



F1000091750B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 91750**3 (15) Patentti myönnetty
Patentti julkaisti 10.02.1991
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 217/12

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	881889
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.04.88
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	22.04.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.10.88
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.04.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.04.87 DE 3713743 P	03.06.87 DE 3718570 P

(71) Hakija - Sökande

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lösel, Walter, Im Herzenacker 26, 6535 Gau-Algesheim, BRD, (DE)
2. Roos, Otto, Elsheimer Strasse 36, 6501 Schwabenheim, BRD, (DE)
3. Schnorrenberg, Gerd, Ernst-Ludwig-Strasse 66a, 6535 Gau-Algesheim, BRD, (DE)
4. Arndts, Dietrich, Mühlstrasse 7, 6531 Appenheim, BRD, (DE)
5. Speck, Georg, Rheinstrasse 13, 6507 Ingelheim/Rhein, BRD, (DE)
6. Streller, Ilse, Waldstrasse 16, 6534 Stromberg, BRD, (DE)
7. Kuhn, Franz Josef, Beethovenstrasse 11, 6535 Gau-Algesheim, BRD, (DE)
8. Schingnitz, Günter, Unter den Gärten 18, 6550 Bad Kreuznach 14, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

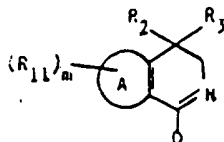
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista bentso-3,4-dihydropyridiinin johdosta
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara benso-3,4-dihydropyridinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

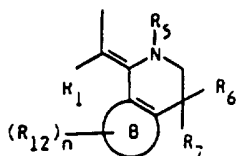
FI A 811123 (C 07D 217/18), FI A 872827 (C 07D 217/16), FI C 60561 (C 07D 217/12),
Journal of Organic Chemistry, 18, (1983), p. 1075-1080,
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 30, (1982), p. 598-609

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

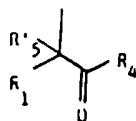
Kohteena ovat yleiskaavan I mukaiset bentso-
ja tieno-3,4-dihydropyridiinijohdokset

I

jossa D on kaavan Ia tai Ib mukainen ryhmä



Ia

vety, (b) haarautunut tai haarautumaton
alkyyli, alkenyyli tai alkinyyli (jossa
alkyyli voi olla substituoitu, esimerkiksi
ryhmällä(c) sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 rengasjäsentä,
(d) diemtyyliamino, (e) amino(C₂-C₄)alkyyli,
(f) fenyyli, (g) morfolinyyli tai (h) pyridinyyli,
tai R₉ ja R₁₀ yhdessä typpiätoimin kanssa,
johon ne ovat sitoutuneet, merkitsevät
pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli-
Ib tai piperatsinyyliryhmää; ja niiden farmaseuttisesti
hyväksyttävät suolat.Näillä yhdisteillä on sydäntä ja/tai aivoja
suojaava vaikutus.ja A ja B tarkoittavat bentso- tai teinoryhmää;
jaR₄ on (C₁-C₄)alkoksi tai -NR₉R₁₀-ryhmä,
jossaR₉ ja R₁₀ ovat toisistaan riippumatta (a)

Uppfinningen avser benzo- och tieno-3,4-dihydropyridinderivat med den allmänna formeln I,

där D är en grupp med formeln Ia eller Ib och A och B avser en benzo- eller tieno-grupp; och

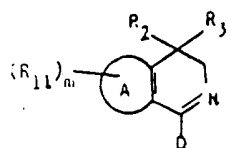
R_4 är (C_1-C_4) alkoxi eller en $-NR_9R_{10}$ -grupp,

där R_9 och R_{10} är oberoende av varandra
(a) väte, (b) förgrenad eller oförgrenad alkyl, alkenyl eller alkynyl (där alkylen kan vara substituerad, t.ex. med en grupp

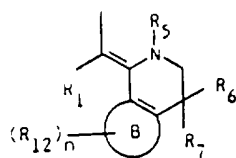
(c) cykloalkyl med 3 - 7 ringmedlemmar, (d) dimetylamino, (e) amino (C_2-C_4) alkyl, (f) fenyl, (g) morfolinyl eller (h)pyridinyl, eller

R_9 och R_{10} tillsammans med kväveatomen, vartill de är bundna, betyder en pyrrolidinyl-, piperidinyl-, eller morfolinyl- eller piperazinylgrupp; och
farmaceutiskt godtagbara salter därav.

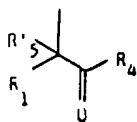
Dessa föreningar har en hjärtat och/eller hjärnan skyddande effekt.



I



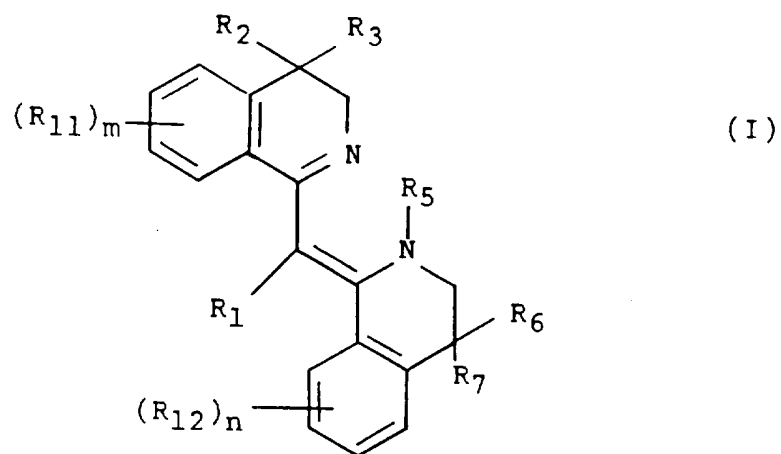
Ia



Ib

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista bentso-3,4-dihydropyridiinin johdosta - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara benso-3,4-dihydropyridinderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista bentso-3,4-dihydropyridiinin johdosta, jonka yleinen kaava on (I)



jossa

R₁ on vety, (C₁-C₇)alkyyli, fenyyli, fenyyli(C₁-C₄)alkyyli tai -NHCOX (jossa X on C₁-C₅-alkyyli);

R₂ ja R₃ ovat vety tai muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan;

R₅ on vety, (C₁-C₄)alkyyli tai hydroksimetyyli;

R₆ tai R₇ ovat toisistaan riippumatta vety tai muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan;

R₁₁ on hydroksi, (C₁-C₄)alkoksi, metaanisulfonyylioksi tai metaanisulfonamidi, tai kaksi vierekkäistä substituenttia R₁₁ ovat yhdessä -O-CH₂-O- tai -O-CH₂-CH₂-O-;

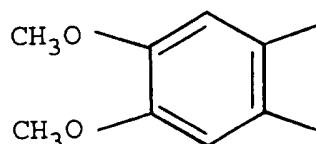
R_{12} on hydroksi, (C_1 - C_4)alkoksi, metaanisulfonylioksi tai metaanisulfonamidi, tai kaksi vierekkäistä substituenttia R_{12} ovat yhdessä $-O-CH_2-O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$;

m on 1 tai 2

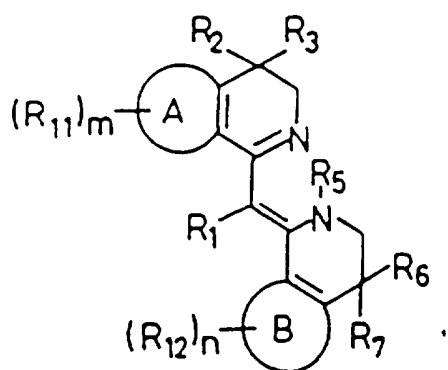
n on 1 tai 2;

sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa;

lukuunottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 ja R_7 ovat vety, ja kondensoituneet fenyyliareenit vastaavat kaavaa



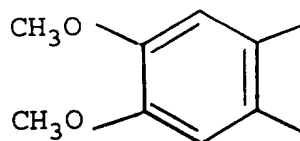
Kobar ja Jenő kuvasivat lehdessä Szegedi Tonarkepzo Foiskala Ind. Kozl. 1975 ss. 154 - 153 (vrt. Chem. Abstr. 87; 134980Z) yhdisteitä, joiden yleinen kaava on VIII



(VIII)

jossa

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat vety tai substituoidut ryhmät A ja B ovat jäännös



sekä niiden valmistusta. Tämä julkaisu ei sisällä mitään tietoja näiden yhdisteiden fysiologisista vaikutuksista.

Totesimme yllättävästi, että yleisen kaavan I mukaiset uudet yhdisteet omaavat sekä emäksinä että samoin suolojensa muodossa arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä erityisen kiinnostavina voidaan esiintuoda seuraavat:

-) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety, \downarrow (C_1-C_7) alkyyli tai $-NHCOX$ (jossa on (C_1-C_5) alkyyli;

R_2 , R_3 , R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai R_2 ja R_3 ja/tai R_6 ja R_7 muodostavat kulloisenkin sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan;

R_{11} ja R_{12} ovat toisistaan riippumatta hydroksyyli, (C_1-C_7) alkoksi, metaanisulfonyylioksi tai metaanosulfonamido, tai kaksi vierekkäistä R_{11} - tai R_{12} -substituenttia ovat yhdessä $-O-CH_2-O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$;

-) erityisesti yhdisteet, joissa R_1 on vety, (C_1-C_6) alkyyli tai $-NHCOCH_3$ ja/tai R_5 on vety, metyyli tai hydroksime-tyyli ja/tai

R_2 , R_3 , R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai R_2 ja R_3 ja/tai R_6 ja R_7 muodostavat kulloisenkin sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan ja/tai

R_{11} ja R_{12} ovat toisistaan riippumatta hydroksyyli, metoksi, metaanisulfonamido, tai kaksi vierekkäistä R_{11} - tai R_{12} -substituenttia ovat yhdessä $-O-CH_2-O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$;

Edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa m ja/tai n ovat 2, jolloin edullisesti molemmat substituentit R_{11} ja R_{12} ovat meta- tai para-asemassa.

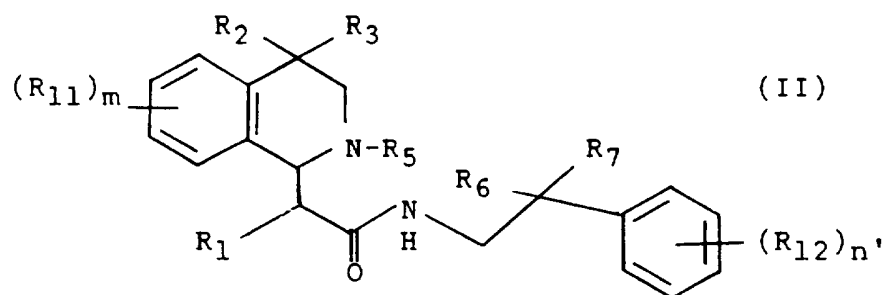
Korostetaan yhdisteitä, joissa R_{11} ja R_{12} ovat metoksi.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista nimenomaisista yhdisteistä esitetään jäljempänä taulukoissa, korostettakoon yhdistettä 1-(3,4-dihydroksi-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-ylideeni)-etaani tai sen fysiologisesti vaaraton suola.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus:

A. Kondensaatioapuaineen läsnäollessa voidaan amidi, jonka yleiskaava on II,



jossa

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja m ovat määritelty edellä, n' on 1 tai 2 ja R_5 on vety tai (C_1-C_4) alkyyli, syklisoida vastaavaksi yhdisteeksi (I).

Kondensaatioapuaineiksi soveltuvat voimakkaat Lewisin hapot, kuten esim. fosforioksidikloridi, fosforipentakloridi, fosfortrikloridi, fosforipentoksidi, titaanitettrakloridi, bootitrifluoridi, tinatetrakloridi, mutta myös epäorgaaniset hapot, kuten esim. polyfosforihappo, rikkihappo, fluorisulfonihappo ja fluorivetyhappo, tai kondensaatioapuaineiden seos, kuten esim. fosforioksidikloridin ja fosforipentakloridin seos, tai fosforipentoksidin ja (C₁-C₄)alkyyliisulfonihapon seos, jossa P₂O₅-osuus on esim. noin 10 paino-%.

Syklisoitaessa yhdiste (II), jossa R₅ on vety, fosforipentoksidin ja (C₁-C₄)alkyyliisulfonihapon seoksen läsnäollessa saadaan vastaavan yhdisteen (I), jossa R₅ on vety, ohella myös vastaava yhdiste (I), jossa R₅ on (C₁-C₄)alkyyli. Edullisesti tämä menetelmämuunnos suoritetaan käyttäen metaanisulfonihappoa.

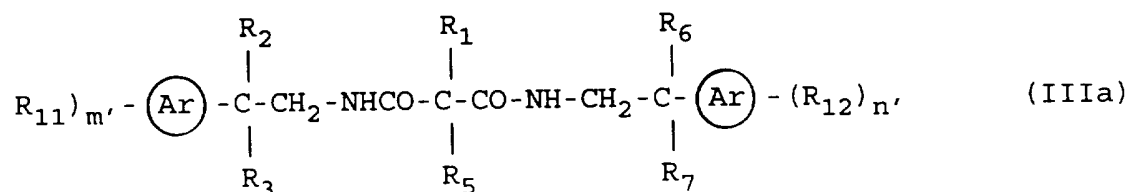
Syklisointi voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai liuotinta käyttämättä. Käytettäväksi soveltuvat kaikki inertit liuottimet, jotka liuottavat reagoivat aineet riittävän hyvin sekä joiden kiehumispiste on riittävän korkea, esimerkiksi bentseeni, alkylibentseeni (esim. tolueni, ksyleeni), klooribentseeni, kloroformi, asetonitriili, dekaliini. Menetelmän edullisen muunnoksen mukaan käytetään kondensaatioapuainetta, esimerkiksi fosforioksidikloridia tai (C₁-C₄)alkyyliisulfonihappo/fosforipentoksidi-seosta, lisäämättä liuottimia.

Edullisesti syklisointi tapahtuu fosforioksidikloridin tai vaikeissa tapauksissa fosforipentoksidin ja (C₁-C₄)alkyyliisulfonihapon (edullisesti metaanisulfonihapon) seoksen avulla.

Konversioreaktio voidaan suorittaa hyvin vaihtelevissa lämpötiloissa, edullisesti lämmittämällä tai kuumentamalla lämpötilassa 50°C:esta noin reaktioseoksen kiehumispisteeseen.

Tarvittava reaktioaika on kulloisestakin lähtöyhdisteestä (II) riippuen useammasta tunnista useampiin päiviin.

Edellä määritellyn yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä. Niitä voidaan valmistaa syklisoimalla vastaavat malonihappoamidi, jonka yleinen kaava on IIIa



jossa

R_5 on vety ja $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_{11}$ ja R_{12} ovat kuten edellä määritelty, Ar on fenyylili ja m' ja n' ovat toisistaan riippumatta 0, 1, 2 tai 3.

Muutosreaktio suoritetaan kuten kuvattu edellä yhdisteen (II) syklisoinnin yhdisteeksi (I) yhteydessä. Jos reaktio suoritetaan fosforipentoksidin ja (C_1-C_4) alkyyli-sulfonihapon seosta käyttäen, saadaan kyseisen yhdisteen (II), jossa R_5 on vety, ohella myös analogista yhdistettä (II), jossa R_5 on (C_1-C_4) alkyyli.

B. Muutosreaktio, jossa lähtöaineena on yhdiste (IIIa), voidaan eristämättä välituotetta (II) is situ suorittaa yhdisteen (I) valmistukseen asti.

Koska monien yhdisteiden yhteydessä isokinoliinipyridiinirengas sulkeutuu vain erittäin vaikeasti, voidaan mikäli tarpeellista tai toivottua, eristää syklisointireaktiossa muodostuva yleisen kaavan II mukainen välituoteyhdiste tai sen tautomeeri, vapauttaa emäs ja suorittaa tällä jälkimmäinen syklisointireaktio. Tällöin käytetään ensimmäisessä vaiheessa edullisesti fosforioksidikloridia ja mietoa lämmitystä. Toisessa vaiheessa rengas suljetaan fosforipentakloridin avulla tai käyttäen fosforioksidikloridin ja fosforipentakloridin seosta tai seosta metaanisulfonihappo/ P_2O_5 .

Yleisen kaavan IIIa mukaiset yhdisteet ovat oleellisesti tunnettuja yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetun menetelmän mukaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_5 on vety, voidaan valinnaisesti N-alkyloida. N-alkyloinnissa voidaan käyttää periaatteessa mitä tahansa tunnettua alkyloivaa ainetta, jonka reaktiivisuus on riittävä, esim. aktiivista alkyyliesteriä, kuten dialkyylisulfaatti, tolueenisulfonihapon alkyyliesteriä tai fluorimetaanisulfonihapon alkyyliesteriä. Reaktio suoritetaan reaktioseoksen kiehumispisteeseen asti olevissa lämpötiloissa (edellä alkyylillä tarkoitetaan (C_1 - C_4)alkyyliä).

N-hydroksimetylointi suoritetaan olosuhteissa, joita aminoalkyloinnille ovat kuvanneet Leuckart-Wallach (Der. dtsh. Chem. Ges. 18 (1985) 2341) tai Eschweiler-Clarke (Teilheimer 2 (1948) nr. 352; 4 (1950) nr. 378). Yleensä ottaen yhdistettä käsitellään esim. 30 %:lla formaliiniliuoksella muurahaishapon läsnäollessa huoneen lämpötilassa.

Yleisen kaavan I mukaisen vapaan emäksen muuttaminen happoaditiosuolakseen tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla.

Suolanmuodustukseen soveltuvia happoja ovat esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, etikkahappo, propionihappo, voihihappo, oksaalihihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihihappo, fumaarihihappo, maitohappo, viinihihappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, kanelihappo, askorbiinihihappo, metaanisulfonihappo.

Nämä uudet yleisen kaavan I mukaiset bis-(3,4-dihydro-1-pyridinyli)-metaanit omaavat, kuten alussa mainittiin, sekä vapaina että samoin suolojensa muodossa arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia.

Erityisesti nämä aineet omaavat selvää sydäntä suojaavaa vaikutusta mikä osoitettiin seuraavasti:

Kuten tunnettua, on sydänlihaksen $\text{Ca}(2+)$ -pitoisuus hapenpuutteesta johtuvan tai myrkyllisten kateliamiiniannosten aiheuttaman sydänvaurion mitta (Higgins *et.al.*, Mol.Cell.Cardiol. 10 (1984) 427 - 438; Nakanishi *et.al.*, Am. J. Physiol. 242 (1982) 437 - 449; Fleckenstein, A. Vorträge der Erlanger Physiol. Tagung 1970, toim. Keidel, Springer Verlag, Berliini Heidelberg, New York, 1971). Kääntäen on hapenpuutteesta johtuvan tai isoprenaliiniliitteisen sydänlihaksen kalsiumin oton estyminen mitta kalsiumvastavaikuttajien sydäntä suojaavalle tehokkuudelle (Fleckenstein, *supra*) sekä kalmoduliini-inhibiittorien (Higgins) ja muiden lääkeaineiden, esim. β -adrenaliinisalpaajalääkkeiden (Arndts, Arzneimittelforschung 25 (1975) 1279 - 1284), vastaavalle tehokkuudelle. Sydäntä suojaava vaikutus määritettiin ei-nukutetuissa rotissa, joilla annettiin vaikuttava aine ihonalaisesti tai suun kautta. Arndtsin (*supra*) kuvaaman menetelmän mukaan ilmoittaen testiyhdisteiden vaikutusvoimakkuus H_{50} -arvona. Tämä arvo vastaa sitä annosta, joka estää 50 %:sesti 30 mg:lla/kg *s.c.* isoprenaliinia tuotetun sydänlihaksen radioaktiivisen kalsiumin oton.

Tällöin tutkitut uudet yhdisteet osoittautuivat aina 5-kertaisesti tehokkaammiksi kuin tuttu kauppavalmiste Propranolol.

<u>Yhdiste</u>	<u>H_{50}-arvo*</u>	
A	1,25	* suun kautta annettava vaikuttava aine

Jos pitempään iskeemisissä olosuhteissa pidetyssä, eristetyssä sydämessä kierrätetään taas normaalisti verta, ei tapahdu välitöntä sydämentoiminnan normalisoitumista. Esiintyy enemmänkin ylimenoaikajakso, jolle on tunnusomaisia sydämen supistukset ja sen toiminnassa ilmenevät rytmihäiriöt. Tämän rytmihäiriövaiheen aiheuttavat solunsisäisestä liian korkeasta kalsiumpitoisuudesta johtuvat muutokset sydänlihassolujen toiminnassa ja rakenteessa (Hess ja Manson, J.Mol.Cell.Cardiol. 16 (1984) 969). Sydäntä suojaavaa vaikutusta omaavat yhdisteet

kuten verapamiili ja diltiatseemi pienentävät kalsiumylivarantoa ja parantavat supistuskäyttäytymistä veren jälleekierrätyksen yhteydessä (Watts *et.al.*, Am.J.Physiol. 238 (1980) H 909; Meno *et.al.*, Am.J.Physiol. 247 (1984) H 380). Sydäntä suojaavaa vaikutusta tutkittiin eristetyissä rotan sydämissä käyttäen iskeemisiä olosuhteita ja niitä seuraavaa veren jälleekierrätystä. Kontrolliolosuhteissa seuraa tunnin iskeemistä vaihetta (virtaus 0,15 ml/min) 10-15 minuutin mittainen epäsäännöllisen sydäntoiminnan aikajakso. Sydäntä suojaavaa vaikutusta omaavilla yhdisteillä huuhtominen lyhentää merkittävästä kyseistä aikajaksoa.

<u>Yhdiste</u>	<u>pitoisuus μg/ml</u>	<u>rytmihäiriövaiheen lyheneminen 11-13 minuutista mainittuun</u>
A	3,3	4,0 min

Testitulosityhdisteet:

Yhdiste A: taulukon 1 yhdiste

R ₁₁ '	: CH ₃ O	R ₅	: H
R ₁₁ "	: CH ₃ O	R ₁₂ '	: CH ₃ O
R ₁	: H	R ₁₂ "	: CH ₃ O
R ₂ -R ₃	: -(CH ₂) ₄ -	R ₆ -R ₇	: -(CH ₂) ₄

Sp.^oC/suolamuoto: 119/emäs

Sileillä lihaosilla suoritettut in vitro tutkimukset (aorttaliuskat) ovat osoittaneet, että keksinnön mukaisten yhdisteiden kyseessä ollen on kyse entuudestaan tuntemattoman vaikutusmekanismin omaavista kalsiumvastavaikuttajista:

Kalsiumvastavaikuttajat estävät kalsiumionivirtauksen solumembraanin läpi soluihin. Tämä estäminen kohdistuu solumembraanissa sijaitsevaan jännitteestä riippuvaiseen (hitaaseen) kalsiumväylään. Kalsiumvastavaikuttajat osoitetaan selvästi määrittämällä kalsiumionivirtaus solumembraanin läpi kudosiskuskoissa kaliumdepolarisaatio-olosuhteissa Breemanin kuvauksen menetelmän mukaan (van Breeman *et.al.*, Chest. 78 (1980)

157-165; van Breeman *et.al.*, *Am.J.Cardiol.* 49 (1982) 507-510; Casteels *et.al.*, *Pflügers Arch.* 392 (1981) 139-145; Deth. ja van Breeman *J.Membrane Biol.* 30 (1977) 363-380). Näissä tutkimuksissa ilmenee, etteivät keksinnön mukaiset yhdisteet ole entuudestaan tunnettuja tavanomaisia kalsiumvastavaikuttajia.

Näiden toteamuksien perusteella tulee kyseeseen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden happoadditiosuolojen käyttö vaikuttavina aineina sepelvaltimosydänsairauden tai akuutin sydäninfarktin hoitoon tarkoitetuissa lääkkeissä.

Tutkittaessa eläinten eloonjääntiä suljetussa kammiossa (happenuutetoleranssitestit), johon virratettiin 95,5 %:sta typpeä ja 3,5 %:sta happea koostuvaa kaasuseosta, oli keksinnön mukaisilla aineilla esikäsiteltyjen eläinten eloonjäänti tilastollisesti erittäin merkittävästi suurempi kuin kontrollieläinten tai diltiatseemilla, nifedipiinillä tai verapamililla esikäsiteltyjen eläinten. Tällä menetelmällä todettu aivoja suojaava vaikutus oli selvä jo annoksella 5 mg/kg p.o. Täten keksinnön mukaiset yhdisteet ovat selvästi parempia kuin mainitut tunnetut aineet sekä vaikuttavan annoksen että samoin eläinkokeissa osoitetun suorituksen paremmuuden osalta.

Näiden havaintojen perusteella yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuolat saattavat soveltua käytettäväksi vaikuttavina aineina sydämen vajaatoiminnan ja aivo-aineenvaihduntahäiriöiden tai aivojen psyko-organisen oireyhtymän sekä vammaanjälkeisten tai alkoholin aiheuttamien aivovaurioiden hoitoon tarkoitetuissa lääkkeissä.

Keksinnön lisänäkökohta ovat lääkkeet, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä sekä niiden suoloja epäorganisten tai orgaanisten happojen kanssa. Nämä lääkkeet soveltuvat annettaviksi suun kautta tai ruonsulatuskanavan ulkopuolisesti. Lääkemuotoina tulevat kyseeseen ennen muuta tabletit, rakeet, ampullit ja nestevalmisteet. Näiden lääkemuo-
tojen yhteydessä yksittäisannos on 1,0 - 200 mg, edullises-

ti 25 - 50 mg, 75 kg:n painoiselle henkilölle. Kulloisenkin tapauksen vakavuuden mukaan soveltuu päivittäin annettavaksi yleensä 1 - 3 yksittäisannosta.

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on selittää keksintöä tarkemmin:

Esimerkki 1

1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-ylideeni)pentaani ja

1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-2-N-metyyli-isokinolin-1-ylideeni)-pentaani

Kuumennetaan 4,9 g:aa n-butyylimalonihapon di-N-[2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli]amidia ja 20 ml:ssa metaanisulfonihapon ja P_2O_5 :n seosta (P_2O_5 :n osuus 10 paino-%) 1 - 2 tunnin ajan $100^\circ C$:ssa. Konversioreaktion päätyttyä (varmistetaan ohutlevykromatografian avulla) kaadetaan reaktioseos jäihin, tehdään emäksiseksi kyllästetyllä soodaliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan vakuuissa ja erotetaan jäännös kieselgeelissä (eluentti: metyleenikloridi/metanoli 100:5 v/v). Tällöin ensimmäisenä eluoituu N-H-yhdiste.

N-H-yhdiste: sp. $158 - 159^\circ C$ (hydrokloridi)

N- CH_3 -yhdiste: sp. $136 - 137^\circ C$ (hydrokloridi).

Esimerkki 2

1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-2-N-metyyli-isokinolin-1-ylideeni)petaani-hydrokloridi

Keitetään yhtä grammaa esimerkissä 1 valmistettua 1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(1,2,3,4-tetrahyd-

ro--6,.7-dimetoksi-isokinoli-1-ylideeni)pentaania 2 ml:ssa vastatislattua dimetyylisulfaattia 6 tunnin ajan. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen suoritetaan kromatografia-ajo kieselgeelissä (eluentti. $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{MeOH}$ 100:5 v/v), muodostetaan hydrokloridi ja kiteytetään tuote etanoli/eetteristä.

Tuote on esimerkissä 1 valmistettuun nähden identtinen.

Esimerkki 3

1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-1-N-hydroksimetyyli-isokinolin-1-ylideeni)-etaanihydrokloridi

Jätetään 12 g 1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-ylideeni)etaania 20 ml:sta 30 %:sta formaliiniliuosta ja 10 ml:sta muurahais-happoa (98 %:nen) koostuvassa seoksessa seisomaan huoneen lämpötilaan 20 tunnin ajaksi. Haihdutetaan kuiviin vesi-imuvakuumissa, liuotetaan konversioreaktiotuote CH_2Cl_2 :een, pestään laimealla soodaliuoksella ja sitä seuraten vedellä, kuivataan orgaaninen faasi Na_2SO_4 :llä, poistetaan liuotin vakuumissa, liuotetaan jäännös juuri riittävään määrään etanolia ja saostetaan hydrokloridina lisäämällä savuavaa suolahappoa, sp. 155°C .

Esimerkki 4

1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-1-bentsylideeni-isokinoliini

Keitetään 4,9 g:aa 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-1- α -{[2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli]aminokarbonyyli}-bentsyyli-isokinoliinia 20 ml:ssa vastatislattua fosforioksidikloridia 4 tunnin ajan. Konversioreaktion päätyttyä (varmistetaan ohutlevykromatografian avulla) poistetaan POCl_3 -ylimäärä tislaamalla, ositetaan jäännös CH_2Cl_2 :een ja laimeaan soodaliuokseen,

pestään orgaaninen faasi vedellä, kuivataan se Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan. Jäännöksellä suoritetaan kromatografia-ajo kieselgeelissä (eluentti: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:10, v/v). Nopeasti migroituvasta keltaisesta fraktiosta saadaan α -(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-metoksi-1-bentsylideeni-2-N-fosfonoisokinoliini (sp. > 170°C, hydrokloridi), ja hitaammin kulkevasta punaisesta vyöhykkeestä otsikon mukainen N-H-yhdiste (sp. 95 - 100°C).

Seuraaviin taulukoihin on koottu esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä, jotka niinkään ovat valmistettavissa analogisesti edellä kuvattuihin esimerkkeihin nähden.

Taulukko 1

R ₁₁ '	R ₁₁ "	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₁₂ '	R ₁₂ "	R ₆	R ₇	sp ^o C/suolamuoto
CH ₃ O	CH ₃ O	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₃ O	CH ₃ O	-(CH ₂) ₄ -	H	119/BS
CH ₃ SO ₂ NH	CH ₃ O	H	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ SO ₂ NH	H	H	233-238 (Z)/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	136-137/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	158-159/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	180/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	177/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	CH ₃ SO ₂ O	HO	H	H	182-186/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	138-140/BS
CH ₃ O	CH ₃ SO ₂	H	H	H	CH ₃	HO	CH ₃ O	H	H	222-225/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	CH ₂ OH	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	155/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	n-C ₅ H ₁₁	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	75-79 (amorfi)/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	80 (amorfi)/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	95-100/BS
CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	156-158/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂ H ₅	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	H	H	148-155/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	177-179/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	H	H	251-253/Cl
-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	H	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	H	H	251-253 (Z)/Cl
CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ CONH	H	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	171-172/Cl
-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	C ₆ H ₅	H	H	H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	H	H	191-195/BS

BS = emäs

Cl = kloridi

Z = hajaantuu

Farmaseuttiset käyttöesimerkit

a) Rakeet

Yksi raejyvänen sisältää:

yleisen kaavan I mukainen vaikuttava aine	30,0 mg
maitosokeri	100,0 mg
maissitärkkelys	75,0 mg
gelatiini	3,0 mg
magnesiumstearaatti	<u>2,0 mg</u>
	210,0 mg

Valmistus

Rakeistetaan vaikuttavan aineen, maitosokerin ja maissitärkkelyksen seos käyttäen 10 %:sta gelatiinin vesiliuosta ja 1 mm:n silmäkoon omaavaa seulaa, kuivataan 40°C:ssa ja käytetään toistamiseen seulan läpi. Näin saatu rakeistuote sekoitetaan magnesiumstearaattiin ja puristetaan. Näin saadut jyvät päällystetään tavalliseen tapaan kuorilla, joka aikaansaadaan sokerin, titaanidioksidin, talkin ja arabikumin vesisuspension avulla. Valmiit rakeet kiillotetaan mehiläisvahalla.

b) Tabletit

yleisen kaavan I mukainen vaikuttava aine	30,0 mg
maitosokeri	100,0 mg
maissitärkkelys	70,0 mg
gelatiini	7,0 mg
magnesiumstearaatti	<u>3,0 mg</u>
	210,0 mg

Valmistus

Rakeistetaan vaikuttava aine ja magnesiumstearaatti liukoisen tärkkelyksen vesiliuoksen avulla, kuivataan rakeistuote ja sekoitetaan perusteellisesti maitosokeriin ja maissitärkkelyk-

seen. Sitten seos puristetaan 210 mg:n painoisiksi tableteiksi.

c) Kapselit

patenttivaatimuksen 1 mukainen vaikuttava aine	20,0 mg
maitosokeri	230,0 mg
maissitärkkelys	40,0 mg
talkki	<u>10,0 mg</u>
	300,0 mg

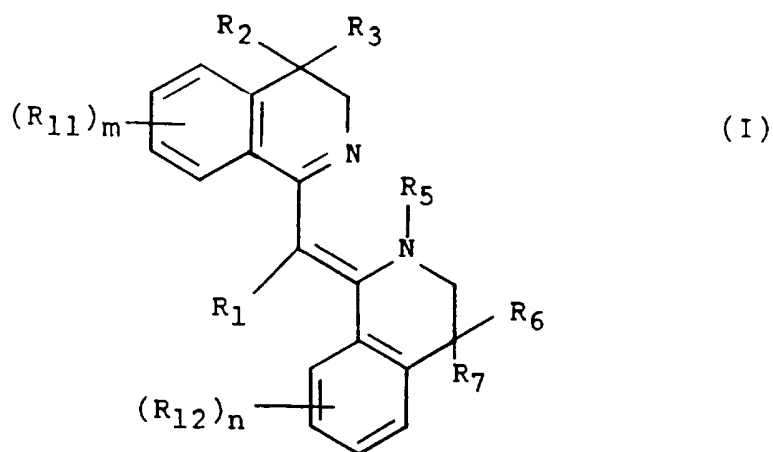
Valmistus

Sekoitetaan vaikuttavaa ainetta, maitosokeria ja maissitärkkelystä ensin sekoittajassa ja sitten hienonnuskoneessa. Seos siirretään takaisin sekoittajaan, sekoitetaan se peursteellisesti talkkiin ja täytetään koneellisesti kovagelatiinikapsleihin.

Näissä esimerkeissä voidaan vaikuttavina aineina käyttää esim. 1-(3,4-dihydroksi-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-ylideeni)etaania, morfolinokarbonyylimetyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokiniiniä, tai jotain mainittujen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista bentso-3,4-dihydropyridiinin johdosta, jonka yleinen kaava on (I)



jossa

R_1 on vety, (C_1-C_7) alkyyli, fenyyl, fenyyl (C_1-C_4) alkyyli tai $-NHCOX$ (jossa X on C_1-C_5 -alkyyli);

R_2 ja R_3 ovat vety tai muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan;

R_5 on vety, (C_1-C_4) alkyyli tai hydroksimetyyli;

R_6 tai R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai muodostavat yhdessä sitomansa hiiliatomin kanssa 5- tai 6-atomisen hiilirenkaan;

R_{11} on hydroksi, (C_1-C_4) alkoksi, metaanisulfonyylioksi tai metaanisulfonamidi, tai kaksi vierekkäistä substituenttia R_{11} ovat yhdessä $-O-CH_2-O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$;

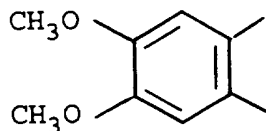
R_{12} on hydroksi, (C_1-C_4) alkoksi, metaanisulfonyylioksi tai metaanisulfonamidi, tai kaksi vierekkäistä substituenttia R_{12} ovat yhdessä $-O-CH_2-O-$ tai $-O-CH_2-CH_2-O-$;

m on 1 tai 2

n on 1 tai 2;

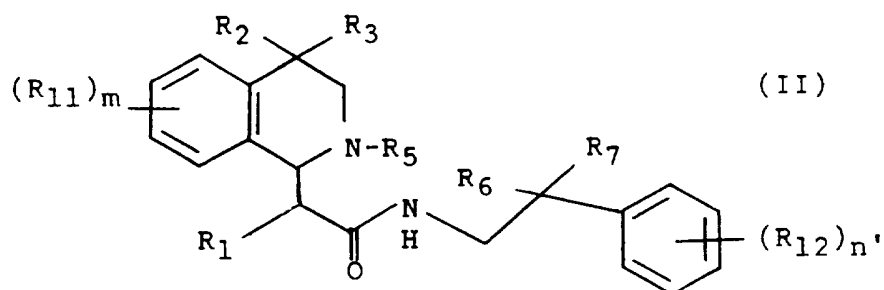
sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa;

lukuunottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat vety, ja kondensoituneet fenyyllirenkaat vastaavat kaavaa



t u n n e t t u siitä, että

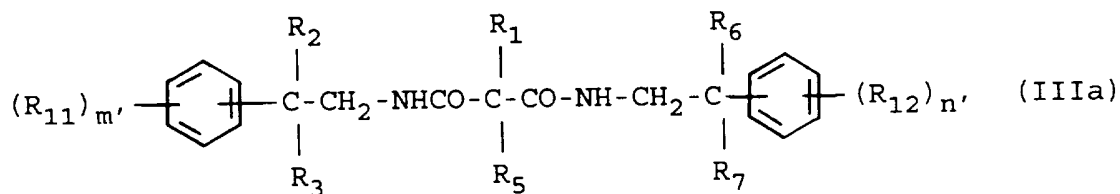
A) kondensoidaan yhdiste (II)



jossa

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja m ovat määritelty edellä, n' on 1 tai 2 ja R_5 on vety tai (C_1 - C_4)alkyyli, kondensaatioapuaineen läsnäollessa;

B) kondensoidaan yhdiste (IIIa),



jossa

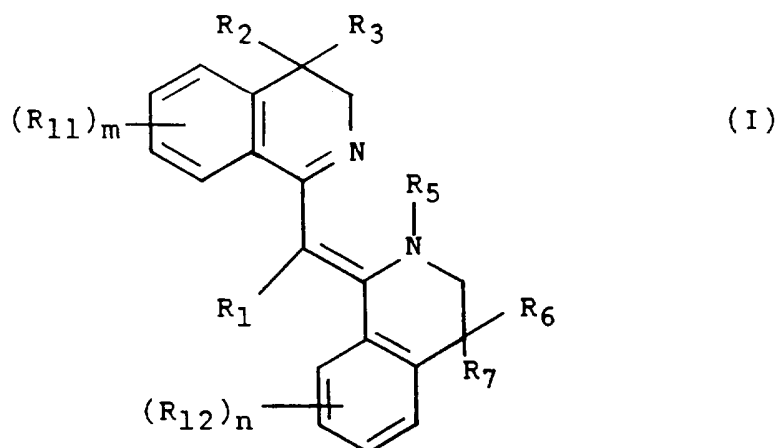
R_5 on vety ja R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_{11} ja R_{12} ovat määritelty edellä, ja m' ja n' ovat toisistaan riippumatta 1 tai 2; kondensaatioapuaineen läsnäollessa eristämättä yleisen kaavan (II) mukaista välituotetta;

ja että valinnaisesti suoritetaan lisäksi yksi tai useampi seuraava jälkikäsitteily:
alkyloidaan yhdiste (I), jossa R_5 on vety, yhdisteeksi (I), jossa R_5 on (C_1-C_4) alkyyli;
hydroksimetyloidaan yhdiste (I), jossa R_5 on vety, yhdisteeksi, jossa R_5 on hydroksimetyyleeni;
eristetään yksittäiset kaavan I mukaiset tautomeerit;
eristetään vapaa yhdiste (I) suolastaan;
muutetaan yhdiste (I) farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-iso-kinolin-1-yyli)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yylideeni)-etaani tai sen fysiologisesti vaaraton suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara benso-3,4-dihydropyridinderivat med den allmänna formeln (I)



där

R_1 är väte, (C_1-C_7) alkyl, fenyl, fenyl (C_1-C_4) alkyl eller $-NHCOX$ (där X är C_1-C_5 -alkyl);

R_2 och R_3 är väte eller tillsammans med den kolatom vid vilken de är bundna bildar en 5- eller 6-atomig kolring;

R_5 är väte, (C_1-C_4) alkyl eller hydroximetyl;

R_6 eller R_7 är oberoende av varandra väte eller bildar tillsammans med den kolatom vid vilken de är bundna en 5- eller 6-atomig kolring;

R_{11} är hydroxi, (C_1-C_4) alkoxi, metansulfonyloxi eller metansulfonamid, eller två intilliggande substituenten R_{11} tillsammans bildar $-O-CH_2-O-$ eller $-O-CH_2-CH_2-O-$;

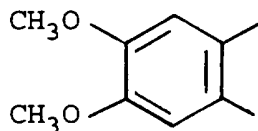
R_{12} är hydroxi, (C_1-C_4) alkoxi, metansulfonyloxi eller metansulfonamid, eller två intilliggande substituenten R_{12} tillsammans bildar $-O-CH_2-O-$ eller $-O-CH_2-CH_2-O-$;

m är 1 eller 2

n är 1 eller 2

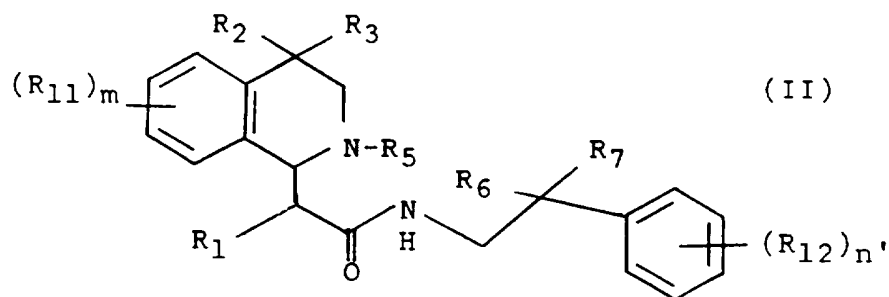
samt dess farmaceutiskt godtagbara salter med oorganiska eller organiska syror;

förutom en förening med formel I, där R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 och R_7 är väte, den ankondenserade fenylingen motsvarar formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att

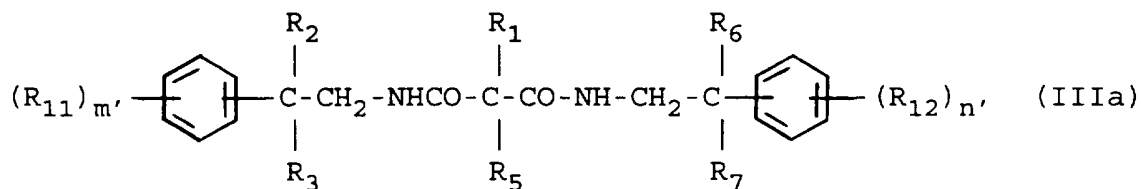
A) en förening (II)



där

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} och m är definierad ovan, och n' är 1 eller 2, och R_5 är väte eller (C_1 - C_4)alkyl, kondenseras i närvaro av ett kondenseringshjälpmedel;

B) en förening (IIIa),



där

R_5 är väte och R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_{11} och R_{12} är definierade ovan, och m' och n' är oberoende av varandra 1 eller 2; kondenseras i närvaro av ett kondenseringshjälpmedel utan att isolera mellanprodukten med den allmänna formeln (II);

och att eventuell därtill ett eller flera av följande efterbehandling utförs:

en förening (I), där R_5 är väte, alkyleras till en förening (I), där R_5 är (C_1-C_4) alkyl;

en förening (I), där R_5 är väte, hydroxymetyleras till en förening, där R_5 är hydroximetylen;

de enskilda tautomererna med formeln I isoleras;

den fria föreningen (I) isoleras från sitt salt;

en förening (I) omvandlas till sitt farmaceutiskt godtagbara salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoxi-isokinolin-1-yl)-1-(3,4-dihydro-6,7-dimetoxi-isokinolin-1-yliden)-etan eller dess fysiologiskt ofarliga salter framställs.