

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 921846 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 921846

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 24.04.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 24.04.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.10.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

26.04.1991 GB 9108965

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Achini, Roland, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Fünfschilling, Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Indolinhidrokloridisuoloja ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Indolinhidrokloridsalter och förfarande för framställning av desamma

INDOLIINIHYDROKLORIDISUOLOJA JA MENETELMÄ NIIDEN VAL-
MISTAMISEKSI

5 Keksintö koskee farmaseuttisesti käyttökel-
poisia indoliinivetykloridisuoloja, menetelmää niiden
valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koos-
tumuksia sekä niiden käyttöä farmaseuttisina aineina.

 Julkaisussa USP 4 622 336 on esitetty 3,3-
dimetyyli-6-etoksi-indoliiniyhdiste [käytetään myöhem-
10 min nimitystä yhdiste I]. Julkaisussa on kuvattu yh-
disteen I valmistus hydrobromidisuolan muodossa ja
lisäksi yhdisteen vaikutus rottiin artriittikokeessa
(niveltulehdus-) ja Randall-Selitto -kokeessa. Yhdis-
teen I metaanisulfonaatin muoto on edelleen kuvattu
15 julkaisussa, Life Sciences, 43, 905-912 (1988).

 Yhdisteen I sekä hydrobromidisuola että me-
taanisulfonaattisuola on valmistettu vapaassa emäsmuo-
dossa olevasta yhdisteestä I. Vapaassa emäsmuodossa
oleva yhdiste I on kuitenkin vähemmän stabiili kuin
20 sitä vastaava hydrobromidi tai metaanisulfonaatti. Se
on esim. herkkä hapettumaan, mikä vaikeuttaa suolamu-
don valmistusta suurina määrinä.

 Olemme nyt havainneet, että yhdisteen I hyd-
rokloridisuola omaa erityisen edullisia ominaisuuksia,
25 jotka liittyvät erityisesti sen kemialliseen valmistuk-
seen.

 Erityisesti on havaittu, että yhdisteen I
hydrokloridisuola voi olla erilaisten kidemodifikaati-
oiden muodossa. On identifioitu ainakin 6 polymorfista
tai pseudopolymorfista modifikaatiota: ne määritellään
30 modifikaatioiksi A, B, C, D, E ja F. Esillä olevan kek-
sinnön ymmärretään käsittävän yhdisteen I hydrokloridin
erilaiset kidemodifikaatiot oleellisesti puhtaassa muo-
dossa kuin myös hydratussa muodossa sekä niiden seok-
35 set.

 Modifikaatiot A ja C ovat anhydridimuotoja.
Modifikaatiot E ja F ovat monohydraatteja.

Modifikaatio A on muoto, joka on termodynaamisesti stabiili huoneenlämpötilassa. Se on myös resistentti mekaaniselle rasitukselle. Modifikaatio C on muoto, joka on termodynaamisesti stabiili korkeammissa lämpötiloissa, esim. 120 - 150°C:ssa (enantiotrooppi A:n ja D:n välissä). Muoto C voidaan saada kuumentamalla muotoa A 120 - 130°C:een. Modifikaatio C voidaan muuttaa modifikaatioksi A mekaanisella rasituksella esim. jauhamalla. Muotojen A ja C 1:1-seos voidaan muuttaa puhtaaksi A muodoksi jättämällä seos yhden päivän ajaksi 0° tai 25°C:een kohdistamatta siihen minkäänlaista rasitusta. Muodon C sp. = 146°C.

Modifikaatio E saadaan inkuboimalla muotoa A suhteellisessa kosteudessa >65 %. Se voidaan muuttaa puhtaaksi A muodoksi lievissä kuivausolosuhteissa (vakuumi, 1 päivä 50°C:ssa) Sp. = 82°C.

Modifikaatio F voidaan saada kiteyttämällä muoto A vesiliuoksesta.

Modifikaatioiden A ja C identifioimisen helpottamiseksi esitetään taulukoissa I ja II röntgensädepulveridiffraktiotiedot. Oheiset kuvat I ja II esittävät röntgensädepulveridiffraktiokuvaajia, joista on otettu taulukkojen I ja II tiedot. Diffraktiokuvaaja saatiin XDS 2000 pulveridiffraktiometrillä (Scintag Inc.) käyttäen CuK α -säteilytystä, λ = 1.54060 Å.

TAULUKKO I: Modifikaatio A

	Huipun no.	d-arvo, Å	I/I ₁
30	5.	5.885	100
	11.	3.633	46
	3.	7.237	33
	4.	5.954	32
35	2.	7.996	24
	13.	3.534	21
	8.	5.062	19

10.	4.124	18
9.	4.541	14
21.	2.744	13
12.	3.562	9

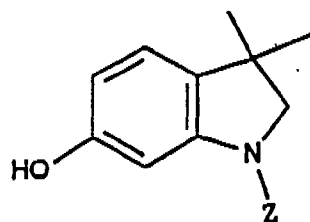
5

TAULUKKO II: Modifikaatio C

	Huipun no.	d-arvo, Å	I/I ₁
10			
	2.	6.967	100
	8.	4.503	47
	1.	10.415	31
	15.	3.527	31
15	10.	4.228	28
	9.	4.340	23
	11.	4.024	20
	17.	3.155	18
	18.	3.011	14
20	5.	5.022	12
	7.	4.543	11
	4.	6.260	11
	6.	4.834	10

25 Edullisia modifikaatioita ovat modifikaatiot A ja C. Yhdisteen I hydrokloridin A muoto on erityisen edullinen.

30 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää yhdisteen I hydrokloridin valmistamiseksi, jolloin yhdiste, jolla on kaava II,



II

35

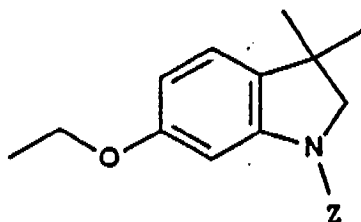
jossa Z on suojaryhmä, eetteröidään ja sitten poistetaan suojaryhmä Z suolahapon läsnäollessa.

Esimerkkeinä sopivista kaavan II mukaisessa yhdisteessä käytettävistä suojaryhmistä Z mainittakoon
 5 esim. C_{2-8} -alkanoyyli tai bentsoyyli, edullisesti asetyyli.

Valmistusmenetelmän ensimmäinen vaihe käsittää paikassa 6 olevan hydroksiryhmän eetteröinnin. Eetteröinti voidaan suorittaa analogisesti tunnettujen alkylointimenetelmien kanssa esim. käyttäen etyloivaa ainetta, kuten dietyylisulfaattia tai dietyylikarbonaattia. Dietyylisulfaatti on edullinen etyloiva aine. Reaktio voidaan suorittaa edullisesti emäksisessä pH-arvossa, esim. pH-arvossa 10 - 13, tarkoituksenmukaisessa lämpötilassa, joka voi vaihdella huoneenlämpötilasta 60°C:een. Käytetään edullisesti inerttiä liuotinta tai laimennusainetta esim. heksaania tai heptaania.
 10
 15

Suojaryhmän Z poisto voidaan suorittaa HCl-vesiliuoksen läsnäollessa. Suojaryhmä Z poistetaan kuitenkin edullisemmin oleellisesti vedettömissä olosuhteissa.
 20

Keksinnön mukaisen erään edullisen sovellutuksen mukaisesti yhdistettä, jolla on kaava III,
 25



III

jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, käsitellään kaasumaisella HCl:llä edullisesti oleellisesti vedettömissä olosuhteissa. Reaktio suoritetaan sopivasti liuottimessa esim. alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa tai butanolissa, edullisemmin metanolissa tai propanolissa. Reaktio toteutetaan tar-
 30
 35

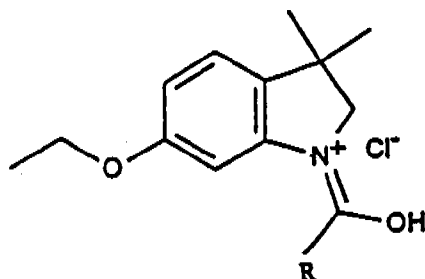
koituksenmukaisessa lämpötilassa, joka voi vaihdella huoneenlämpötilasta käytetyn liuottimen kiehumispisteen alapuolelle ulottuvaan lämpötilaan.

Reaktio toteutetaan edullisesti ilman min-
 5 käänlaista ulkoista vesilisäystä. Liuotinta käytetään edullisesti vedettömässä muodossa. Reaktioseoksessa voi muodostua hieman vettä johtuen kaasumaisen HCl:n ja alkoholin välisestä reaktiosta, kun liuottimena käytetään alkoholia. Tällaista tapahtuu kuitenkin rajoite-
 10 tussa määrin eikä sillä ole merkittävää vaikutusta lopputuotteen muodostumiseen.

Suojaryhmän Z poisto kaasumaisella HCl:llä tapahtuu suojaryhmän siirtymisenä liuottimeen esim. alkoholiin. Käytettäessä asetyyliä suojaryhmänä ja me-
 15 tanolia liuottimena muodostuu metyyliasetaatia.

Z:n poisto kaasumaisen HCl:n läsnäollessa helpottaa hydrokloridin saamista immoniumkloridisuola-
 välituotteen kautta, jolloin vältetään välivaihe, jossa muodostuu yhdistettä I vapaassa emäsmuodossa. Edellä
 20 esitetyn mukaisesti yhdiste I vapaassa emäsmuodossa on herkkä hapettumiselle. Keksinnön mukaisen menetelmän viimeisen vaiheen oleellisesti vedettömien olosuhteiden ansiosta aikaansaadaan suoraan hydrokloridia kiteisessä A muodossa saannon ollessa suuri.

Kun Z on esim. C₂₋₈alkanoyyli, muodostuu seuraava kaavan IIIa mukainen immoniumkloridivälituoteyh-
 25 diste:



IIIa

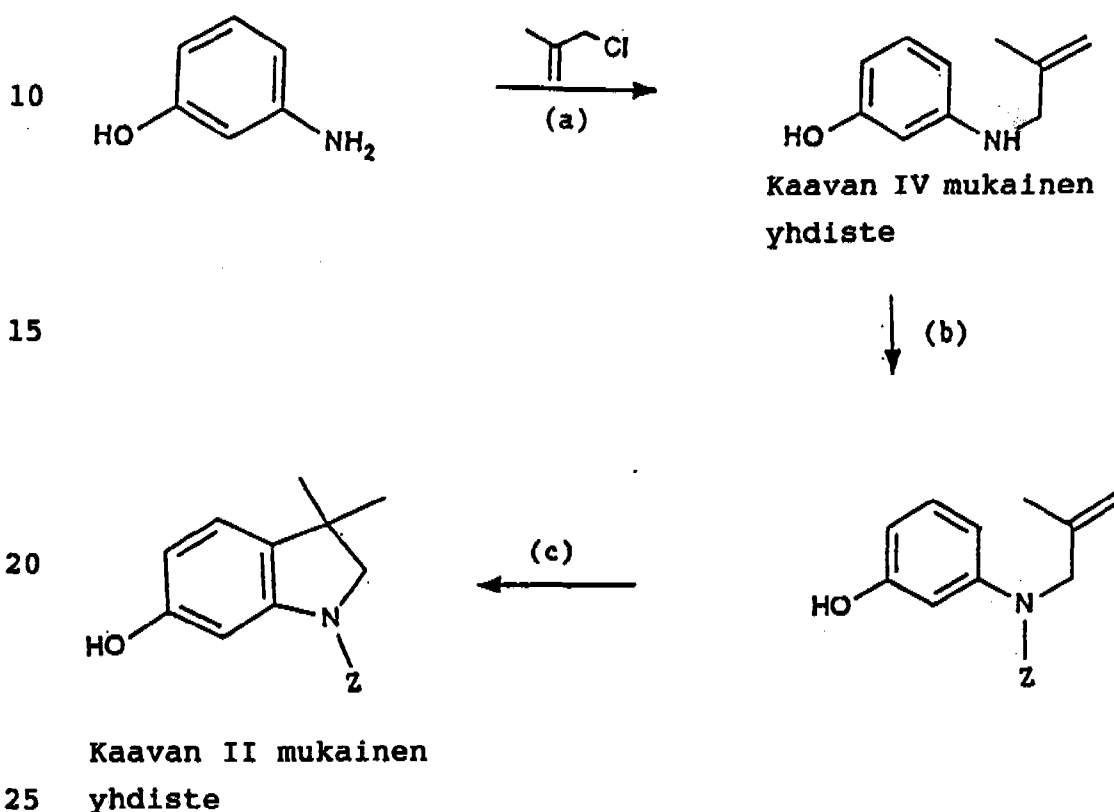
30 jossa R on C₁₋₇alkyyli. Se voidaan eristää kidemuodossa.

Kaavan IIIa mukainen yhdiste on uusi ja se on myös osa keksintöä. R on edullisesti C₁₋₄alkyyli, edul-

lisemmin metyyli.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan IIIa mukaista yhdistettä voidaan käyttää suoraan ilman eristämistä seuraavassa menetelmävaiheessa.

5 Kaavan II mukaiset yhdisteet, joita käytetään lähtöaineena, voidaan valmistaa esim. seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



Menetelmävaihe a) voidaan suorittaa sopivasti lämpötilassa 50 - 80°C. Reaktioväliaineen pH sovitetaan edullisesti hieman happamaan arvoon. Sopivista liuottimista mainittakoon esim. tolueni.

30

Menetelmävaihe b) on suojausvaihe, joka toteutetaan esim. asylointia käyttäen. Suojausvaihe voidaan suorittaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa. Haluttaessa menetelmävaiheet a) ja b) voidaan suorittaa yhdessä astiassa toteutettavana vaiheena (a one pot process) ilman kaavan IV mukaisen yhdisteen eristämistä.

35

Syklausvaihe c) voidaan suorittaa edullisesti alumiinikloridin läsnäollessa. Reaktiolämpötila voi olla edullisesti n. 85 - 130°C.

Kaavan I mukaisella hydrokloridisuolalla on havaittu analgeettista aktiivisuutta, joka vastaa hydrobromidi- tai metaanisulfonaattisuolan vastaavaa aktiivisuutta. Esimerkiksi Randall-Selittin käpälänpuristuskokeessa rotan takakäpälän tapauksessa määritettiin ED₅₀ 79 mg/kg p.o. hydrokloridisuolalle (vert. ED₅₀ 78 mg/kg p.o. hydrobromidisuolalle ja 79 mg/kg p.o. metaanisulfonaatille). Artriittikipukokeessa, joka suoritettiin rotalle, [perustuu A.W. Piricio et al. julkaisussa Eur. J. Pharmacol., 31, 207-215 (1975) julkaisemaan menetelmään] määritettiin ED₅₀ 7.2 mg/kg p.o. hydrokloridisuolalle, mikä vastaa hydrobromidille tai metaanisulfonaatille määritettyä tasoa.

Hydrokloridisuola on käyttökelpoinen samoihin indikaatioihin kuin hydrobromidi- tai metaanisulfonaattisuola, esim. kivun hoitoon. Tähän käyttötar- koitukseen sopiva annos voi luonnollisesti vaihdella riippuen esim. antotavasta, käsiteltävästä tilasta (esim. hoidettavan kivun etiologiasta) ja halutusta vaikutuksesta. Tyydyttäviä tuloksia saadaan kuitenkin yleisesti päiväannoksilla, jotka ovat n. 100 - 600 mg. Sopivat annosmuodot esim. oraalista antoa varten voivat sisältää esim. n. 25 - 300 mg suolaa.

Edellä esitetyn mukaisesti esillä oleva keksintö liittyy siten myös:

i. 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinin hydrokloridisuolaan farmaseuttisena aineena, esim. analgeettisena aineena, käyttöä varten;

ii. Menetelmään kivun hoitamiseksi tai lieventämiseksi kohteessa, joka tarvitsee tällaista hoitoa, jolloin mainitulle kohteelle annetaan analgeettisesti vaikuttava määrä 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinin hydrokloridisuolaa;

iii. Farmaseuttiseen koostumukseen, joka sisältää 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinin hydrokloridisuolaa yhdessä sille sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai kantajan kanssa.

5 Hydrokloridisuola voidaan antaa mitä tahansa konventionaalista tietä, erityisesti nasaalisesti, enteraalisesti, edullisesti oraalisesti, esim. tablettien tai kapseleidin muodossa, tai parenteraalisesti, esim. injektoitavien liuosten tai suspensioiden muodossa tai peräpuikkojen muodossa.

10 Oraalisten annosmuotojen tapauksessa, jotka sisältävät esim. 250 - 500 mg (emäksenä ilmaistuna) yhdistettä, keksinnön mukainen hydrokloridisuola helpottaa optimoidun painon omaavien valmisteiden saamista.

15 Hydrokloridisuolan on havaittu olevan hyvin siedetty. Sekä hydrokloridisuola että hydrobromidisuola eivät kumpikaan aiheuta haavaumia (ulcers) normaalisti ruokituille rotille annettaessa 5 päivän ajan päiväänoksina 560 mg/kg/päivä p.o.

3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinin hydrokloridisuolaa käytetään edullisesti A muotona.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaista menetelmää.

25

ESIMERKKI 1: 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridi

30 1. 102.6 g (0.50 M) N-asetyyli-3,3-dimetyyli-6-hydroksi-indoliinia, 820 ml heksaania ja 375 ml vettä kuumennetaan 45°C:een samalla sekoittaen. Lisättäessä nopeasti tipoittain 50.1 ml 30 % NaOH:ta lähtöaine liukenee ja pH:ksi saadaan 12.5. Tämän jälkeen lisätään 138.8 g (0.9 M) dietyylisulfaattia tipoittain 15 min
35 aikana, 45°C:ssa. Reaktio on hieman eksoterminen ja pH laskee arvoon 12.2. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 4.5 h 45°C:ssa. PH laskee jatkuvasti ja joka kerran,

kun se saavuttaa arvon 11, lisätään 5 ml NaOH. Kaikkiaan lisätään 20 ml NaOH ja siten pidetään pH välillä 11 - 12. Dietyylisulfaattiyhdistettä tuhoetaan lisäämällä 62.5 ml 25 % ammoniakkia ja sekoittamalla 3 h ajan 45°C:ssa.

Reaktioseosta kuumennetaan 55°C:een, faasit erotetaan, orgaanista faasia uutetaan 100 ml vedellä 55°C:ssa ja vähitellen jäähdytetään sekoittaen. Kiteytyminen alkaa n. 48°C:ssa. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa ja sitten 1 h ajan jääjäähdytyksessä, jonka jälkeen seos suodatetaan. Kiteitä huuhdellaan kahdesti 25 ml heksaanilla ja kuivataan 40°C:ssa ja 10 mmHg:ssa, jolloin saadaan N-asetyyli-3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinia. Sp. = 81 - 83°C.

15

11. 166.6 g (0.5 M) vaiheessa i saatua yhdistettä saatetaan 200 ml etanoliin ja seosta kuumennetaan 55°C:ssa sekoittaen, jolloin saadaan kirkasta liuosta. 22.3 g (0.61 M) kaasumaista HCl:ää johdetaan seokseen 1 h aikana 55 - 58°C:ssa. Immoniumkloridisuolavälituote saostuu, mutta sitä ei eristetä. Vielä n. 2 h sekoituksen jälkeen saadaan kirkas liuos. Kaikkiaan 3 h sekoituksen jälkeen lisätään vielä 3.2 g (0.088 M) kaasumaista HCl:ää, seosta sekoitetaan 55°C:ssa yön yli, sitten se selvennetään suodattamalla.

25

100 g metanoli/metyyliasetatti tislataan pienessä vakuuissa. Joukkoon lisätään 230 ml isopropyliasetattia ja 198 ml metanoli/metyyliasetatti/isopropyliasetatti tislataan pois. 130 ml isopropyliasetattia lisätään lopuksi 50 - 55°C:ssa. Seos jäähdytetään 25°C:een 2 h ajaksi. N. 50°C:ssa tuote alkaa kiteytymään. Suspensio suodatetaan, jäännöstä pestään 3 kertaa 25 ml isopropyliasetaatilla ja kuivataan n. 15 h ajan 50°C:ssa alle 10 mm Hg paineessa, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä muodossa A. Sp. = 113 - 114.8°C.

35

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a. 141.8 g (1.3 M) m-aminofenoli suspendoidaan 100 ml tolueeniin ja 100 ml veteen 70°C:ssa, jolloin pH on 6.5. 90.5 g (1.00 M) metalliyylikloridia lisätään ti-
 poittain 70 - 73°C:ssa 70 min aikana. N. 50 % lisäyksen
 5 jälkeen pH on laskenut arvoon 4. Kun tämä arvo saavute-
 taan, alussa samanaikaisesti metalliyylikloridilisäyksen
 kanssa lisätään 97 ml (0.95 M) 30 % NaOH liuosta ti-
 poittain 4.5 h aikana sellaisella nopeudella, että pH
 pysyy välillä 4 - 5, kunnes NaOH:ta on lisätty n. 85 %.
 10 Loppu 15 % NaOH:ta lisätään pitäen pH välillä 5 - 7.
 Faasit erotetaan 70°C:ssa. Orgaanista faasia uutetaan 8
 kertaa 100 ml vedellä 70°C:ssa m-aminofenoliylimäärän
 poistamiseksi ja yhdistettyjä vesifaaseja uutetaan 100
 ml tolueenilla 45°C:ssa. Tolueenifaasi sisältää 3-N-
 15 metalliyyliaminofenolin lisäksi myös hieman 3-N-bis(met-
 talliyyli)amino-fenolia sivutuotteena.

b. 68.9 g (0.675 M) etikkahappoanhydridiä lisätään
 20 tipoittain 40 - 50°C:ssa 45 min aikana edellä saatuun
 40°C:een esikuumennettuun, yhdistettyyn tolueenifaasiin
 (556 g). Joukkoon lisätään 100 ml vettä 45 - 50°C:ssa
 ja pH sovitetaan arvoon 8.0 lisäämällä tipoittain 70 ml
 30 % NaOH:ta 45 - 50°C:ssa 10 min aikana. Faasit erote-
 25 taan, tolueenifaasia pestään kahdesti 100 ml vedellä ja
 yhdistettyjä vesifaaseja uutetaan 100 ml tolueenilla.
 Yhdistetyt tolueenifaasit haihdutetaan saaden tummaa
 öljymäistä jäännöstä, jota voidaan käyttää tel quel
 seuraavassa vaiheessa. Se voidaan myös puhdistaa ki-
 teyttämällä isopropyylieetteristä. Sp. = 91 - 92°C.

30 c. 269.5 g (2.02 M) alumiinikloridia ja 270 ml o-di-
 klooribentseeiä kuumennetaan 85°C:een sekoittaen. 164 g
 edellä saadun jäännöksen 140 ml o-diklooribentseeniliu-
 osta lisätään joukkoon tipoittain 80 min aikana 85 -
 35 90°C lämpötilassa. Tämä lisäys on suhteellien eksoter-
 minen. Saatua liuosta kuumennetaan 3 h ajan 110°C:ssa
 ja 1 h ajan 130°C:ssa. N. 105°C:sta lähtien kehittyy

- HCl:ää. 90°C:een jäädytetty reaktioseos kaadetaan 750 g jäähän, jolloin lämpötilaksi saadaan 78°C. Seosta kuumennetaan vielä refluksoiden 1 h ajan ja sitten sen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Sakka suodatetaan
- 5 pois, sitä pestään 100 ml vedellä ja sitten 200 ml metyyli-isobutyylialkoholilla ja kuivataan yön yli vakuuissa 90°C:ssa. Jäännös sisältää myös hieman 7-hydroksi-isomeeria, joka poistetaan liuottamalla raaka-
- 10 tuote sekoittaen 1700 ml metyyli-isobutyylialkoholiin refluksointilämpötilassa 130°C h ja jäädyttämällä liuos hitaasti. N-asetyyli-3,3-dimetyyli-6-hydroksi-indoliini alkaa kiteytyä n. 80°C:ssa. Seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan ja sitten se suodatetaan. Vaaleanbeigeä jäännöstä pestään 150 ml metyyli-isobu-
- 15 tyylialkoholilla ja kuivataan yön yli 90°C:ssa. Sp. = 221 - 222.3°C.

Edellä menetelmävaiheessa (ii.) immonium-suolavälituote voidaan myös eristää. Sp. = 140°C, ha-joaa.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridi.

5 2. 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridianhydraatti kiteisenä A modifikaationa, joka on stabiili huoneenlämpötilassa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jolla on seuraava diffraktiokuvaaja:

10

	Huipun no.	d-arvo, Å	I/I ₁
	5.	5.885	100
	11.	3.633	46
15	3.	7.237	33
	4.	5.954	32
	2.	7.996	24
	13.	3.534	21
	8.	5.062	19
20	10.	4.124	18
	9.	4.541	14
	21.	2.744	13
	12.	3.562	9

25 joka on saatu XDS 2000 pulveridiffraktometrillä (Scintag Inc.) käyttäen CuK α -säteilytystä, $\lambda = 1.54060$ Å.

30 4. 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridi kiteisenä C modifikaationa, jolla on seuraava diffraktiokuvaaja:

	Huipun no.	d-arvo, Å	I/I ₁
	2.	6.967	100
35	8.	4.503	47
	1.	10.415	31
	15.	3.527	31

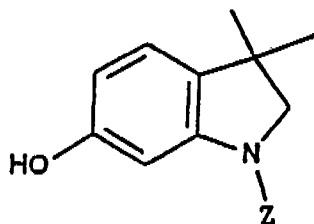
	10.	4.228	28
	9.	4.340	23
	11.	4.024	20
	17.	3.155	18
5	18.	3.011	14
	5.	5.022	12
	7.	4.543	11
	4.	6.260	11
	6.	4.834	10

10

joka on saatu XDS 2000 pulveridiffraktometrillä (Scintag Inc.) käyttäen CuK α -säteilystä, $\lambda = 1.54060$ Å.

5. Menetelmä 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinin hydrokloridisuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä yhdiste, jolla on kaava II,

20



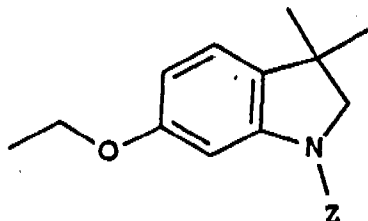
II

25

jossa Z on suojaryhmä, eetteröidään ja sitten suojaryhmä Z poistetaan suolahapon läsnäollessa.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä, jolla on kaava III,

30



III

35

jossa Z on suojaryhmä, käsitellään kaasumaisella HCl:-llä.

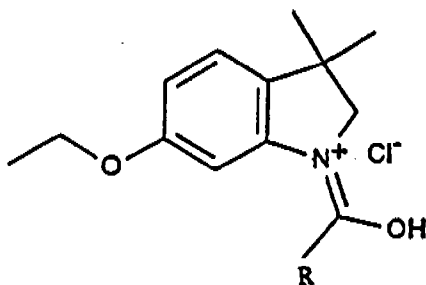
7. 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridi, joka on valmistettu patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukaisella menetelmällä.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1, 2, 3 tai 7 mukaisen 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridin käyttö farmaseuttisena aineena.

9. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää jonkin patenttivaatimuksista 1, 2, 3 tai 7 mukaista 3,3-dimetyyli-6-etoksi-indoliinihydrokloridia yhdessä sille sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai kantajan kanssa.

10. Yhdiste, jolla on kaava IIIa,

15



IIIa

20

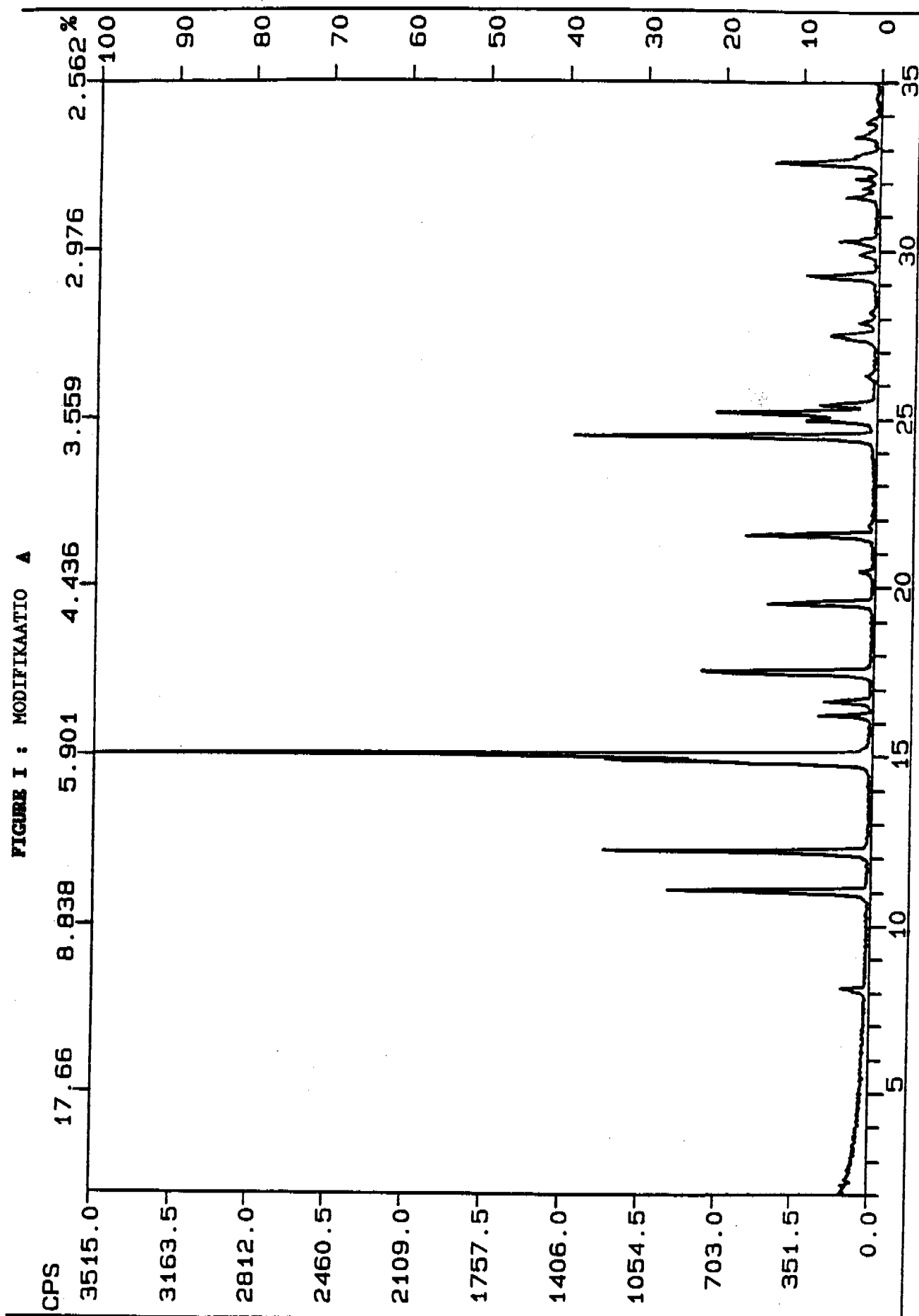
jossa R on C₁₋₇alkyyli.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

091092 331043

FIGURE I : MODIFIKAATIO A



08.10.93 08:18:48

FIGURE II : MODIFIKAATIO C

