermostoon vaikuttavia aineita. Lisäksi yhdisteitä, joissa R₁ ja R₂ ovat vetyjä, voi-daan käyttää sydämen toiminnan vajavuuden hoitamiseen.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till föreningar med formeln:



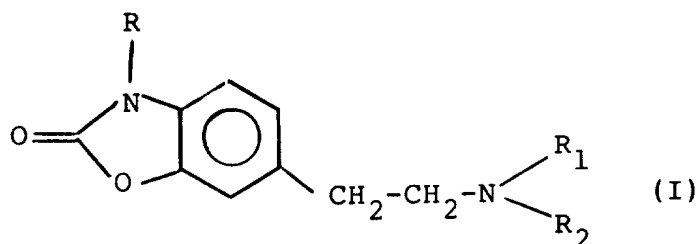
vari R betecknar väte eller alkyl och R_1 och R_2 är väte, alkyl-, cykloalkyl- eller bensylgrupper, eller tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, bildar en morfolino-, 4-(pyrimidin-2-yl)-piperazinyl- eller 4-fenylpiperazinylgrupp, varvid fenylnradikalen eventuellt som substituent bär halogen, alkoxi eller trifluormetyl, och till ett förfarande för framställning av desamma.

Föreningarna med formeln I är medel med inverkan på det centrala nervsystemet.

Dessutom kan föreningarna, vari R_1 och R_2 betecknar väte, användas i vården av hjärtsvagheter.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 6-(2-aminoetyyli)-bentsoksatsolinonien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 6-(2-aminoetyyli)-bentsoksatsolinonien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



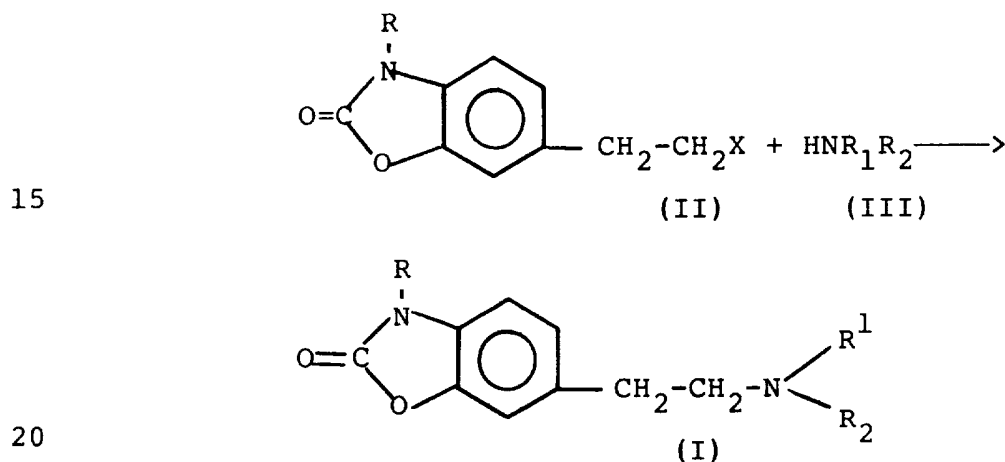
15 jossa kaavassa R on vety tai (C₁-C₆)-alkyyli, ja R₁ ja R₂ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä, syklopropyyliä tai bentsyyliä tai yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat morfolino- tai piperatsinoryhmän, jolloin piperatsino voi olla N-substituoitu arylillä.

20 Kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat keskushermostoon kohdistuvaa vaikutusta ja yksityiskohtaisemmin hypnoottisia ominaisuuksia. Tämän lisäksi kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R₁ ja R₂ ovat molemmat vetyjä, voidaan käyttää sydämen toiminnanvajavuuden hoitoon.

Samantyyppisen rakenteen omaavia yhdisteitä on kuvattu esim. US-patenttijulkaisuissa 3 770 734 ja 4 034 100, DE-hakemusjulkaisussa 24 29 253 sekä FI-patenttihakemuksessa 820 243 ja FR-julkaisussa 2 491 471. Näillä tunnetuilla yhdisteillä on kuitenkin ilmoitettu olevan erilainen vaikutus kuin esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä. US-patenttijulkaisusta 3 770 734 tunnetut yhdisteet ovat depressiivisesti vaikuttavia, DE-hakemusjulkaisusta 24 29 253 tunnetuilla yhdisteillä on sedatiivista, analgeettista ja kolesterolia alentavaa aktiivisuutta, US-patenttijulkaisusta 4 034 100 tunnetut yhdisteet ovat anti-

hypertensiivisesti vaikuttavia, kun taas FI-patenttihakemuksesta 820 243 tunnetuilla yhdisteillä ja FR-julkaisusta 2 491 471 tunnetuilla yhdisteillä on analgeettista aktiivisuutta. Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on sen sijaan hypnoottisia ominaisuuksia.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla. Tällöin kondensoidaan amiini HNR_1R_2 6-(2-halogeenietyyli)-bentsoksatsolinonin kanssa, jossa on haluttu R-substituentti, seuraavan yhtälön mukaisesti:



(X = halogeeni)

Reaktio tapahtuu sopivassa orgaanisessa liuottimessa; tämä liuotin on ensisijaisesti dioksaani, mutta muitakin liuottimia voidaan käyttää, kuten kloroformia, asetonitriiliä, bentseeniä tai alkoholia.

Reaktio suoritetaan ensisijaisesti käyttämällä hiukan ylimäärin amiinia NHR_1R_2 ja lämmittämällä reaktioseosta liuottimen kiehumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen muodostunutta sakkaa sekoitetaan natriumhydroksidiliuoksessa. R:n merkityksessä vetyä, keksinnön yhdiste liukenee ja se saostetaan uudelleen muuttamalla takaisin happameen väliaineeseen, esimerkiksi johtamalla seokseen kuplina hiilidioksidivirtaus. Siinä erikoistapauksessa, että R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä, vastaavia yhdisteitä saadaan edullisesti joko antamalla heksametyleenitetramiinin reagoida 6(-2-ha-

logeenietyyli)-bentsoksatsolinonin kanssa, minkä jälkeen seuraa hydrolysointi lämmittämällä happamassa väliaineessa, tai hydraamalla katalyyttisesti kaavan I mukaisia bentsyyli-homologeja ($R_1 = R_2 = -CH_2C_6H_5$) käyttämällä esimerkiksi Pd/puuhiiltä katalyyttinä. Jälkimmäistä menetelmää voidaan käyttää edullisesti myös jos $R_1 = H$ ja $R_2 =$ alkyyli, lähtemällä monobentsyyli-homologista I ($R_1 = -CH_2-C_6H_5$; $R_2 =$ alkyyli).

Lähtöaineena käytettävää kaavan II mukaista 6-(2-halogeenietyyli)-bentsoksatsolinoni-johdannaisista voidaan valmistaa, esimerkiksi, vastaavasta 6-halogeeniasetyyli-bentsoksatsolinonista antamalla sen reagoida trietyylisilaanin kanssa trifluorietikkahapon läsnäollessa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja saadaan orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, etikkahapon, maleiinihapon, metaanisulfonihapon, viinihapon, fu-maarihapon, sitruunahapon kanssa.

(C_1-C_6)-alkyyli-ryhmässä on edullisesti 1-4 C-atomia (metyyli, etyyli, isopropyli, propyyli, butyyli, isobutyli).

R_1 :n ja R_2 :n määrittelyssä heterosyklinen radikaali on morfolino tai piperatsino, joista jälkimmäinen voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä, jossa voi puolestaan olla substituenttina halogeeni, alkoksi (1-4 C) tai CF_3 .

Akuuttinen toksisuus

OF_1 -, IFFA-, Credo-rodun uroshiiret, joiden keskimääräinen paino oli 22 ± 1 g, saivat ruokatorvi-intubaatiota käyttäen arabikumin ja tislattua vettä liuosta (1/2 - 1/2), joka sisälsi tutkittavaa yhdistettä, määränä 0,25 ml kehon painon 20 grammaa kohden. Havaittiin myrkytysoireet ja merkittiin muistiin kuolleisuus 24 tunnin kuluttua.

Spontaani liikkuvuus

Edellä selostetulla tavalla preparoituja 4 hiiren ryhmiä sijoitettiin ympyrämuotoisiin käytäviin, joiden läpi risteili infrapunasäteitä, mikä mahdollisti eläinten suorittamien liikkeiden lukumäärän laskemisen. Liikkeiden

lukumäärä laskettiin yhteen 20 minuutin kuluttua ja tulokset on ilmoitettu poikkeamaprosenttina kontrollieläinryhmän liikkeiden suhteen, jotka olivat saaneet ainoastaan väliainetta (arabikumi/vesi-seosta).

5 Hypnoottinen aktiivisuus

Hiiret saivat, vatsaontelon sisäisesti annettuna, 0,25 ml kehon painon kiloa kohden liuosta, joka sisälsi arabikumia ja 0,154-moolia natriumkloridiliuosta (1/2 - 1/2), jossa oli 12,5 mg.kg⁻¹ tutkittavaa yhdistettä, ja merkittiin muistiin "uneen vaipumisaika" - aika, joka kului oikaisurefleksin häviämisen ilmaantumiseen sen jälkeen kun eläin oli pantu selkämäkuuasentoon - ja "nukkumisaika" - edellä mainitun refleksin häviämisen kesto aika. Tätä koetta varten vertailutarkoituksessa annettuun pentobarbitaalia annoksena 50 mg.kg⁻¹.

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko							
		Tahaton liikkuvuus			Hypnoottinen aktiivisuus		
	Yhdiste nro +)	Arvioitu LD ₅₀ mg.kg ⁻¹	Annos mg.kg ⁻¹	Poikkeama %	Uneen vaipumis- aika minuutteina	Nukkumisaika minuutteina	
20	3	1000	50	-97,5			
	4	1200	2,5	-11,9			
	7	1200	50	-69,9			
	8	1000	25	-93,5			
	9	600	6,25	-93,2	18 ± 7,5	46,2 ± 15	
25	10	1000	6,25	-99,3	18,2 ± 4,3	86 ± 15	
	12	1200	50	-28			
	15	1200	50	-23,2			
	16	600	50	-34,4			
	17	480	25	-62,8			
30	18	1000	6,25	-98,8	26,9 ± 6	132 ± 25	
	19	1000	6,25	-97	15,1 ± 2	78 ± 16	
					9,5 ± 2,2	48 ± 7	

+) katso taulukkoa II

Nämä tulokset osoittavat keksinnön mukaisten yhdisteiden omaavan psykotrooppista vaikutusta psykoleptisessä mielessä, ja erityisesti voimakasta hypnoottista aktiivisuutta (katso yhdisteiden 10, 18 ja 19 aktiivisuutta). Nämä keksinnön mukaisten yhdisteiden ja niiden terapeuttises-

ti hyväksyttävien suolojen ominaisuudet tekevät ne erittäin sopiviksi käytettäväksi terapiassa unihäiriöiden ja luonne- ja käyttäytymishäiriöiden hoitamiseksi.

Edellä selostettujen aktiivisuusmallien lisäksi kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät kumpikin vetyä, on erityisen edullinen vaikutus sydämen toiminnanvajavuuden hoidossa.

Viimeksi mainittu vaikutusta on tutkittu käyttämällä Deitchman'in ja Snyder'in menetelmää, Arch. Int. Pharmacodyn, 250, 65 (1981).

Nukutuksen jälkeen tekohengitystä saavat koirat yhdistetään laitteistoon, jotta voidaan seurata jatkuvasti vasemman kammion sisäistä painetta, arvoa dp/dt maks., vasemman kammion supistumisamplituudia, aortan kapasiteettia, sydämen sykintätiheyttä ja valtimon verenpainetta.

Sydämen toiminnanvajavuus aiheutetaan antamalla laskimonsisäisesti pentobarbitaalia annoksena 20 mg kehon painon kiloa kohden minuutissa kunnes on saavutettu dp/dt maksimiarvon 50-%:inen alentuminen, minkä jälkeen tämä taso säilytetään antamalla pentobarbitaalia annoksena 0,4 mg/kg/min. Kymmenen minuutin kuluttua tämän sydämen toiminnanvajavuusvaikutuksen alkamisesta annetaan tutkittavia tuotteita. Tuloksia on verrattu tuloksiin, jotka on saatu käyttämällä vertailuyhdisteinä dopamiinia ja dobutamiinia.

Yhdisteitä (testattavia) annettiin ensin laskimonsisäisesti ja todettiin, että keksinnön mukaiset yhdisteet aiheuttivat saman hemodynaamisten parametrien muutokset annoksen ollessa 10 kertaa pienempi kuin vertailuyhdisteiden.

Sitten koe toistettiin antamalla tuotteita pohjukais-suoleen (I.D.). Dopamiinia ja dobutamiinia annettiin annoksena 10 mg/kg I.D. ja keksinnön yhdisteitä annoksena 1 mg/kg.

20 minuutin kuluttua vertailuyhdisteillä ei ilmenyt mitään hemodynaamisten parametrien muuttumista. Vastakohtana näille tulokselle keksinnön yhdisteillä, joissa R_1 ja R_2 kumpikin on vety (nro 2 ja 15), osoittautuu kuitenkin olevan voimakas positiivinen inotrooppinen vaikutus,

niiden lisätessä aortan kapasiteettia ja palauttaessa entiselle pentobarbitaalilla aiheutetun sydämen harvallytyksen ja alentuneen verenpaineen. Tässä suhteessa yhdiste nro 2 on erityisen käyttökelpoinen koska vaikutukset jatkuvat ainakin 60 minuutin ajan.

Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa suoleen tai parenteraalisesti.

Yhdistelmänä tavallisten farmaseuttisten lisäaineiden kanssa yhdisteitä I annetaan ensisijaisesti päivittäin annoksin 10 - 500 mg, antomenetelmistä riippuen.

Lähtötuotteen 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonin valmistus

10,8 g (0,04 moolia) 3-metyyli-6-bromiasetyylibentsoksatsolinonia ja 45,6 g (0,4 moolia) trifluorietikkahappoa pantiin 100 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula, ja sitten lisättiin tiputtamalla tiputussuppilosta, jäähdyttäen, 10,5 g (0,09 moolia) trietyylisilaania. Reaktioon annettiin jatkua 15 tuntia, huoneen lämpötilassa sekoittaen, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin 500 cm³:iin jäävettä, ja saatu sakka suodatettiin erilleen, pestiin, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista. Näin saatiin 9,22 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste oli 104,5 - 105,5°C.

Yhdistettä 6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinoni valmistettiin vastaavalla tavalla.

Esimerkki 1

3-metyyli-6-(-/4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli/etyyli)-bentsoksatsolinoni.

0,025 moolia (4,5 g) 1-(4-fluorifenyyli)-piperatsiinia ja 0,02 moolia (5,12 g) 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, liuotettuna 50 cm³:iin dioksaania, pantiin 100 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttävä, ja sen jälkeen seosta lämmitettiin kiehua ja sekoittaen 72 tuntia. Jäähdyttämisen, suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatuun sakkaan lisättiin 100 cm³ väkevyydeltään 3-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Suodattamalla, kuivaamalla ja kiteyttämällä uudelleen tolueenis-

ta saatiin 4,6 g otsikon tuotetta, jonka sulamispiste oli 161 - 164°C.

Esimerkki 2

5 3-metyyli-6-(2-/4-(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli/
etyyli)-bentsoksatsolinoni

Noudattamalla esimerkissä 1 esitettyä menetelmää, mutta lähtemällä 5,12 grammasta 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia ja 4,82 g:sta 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia, sykloheksaanista kiteyttämisen jälkeen saatiin 4,78 g otsikon tuotetta, jonka sulamispiste oli 137 - 137,5°C.

Esimerkki 3

15 6-(2-/4-(2-metoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli/
etyyli)-bentsoksatsolinoni

0,025 moolia (4,82 g) 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia ja 0,02 moolia (4,85 g) 6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, liuotettuna etukäteen 50 cm³:iin dioksaania, pantiin 100 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttäjä, ja sen jälkeen seosta lämmitettiin kiehua ja sekoittaen 72 tuntia. Jäähdyttämisen, suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen muodostunut sakka liuotettiin riittävään määrään 3-%:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Sitten liuokseen johdettiin kuplina hiilidioksidi-virtaus ja sakka suodatettiin erilleen, pestiin ja kuivatettiin. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista saatiin 4,7 g otsikon tuotetta, jonka sulamispiste oli 182 - 184°C.

Esimerkki 4

30 6-(2-/4-(pyrimidin-2-yyli)-piperatsin-1-yyli/
etyyli)-bentsoksatsolinoni

Noudattamalla esimerkissä 3 esitettyä menetelmää, mutta lähtemällä 4,10 grammasta 1-(pyrimidin-2-yyli)-piperatsiinia ja 4,85 grammasta 6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, saatiin 4,2 g otsikon tuotetta, jonka sulamispiste oli 189 - 189,5°C.

Esimerkki 53-metyyli-6-(2-aminoetyyli)-bentsoksatsolinoni(hydrokloridi)

- 0,04 moolia (5,60 g) heksametyleenitetramiinia, joka oli etukäteen liuotettu 55 cm³:iin kloroformia, ja
 5 0,03 moolia (7,7 g) 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, liuotettuna etukäteen 30 cm³:iin kloroformia, pantiin 250 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttäjää, ja seosta lämmitettiin sitten kiehua ja sekoittaen 150 tuntia. Suodattamisen
 10 ja kuivaamisen jälkeen sakka pantiin pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttäjää, ja lisättiin 150 cm³ absoluuttista alkoholia ja 30 cm³ väkevää suolahappoa. Sen jälkeen, kun seosta oli lämmitetty kiehua kaksi tuntia, liuotin poistettiin ja jäännös
 15 pestiin absoluuttisella alkoholilla kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen metanolista.

Näin saatiin 4,46 g otsikon yhdistettä hydrokloridina, jonka sulamispiste oli 243°C (hajoten).

Esimerkki 6

- 20 3-metyyli-6-(2-isopropyliaminoetyyli)-bentsoksatsolinoni
(hydrobromidi)

- 0,2 moolia (11,82 g) isopropyliamiinia ja 0,02 moolia (5,12 g) 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, liuotettuna etukäteen 60 cm³:iin asetonitriiliä, pantiin 100 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttäjää, ja sen jälkeen seosta lämmitettiin kiehua ja sekoittaen 15 tuntia. Jäähdyttämällä, suodattamalla, kuivaamalla ja kiteyttämällä uudelleen
 25 95-%:isesta alkoholista saatiin 5,36 g otsikon yhdistettä hydrobromidina, jonka sulamispiste oli 265°C (hajoten).
 30

Esimerkki 73-metyyli-6- $\bar{2}$ -(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-etyyli $\bar{7}$ -bentsoksatsolinoni

- Noudattamalla esimerkissä 6 esitettyä menetelmää,
 35 mutta lähtemällä 0,04 moolista (4,90 g) N-bentsyyli-N-metyyliamiinia ja 0,02 moolista (5,10 g) 3-metyyli-6-(2-bromi-

etyyli)-bentsoksatsolinonia, heksaanista suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen saatiin 3,85 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste oli 72 - 73°C.

Esimerkki 8

5 3-metyyli-6-(2-metyyliaminoetyyli)-bentsoksatsolinoni (hydrokloridi)

0,025 moolia (7,4 g) esimerkissä 7 valmistettua yhdistettä liuotettiin 1 000 cm³:n pullossa, jossa oli hiottu lasikaula, 400 cm³:iin metanolia, sitten lisättiin 0,35 g
10 palladium-puuhiiltä ja seosta sekoitettiin vetyatmosfäärissä normaalilämpötilassa ja -paineessa. Sen jälkeen, kun teoreettinen määrä vetyä oli absorboitunut (560 cm³ kymmenessä tunnissa), reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroidiin ja tehtiin happameksi kloorivedyllä. Suodattamalla
15 sakka erilleen ja kiteyttämällä uudelleen metanolista, saatiin 4,55 g otsikon yhdistettä hydrokloridina, jonka sulamispiste oli -li 265°C (hajoten).

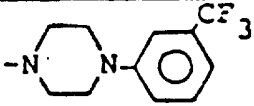
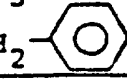
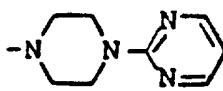
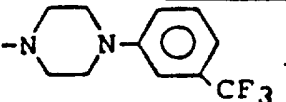
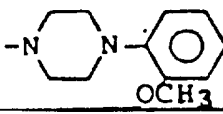
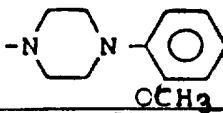
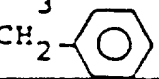
Esimerkki 9

20 3-metyyli-6-(2-dipropyliaminoetyyli)-bentsoksatsolinoni

2,02 g (0,02 moolia) N,N-dipropyliamiinia ja 2,56 g (0,01 moolia) 3-metyyli-6-(2-bromietyyli)-bentsoksatsolinonia, liuotettuna etukäteen 30 cm³:iin dioksaania, pantiin 100 cm³:n pulloon, jossa oli hiottu lasikaula ja johon oli liitetty paluujäähdyttäjä, ja sitten seosta lämmitettiin
25 kiehua ja sekoittaen seitsemänkymmentäkaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin sitten kuiviin vesihauteella vakuuissa. Jäännös liuotettiin sitten 30 cm³:iin dietyylieetteriä, liuos suodatettiin, suodos pestiin vedellä ja kuivattiin kalsiumkloridilla, ja sitten siihen johdettiin kuplina kloorivetyvirtaus. Muodostunut sakka suodatettiin erilleen ja kiteytettiin sitten uudelleen etyyliasetaatissa, ja näin saatiin
30 2,23 g otsikon yhdistettä hydrokloridina, jonka sulamispiste oli 150 - 152°C.

35 Samoin menetelmin valmistettiin myös yhdisteitä, joiden ominaisuudet on esitetty alla olevassa taulukossa II.

Taulukko II

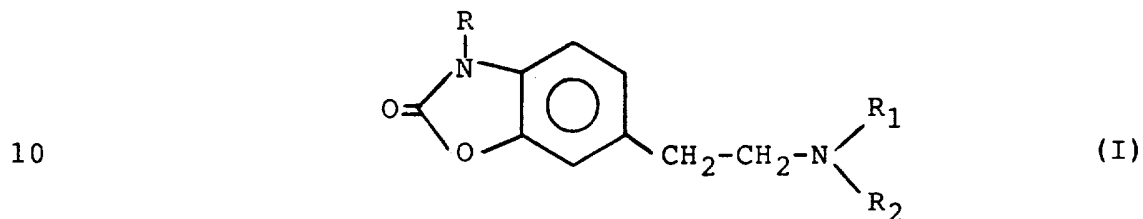
	Yhdiste nro	R	$\begin{array}{c} \diagup R_1 \\ -N \\ \diagdown R_2 \end{array}$	Suola	Sulamis- piste, °C
5	1 (Esim. 6)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \diagup CH_3 \\ -NH-CH \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	Hydrobromidi	265 (hajaantuu)
	2 (Esim. 5)	-CH ₃	-NH ₂	Hydrokloridi	243 (hajaantuu)
10	3	-CH ₃		Emäs	108,5 - 109,5
	4	-CH ₃		Hydrokloridi	265
15	5 (Esim. 7)	-CH ₃	$\begin{array}{c} \diagup CH_3 \\ -N \\ \diagdown CH_2- \end{array}$ 	Emäs	72 - 73
	6 (Esim. 8)	-CH ₃	-NH-CH ₃	Hydrokloridi	> 265 (hajaantuu)
20	7	-CH ₃		Emäs	170,5 - 171,5
	8	-H		Emäs	146 - 148
25	9 (Esim. 2)	-CH ₃		Emäs	137 - 137,5
	10 (Esim. 3)	-H		Emäs	182 - 184
30	11	-H	$\begin{array}{c} \diagup CH_3 \\ -N \\ \diagdown CH_2- \end{array}$ 	Hemihydraatti	131 - 133

Taulukko II (jatkuu)

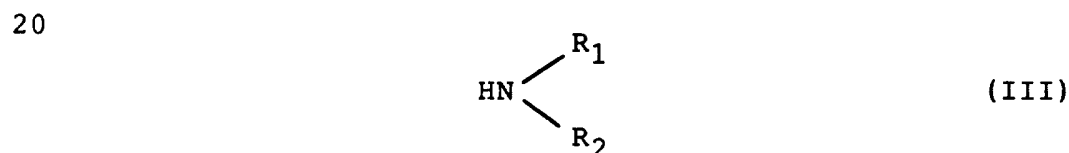
	12	-H	-NH-CH ₃	Hydrokloridi	265 (hajaantuu)
5	13	-H	-NH-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	Hydrobromidi	264
	14	-H	-N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Emäs	181 - 183
10	15	-H	-NH ₂	Hydrokloridi	265 (hajaantuu)
	16	-CH ₃	-NH-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$	Hydrobromidi	250 (hajaantuu)
15	17 (Esim. 4)	-H	-N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Emäs	189 - 189,5
	18 (Esim. 1)	-CH ₃	-N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Emäs	161 - 164
20	19	-H	-N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Emäs	201 - 203
	20	-CH ₃	-N $\begin{matrix} \diagup \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	Emäs	156 - 159
25	21 (Esim. 9)	-CH ₃	-N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{matrix}$	Hydrokloridi 3/8 H ₂ O	150 - 152

Patenttivaatimus

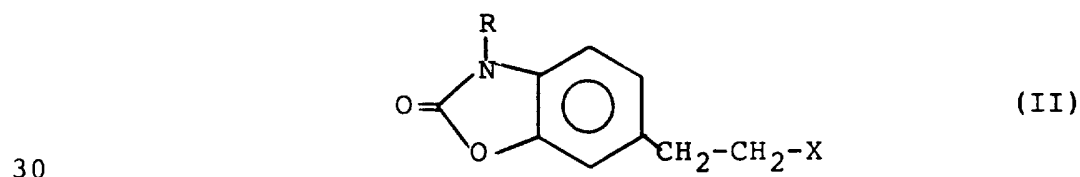
Menetelmä uusien kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten substituoitujen 6-(2-aminoetyyli)-bentsok-
5 satsolinonien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on vety tai (C₁-C₆)-alkyyli, ja R₁ ja R₂
merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, (C₁-C₆)-alkyyliä,
15 syklopropyyliä tai bentsyyliä tai yhdessä typpiatomin kans-
sa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat morfolino-
tai piperatsinoryhmän, jolloin piperatsino voi olla N-subs-
tituoitu aryyllillä, t u n n e t t u siitä, että heksame-
tyleenitetramiini tai kaavan (III) mukainen amiini



jossa R₁ ja R₂ merkitsevät samaa kuin edellä, kondensoidaan
25 kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa,



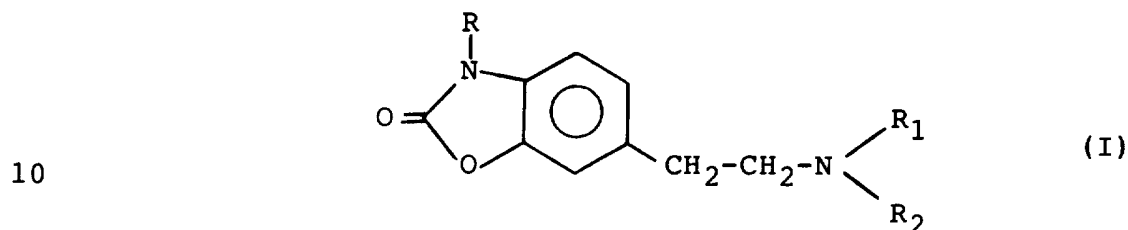
jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeni,
minkä jälkeen haluttaessa

1) näin saatu yhdiste, jossa R₁ ja/tai R₂ merkitsee
35 bentsyyliä, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan (I) mukai-
nen yhdiste, jossa R₁ ja/tai R₂ merkitsee vetyä, ja

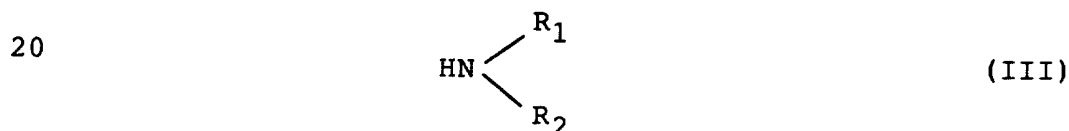
2) näin saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hy-
väksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

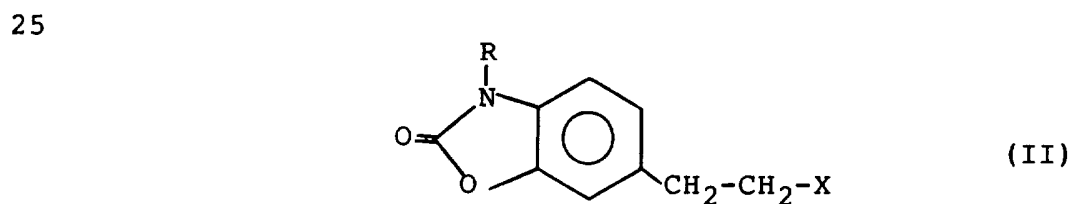
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara substituerade 6-(2-aminoetyl)bensoxazolinoner med
5 formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formel R är väte eller (C₁-C₆)-alkyl, och R₁ och R₂ oberoende av varandra betecknar väte, (C₁-C₆)-alkyl, cyklopropyl eller bensyl eller tillsammans med kväveatomen
15 vid vilken de är bundna bildar en morfolino- eller piperazinogrupp, varvid piperazino kan vara N-substituerad med aryl, k ä n n e t e c k n a t därav, att hexametylentetr-amin eller en amin med formeln (III)



vari R₁ och R₂ har samma betydelse som ovan, kondenceras med en förening med formeln (II)



30
vari R har samma betydelse som ovan och X är halogen, var-
efter, ifall önskvärt,

1) den så erhållna föreningen, där R₁ och/eller R₂ betecknar bensyl, reduceras, för erhållande av en förening
35 med formeln (I), där R₁ och/eller R₂ betecknar väte, och

2) den så erhållna föreningen omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 820243 (C 07 D 263/58).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 429 253 (C 07 D 265/36). Ranska-Frankrike(FR) 2 491 471 (C 07 D 263/58).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 770 734 (C 07 d 87/48), 4 034 100 (C 07 D 263/58).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:
Chemical Abstracts, 97 (1982) 66295j.