



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **180445**

(13) **B**

(51) Int Cl⁶ C 07 D 211/48, 401/06, A 61 K 31/445

Styret for det industrielle rettsvern

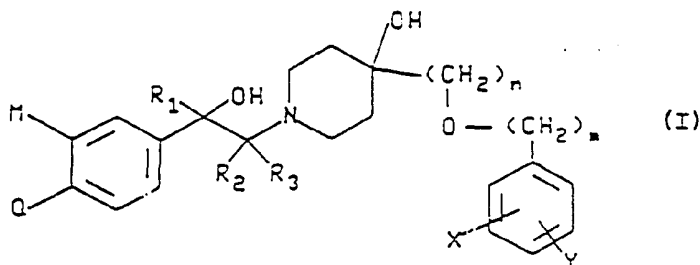
(21) Søknadsnr	940144	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	19.06.92, PCT/US92/04973
(22) Inng. dag	14.01.94	(85) Videreføringsdag	14.01.94
(24) Løpedag	19.06.92	(30) Prioritet	17.07.91, US, 731577
(41) Alm. tilgj.	14.01.94		
(44) Utlegningsdato	13.01.97		

(71) Søker	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner	Willard McKowan Welch Jr., Mystic, CT, US
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) **Benevnelse** 2-(4-hydroksypiperidino)-1-alkanol-derivater som anti-iskemiske midler

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

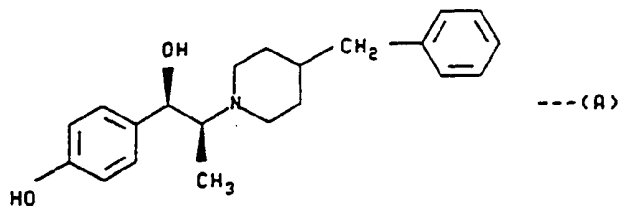
(57) **Sammendrag**



En rekke 2-(4-hydroksypiperidino)-1-alkanol-derivater (I) er nyttige som medikamenter for behandling av traumatiske skader på hjernen og ryggmargen og neuronale degenerative sykdommer, innbefattet senil demens, hos pattedyr, særlig mennesker.

Foreliggende oppfinnelse angår neurobeskyttende (anti-iskemiske, eksitatorisk aminosyre-reseptor-blokkerende) 2-(4-hydroksypiperidino)-1-alkanol-derivater med formel (I) nedenfor; farmasøytisk godtagbare salter derav; preparater inneholdende disse for anvendelse ved behandling av slag, traumatisk skade i hjernen og ryggmargen, og neuronale, degenerative sykdommer som omfatter (men er ikke begrenset til) senil demens så som Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom og Parkinsons sykdom hos pattedyr, spesielt mennesker; samt visse mellomprodukter for disse.

Ifenprodil (A) er en racemisk, såkalt dl-erythro-forbindelse med den relative stereokjemiske formel



som markedsføres som et hypotensivt middel, en anvendelse som også gjelder for en del nære analoger. Carron et al, US-patent 3.509.164; Carron et al., Drug Res., v. 21, s. 1992-1999 (1971). I den senere tid er det vist at ifenprodil har anti-iskemisk og eksitatorisk aminosyre-reseptor-blokkerende aktivitet. Gotti et al, J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, s. 1211-21 (1988); Carter et al., loc.cit., s. 1222-32 (1988).

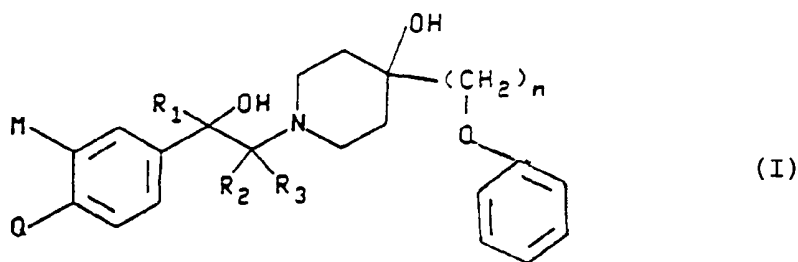
Se også fransk patent 2546166 og EPO-publikasjon EP-A1-351282, publisert 17. januar 1990. Et mål, som i det vesentlige er oppnådd ved foreliggende oppfinnelse, har vært å finne forbindelser med stor grad av neurobeskyttende aktivitet, mens de på samme tid har nedsatt eller ubetydelig hypotensiv virkning.

Visse 1-fenyl-3-(4-aryl-4-acyloksy-piperidino)-1-propanoler er også angitt å være nyttige som analgetika, US-patent 3.294.804; 1-[4-(amino- og hydroksy-alkyl)fenyl]-2-(4-hydroksy-4-tolylpiperazino)-1-alkanoler og alkanoner er angitt

å ha analgetisk, antihypertensiv, psykotrop eller anti-inflammatorisk aktivitet, Japanese Kokai 53-02,474 (CA 89:43498y; Derwent Abs. 14858A) og 53-59,675 (CA 89:146938w; Derwent Abs. 48671A); og 2-piperidino-1-alkanol-derivater er angitt å være aktive som anti-iskemiske midler, EP 398,578-A og Der 90-350,327/47.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med formelen

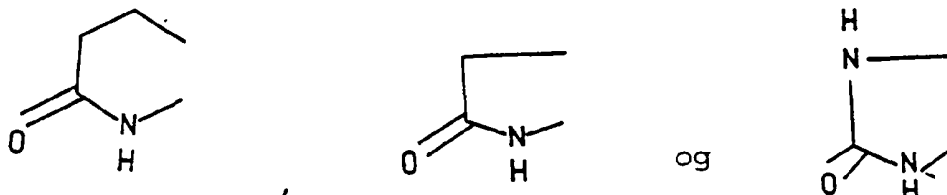


og farmasøytisk godtagbare salter derav;

hvor R_1 , R_2 og R_3 hver er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og alkyl med 1 til 6 karbonatomer;

n er 1 eller 2;


og M og Q danner sammen et toverdigg radikal Z , hvor Z er valgt fra gruppen bestående av



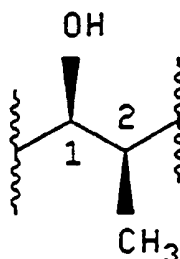
Uttrykket "farmasøytisk godtagbare salter" skal omfatte, men er ikke begrenset til slike salter som hydroklorid, hydro-

bromid, hydrojodid, nitrat, hydrogensulfat, dihydrogenfosfat, mesylat, maleat og succinat. Slike salter fremstilles på vanlig måte ved å omsette den frie baseformen av forbindelse (I) med en passende syre, vanligvis en molekvivalent, i et oppløsningsmiddel. De salter som ikke utfelles direkte, isoleres vanligvis ved inndampning av oppløsningsmidlet og/eller tilsetning av et ikke-oppløsningsmiddel fulgt av filtrering.

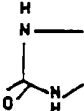
En foretrukket gruppe forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er den hvor M og Q danner et radikal Z, hvor

Z er  , R_1 og R_2 er hydrogen og R_3 er metyl, og

forbindelsene har $1r^*, 2s^*$ eller erythro-relativ stereokjemi i 1- og 2-stillingene i propanol-kjeden, dvs.

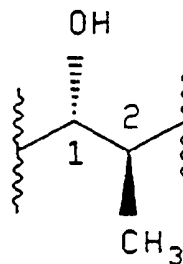


En andre foretrukket gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er den hvor M og Q danner et radikal Z, hvor

Z er  , R_1 og R_2 er hydrogen og R_3 er metyl,

og forbindelsene har $1s^*, 2s^*$ eller treo-relativ stereokjemi i 1- og 2-stillingene i propanol-kjeden, dvs.

4

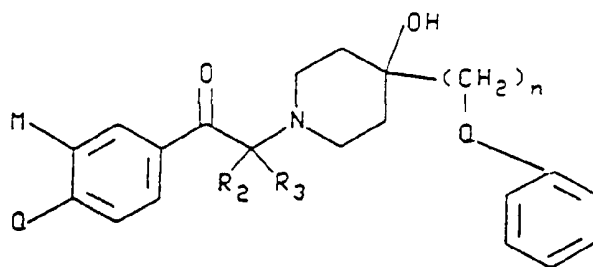


5

Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske prepa-
 10 rater inneholdende en forbindelse ifølge oppfinnelsen med
 formel I. Forbindelsene og preparatene inneholdende disse kan
 anvendes for behandling av et pattedyr, spesielt et menneske,
 som lider av en sentralnervesystem-lidelse, som omfatter
 administrering av en neurobeskyttende mengde av en forbindelse
 15 med formel (I) til pattedyret. Preparatene er spesielt verdi-
 fulle for behandling av traumatisk skade i hjernen og rygg-
 margen, slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Hunting-
 tons sykdom og beslektede lidelser i sentralnervesystemet.

Foreliggende oppfinnelse angår videre mellomprodukter med
 20 formelen

20



25

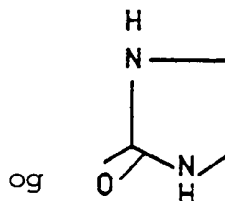
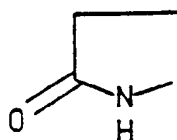
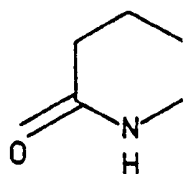
(IV)

30 hvor

R_2 og R_3 hver er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og
 alkyl med 1 til 6 karbonatomer;

n er 1 eller 2;

og M og Q danner sammen et toverdig radikal Z , hvor Z er valgt
 35 fra gruppen bestående av

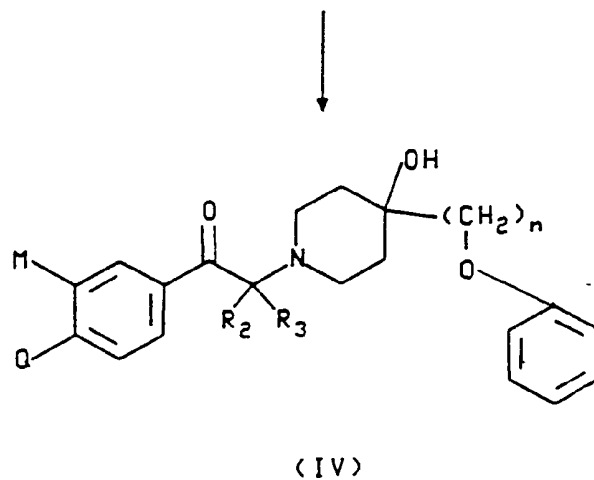


10 Avhengig av den aktuelle betydningen av R_1 , R_2 og R_3 kan forbindelsene med formel (I) ha ett eller to asymmetriske sentere, og kan derfor eksistere i forskjellige isomere former. Alle slike isomerer omfattes av foreliggende oppfinnelse. De individuelle isomerene kan separeres ved klassiske metoder som er velkjent for fagfolk på området.

15 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

20 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med formel (I) angitt ovenfor, fremstilles lett og generelt ved omsetning av klorforbindelsen (II) med piperidinet (III), fulgt av reduksjon av det resulterende keton (IV) til en alkohol som beskrevet nedenfor.

25 Forløper-ketonene fremstilles vanligvis først med -OH- og -NH₂-substituentene i beskyttet form, dvs. som -OA₁- eller -NHA₂-grupper i forbindelsene med formel (IV). A₁ og A₂ er definert nedenfor. Slike beskyttede ketoner dannes vanligvis ved omsetning av et passende substituert 2-halogen-1-alkanon (II) med et passende substituert piperidino-derivat (III), f.eks.



Omsetning av forbindelse (II) med forbindelse (III) utføres under betingelser som er typiske ved nukleofil utskifting generelt. Når de to reaksjonskomponenter er omtrent ekvivalente i tilgjengelighet, kan nær i det vesentlige molare ekvivalenter anvendes, selv om, hvis én er lettere tilgjengelig, det normalt er foretrukket å anvende denne i overskudd, for å tvinge denne bimolekylære reaksjonen til avslutning på kortere tid. Omsetningen utføres vanligvis i nærvær av minst 1 mol-ekvivalent base, piperidin-derivatet selv, hvis det er lett tilgjengelig, men vanligvis et tertiært amin som er minst sammenlignbart med det nukleofile piperidinet i base-styrke; i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel så som etanol. Om ønsket kan omsetningen katalyseres ved tilsetning av opptil én molar ekvivalent eller mer av et jodid-salt (f.eks. NaI, KI).

25

30

35

Temperaturen er ikke kritisk, men vil normalt være noe forhøyet for å tvinge reaksjonen til avslutning på kortere tid, men ikke så høy at den fører til uønsket dekomponering. En temperatur i området 50-120°C er vanligvis tilfredsstillende.

5 Hensiktsmessig er temperaturen reaksjonsblandingens tilbake-løpstemperatur.

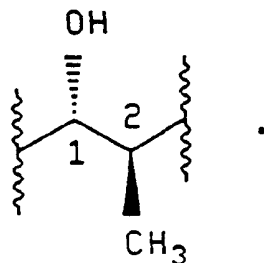
Som anvendt i foregående avsnitt samt ellers i beskrivelsen, angir uttrykket "reaksjonsinert oppløsningsmiddel" et hvilket som helst oppløsningsmiddel som ikke påvirker utgangsmaterialene, reagensene, mellomproduktene eller produktene på 10 en måte som virker negativt på utbyttet av det ønskede produkt.

Om ønsket, kan keton-mellomproduktene (IV) som har OH- eller NH₂-grupper i beskyttet form (OA₁ eller NHA₂), på dette 15 tidspunkt avbeskyttes ved vanlige metoder.

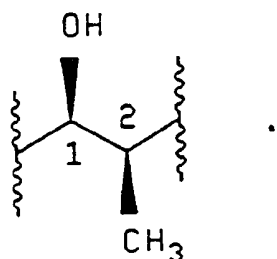
Når A₁ f.eks. er triisopropylsilyl eller tert-butyl-dimetylsilyl, fjernes den beskyttende gruppen hensiktsmessig ved omsetning med tetrabutylammoniumfluorid (vanligvis, i det 20 vesentlige 2 mol-ekvivalenter) i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel så som tetrahydrofuran. Når A₁ er benzyl eller A₂ er benzyloksykarbonyl, fjernes den beskyttende gruppen vanligvis ved konvensjonell hydrogenolyse over en edelmetallkatalysator i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel, f.eks. ved 25 anvendelse av 10% Pd/C som katalysator, fortrinnsvis ved lave trykk (f.eks. 1-10 atmosfærer) og temperaturer (f.eks. 20-75°C) og vanligvis i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel så som metanol.

Generelt omdannes keton-mellomproduktene (IV) hensiktsmessig til de tilsvarende alkoholer ved en av to vanlige 30 reduksjonsmetoder, for selektivt å tilveiebringe enten treo-forbindelsene eller erytro-forbindelsene med formel (I).

Som anvendt ovenfor og ellers i beskrivelsen, angir betegnelsen "treo" eller 1r*,2s*, den relative stereokjemien i 1- og 2-stillingene i propanol-kjeden, dvs.



og betegnelsen "erythro" eller 1r*,2s* angir den relative stereokjemi i 1- og 2-stillingene i propanol-kjeden, dvs.



For å oppnå de ønskede erythro-forbindelsene med formel (I) reduseres hensiktsmessig de tilsvarende keton-mellomproduktene (IV) med kaliumborhydrid, vanligvis i overskudd (f.eks. mer enn 5 mol-ekvivalenter), i nærvær av iseddik i et protisk oppløsningsmiddel så som etanol, vanligvis ved en temperatur i området 15-25°C.

For å oppnå de ønskede threo-forbindelsene med formel (I), reduseres de tilsvarende keton-mellomproduktene (IV) hensiktsmessig med natriumborhydrid, vanligvis i overskudd (f.eks. mer enn 5 mol-ekvivalenter) i et protisk oppløsningsmiddel så som etanol, generelt ved en temperatur i området 15-25°C. Den resulterende reaksjonsblanding kromatograferes på en silikagel-kolonne for å få threo-forbindelsene med formel (I).

Beskyttelsesgrupper som eventuelt fortsatt er tilstede etter keton-reduksjonen, fjernes derefter i henhold til standard metoder beskrevet ovenfor.

Utgangsmaterialene og reagensene som er nødvendige for syntesen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er lett tilgjengelige, enten kommersielt, i henhold til metoder

beskrevet i litteraturen, eller ved fremgangsmåtene illustrert i Fremstillingene nedenfor.

Foreliggende forbindelser med formel (I) har selektiv neurobeskyttende aktivitet, basert på deres antiiskemiske aktivitet og evnen til å blokkere eksitatorisk aminosyre-reseptorer, mens de på samme tid har nedsatt eller ubetydelig hypotensiv aktivitet. Den anti-iskemiske aktiviteten til foreliggende forbindelser bestemmes i henhold til én eller flere metoder beskrevet tidligere av Gotti et al og Carter et al, sitert ovenfor, eller ved lignende metoder.

Evnen til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse til å blokkere eksitatorisk aminosyre-reseptorer demonstreres ved medikamentets evne til å redde føtale rotte-neuroner i en kultur som har vært utsatt for eksitotoksisk aminosyre-glutamat. Den følgende metoden er typisk.

Del I: Celle-isolering:

Efter 17 dagers svangerskap fjernes embryo fra rotter og plasseres i Tyrodes oppløsning. Hjernen fjernes derefter og plasseres i frisk Tyrodes oppløsning. Under anvendelse av fine iris-kniver, fjernes lillehjernen og thalamus. Storhjernen deles derefter i to hemisfærer. Meningene fjernes derefter forsiktig. Hippocampus kommer til syne som et mørkt, foldet område på innsiden av cortex-kanten.

Hippocampus skjæres forsiktig vekk fra resten av vevet og plasseres i et separat hjørne av skålen. Når disseksjonen er fullført, findeles hippocampus-vevet i hjørnet i 1 mm stykker. Disse stykkene fjernes under anvendelse av en Pasteur pipette og plasseres i et sterilt rør. Tyrodes oppløsning aspireres forsiktig fra, og kalsium-magnesium-fri Tyrodes oppløsning tilsettes. Vevet vaskes 3 ganger med kalsium-magnesium-fri Tyrodes oppløsning. Den siste vasken inkuberes i 15 minutter ved 37°C. Bufferen fjernes igjen og erstattes med 1 ml frisk kalsium-magnesium-fri Tyrodes oppløsning. Trypsin tilsettes nå som 0,1% (100 µl av en 10 mg/ml steril lageroppløsning). Røret inkuberes i 1 time ved 37°C. Etter trypsin-inkuberingen vaskes vevet med serum-holdig medium for å stanse virkningen

til trypsinet. Vevet resuspenderes i 1 ml friskt medium og utgnis med en fin Pasteur-pipette. Cellene telles derefter under anvendelse av et hemocytometer. Cellene podes derefter på 96-brønn Falcon Primaria vevkultur-plater med 75000 celler pr. brønn i komplett medium. 5
Komplett medium er sammensatt av Minimal Essential Medium (MEM) med Earles salter, 10% føtalt kalveserum (Hyclone), 10% hestaserum, L-glutamin (2mM), penicillin-streptomycin (100U pr. ml) og glukose (for å gjøre den endelige konsentrasjonen 21 mM fremstilles en 100x beholdning 10
inneholdende 27,8 g pr. 100 ml). På dag 3 ble platene tilført friskt medium. På dag 6 tilsettes derefter 10 µM cytosin arabinosid til kulturene med friskt medium. 2 dager senere fjernes så cytosin arabinosidet og erstattes med vedlikeholdsmedium (Maintenance medium), som er komplett medium minus det 15
føtale kalveserumet. Platene mates derefter to ganger i uken. Tre uker etter dissekeringen anvendes platene i glutamat-toksisitets-forsøk, for å sikre skikkelig utvikling av neuronene i kulturen.

20 Del 2: Glutamatbehandling og post-glutamat medikamenttilsetning

Efter 3 uker i kulturen fjernes mediet fra cellene, og cellene vaskes tre ganger i klorid-fri kontrollert saltoppløsning (CSS-Cl). CSS-Cl inneholder 69 mM Na₂SO₄, 2,67 mM 25
K₂SO₄, 0,33 mM NaHPO₄, 0,44 mM KH₂PO₄, 1 mM NaHCO₃, 1 mM MgSO₄, 10 mM HEPES (N-2-hydroksyetylpiiperazin-N¹-2-etansulfonsyre), 22,2 mM glukose og 71 mM sukrose ved pH 7,4. Efter vasking tilsettes glutamat som 1 til 3 mM i CSS-Cl buffer med passende kontrollbrønner inneholdende buffer uten glutamat. Platene 30
inkuberes ved 37°C i 15 til 20 minutter. Efter glutamatinkuberingen vaskes platene to ganger med serum-fritt medium. Test-medikamentet fremstilles i passende konsentrasjoner i serum-fritt medium og settes til de tilsvarende brønner i mikrotiter-platen (100 µl pr. brønn). Negative kontrollbrønner får serumfritt medium uten medikament. Flere 35
glutamat-behandlede brønner får også serumfritt medium uten medikament for å tjene som positive kontroller. Platen

inkuberes natten over ved 37°C, og følgende dag bestemmes levedyktigheten under anvendelse av LDH (laktat-dehydrogenase) og MTT (metyltiotetrazolinium) forsøk.

5 Del 3: Bestemmelse av celle-levedyktighet

100 μ l medium fra hver plate fjernes og overføres til en ren plate for å bestemme mengden av frigjort LDH. Derefter tilsettes 100 μ l MTT-oppløsning pr. brønn. Denne MTT-oppløsningen fremstilles ved tilsetning av 10 μ l MTT lagerbeholdning (5 mg/ml i PBS, fosfatbufret saltoppløsning) til hver 100 μ l serumfritt medium. Platene inkuberes ved 37°C i 4-6 timer. Derefter tilsettes 100 μ l syre-alkohol-oppløsning (0,08N HCl i isopropanol) til hver brønn, og brønnene blandes kraftig for å oppløse de purpurfarvede krystallene. Kontrollbrønnene skal inneholde medium med MTT og syre-alkohol, men ingen celler. Platene leses derefter på en mikroplate-leser, under anvendelse av dobbel bølgelengde innstilling med testfilter ved 570 nm og referansefilter ved 630 nm. Platene må leses innen 1 time.

Det uttatte medium testes derefter på LDH. Like volumdeler av de uttatte prøver settes til LDH reaksjonsblanding. I dette tilfellet samles passende brønner for å gi 500 μ l prøver. For hver prøve fremstilles reaksjonsblandingen ved å blande 480 μ l 0,1M natriumfosfatbuffer, pH 7,5, 10 μ l natriumpyruvat (66 mM) og 10 μ l redusert NADH (hver flaske NADH inneholdende 5 mg rekonstitueres i 440 μ l 0,1N NaOH og 10 μ l av dette anvendes pr. prøve). Prøven settes raskt til reaksjonsblandingen i små skåler, og bortfall av absorbans ved 340 nm måles på et Beckman DU-8 spektrofotometer. På denne måte bestemmes forbindelsenes evne til å hemme N-metyl-D-aspartat (NMDA) reseptorstedene, med følgende resultat:

Eksempel nr.	Cellekulturmåling IC ₅₀ (nM)
1	2,5
2	3,5
3	40-100
4	32
5	5,0
6	2,0
7	7-30
8	40-50

Uønsket hypotensiv aktivitet bestemmes også ved kjente metoder, f.eks. ved metodene til Carron et al, også henvist til ovenfor.

Slik selektiv neurobeskyttende antiiskemisk og eksitatorisk aminosyre-blokkerende aktivitet gjør forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse nyttige for behandling av traumatisk skade i hjernen og ryggmargen, degenerative CNS- (sentralnerve-system) lidelser så som slag, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom, uten potensiale av betydning for samtidig uønsket fall i blodtrykk. Ved systemisk behandling av slike sykdommer hos mennesker med en neurobeskyttende mengde av forbindelsene med formel (I), er dosen typisk fra ca. 0,02 til 10 mg/kg/dag (1-500 mg/dag hos et menneske som veier 50 kg) i enkle eller oppdelte doser, uavhengig av administreringsveien. Avhengig av den eksakte forbindelse og den eksakte type av den individuelle sykdom, kan selvfølgelig doser utenfor dette området ordineres av behandelende lege. Oral administreringsvei foretrekkes vanligvis. Hvis pasienten imidlertid ikke er i stand til å svelge, eller oral absorpsjon på annen måte er svekket, er foretrukket administreringsvei parenteral (i.m., i.v.) eller topisk.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres vanligvis i form av farmasøytiske preparater som omfatter minst én forbindelse med formel (I) sammen med et farmasøytisk godtagbart bæremiddel eller fortynningsmiddel i et forhold på 1:20

til 20:1. Slike preparater formuleres vanligvis på konvensjo-
nell måte ved anvendelse av faste eller flytende bæremidler
eller fortynningsmidler, etter hva som er hensiktsmessig for
den aktuelle administreringsvei: for oral administrering i
5 form av tabletter, harde eller myke gelatinkapsler, suspen-
sjoner, granuler, pulvere og lignende; for parenteral adminis-
trering, i form av injiserbare oppløsninger eller suspensjoner
og lignende, og for topisk administrering, i form av oppløs-
ninger, losjoner, salver, kremer og lignende.

10 Foreliggende oppfinnelse illustreres ved de følgende
eksempler, men er ikke begrenset til detaljene i disse.

Alle ikke-vandige reaksjoner ble utført under tørr,
oksygenfri nitrogen av praktiske grunner og for generelt å
maksimere utbyttene. Alle oppløsningsmidler/fortynningsmidler
15 ble tørret i henhold til standard beskrevne metoder eller
anskaffet i forhåndstørret form. Alle reaksjoner ble omrørt
enten magnetisk eller mekanisk. NMR-spektra er registrert ved
300 MHz og er angitt i ppm nedfelt fra trimetylsilan. NMR-
oppløsningsmidlet var CDCl₃, hvis ikke annet er angitt. IR-
20 spektra er angitt i mikrometer; og normalt er bare sterke
signaler angitt.

Eksempel 1

25 (+)-3,4-dihydro-6-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksy-
metyl)piperidinyl)etyl)kinolin-2-(1H)-on

En blanding av 300 mg (1,23 mmol) 4-hydroksy-4-(fenoksy-
metyl)piperidin-hydroklorid, 409 mg (1,84 mmol) 6-(2-klor-
30 acetyl)-3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on og 0,514 ml (0,373 g, 3,7
mmol) trietylamin i 25 ml acetonitril ble oppvarmet ved 60°C
natten over. Oppløsningsmidlet ble derefter fjernet i vakuum,
residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det orga-
nisme laget ble vasket igjen med vann og med saltoppløsning.
35 Etylacetat-laget ble tørret med saltoppløsning og magnesium-
sulfat, og oppløsningsmidlet ble avdampet, hvilket ga 3,4-
dihydro-6-(1-okso-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-

piperidinyl)etyl)kinolin-2-(1H)-on som et brunt, fast stoff som ble anvendt i det påfølgende reduksjonstrinn uten ytterligere rensning.

Ketonet ovenfor ble oppløst i 25 ml absolutt etanol, og 5 500 mg (13,1 mmol) NaBH₄ ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, og oppløsningsmidlet ble derefter fjernet og residuet fordelt mellom vann og etylacetat. Etter tørring ble etylacetatet fjernet i vakuum, og residuet ble kromatografert på 10 silikagel for å gi produktet, 73 mg (15%), sm.p. 186-188°C. NMR (CD₃OD) δ 1,70-2,10 (4H, m), 2,52-3,07 (10H, m), 3,33 (2H, s), 3,83 (2H, s), 6,82-7,38 (8H, m).

Eksempel 2

15 (+)-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)etyl)benzimidazolin-2-on

Ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 1, ble tittel- 20 forbindelsen oppnådd fra 4-hydroksy-4-(fenoksymetyl)piperidinhydroklorid (1,23 mmol), 5-(2-kloracetyl)-2-hydroksybenzimidazol (1,84 mmol) og trietylamin (3,7 mmol) i 25 ml acetonitril. Det resulterende keton ble omrørt med natriumborhydrid (13,1 mmol) i absolutt etanol, hvilket ga den ønskede 25 forbindelsen etter kromatografi på silikagel. Utbytte 35%, sm.p. 232-235°C.

Analyse for C₂₁H₂₅N₃O₄·H₂O:

Beregnet: C 62,81; H 6,77; N 10,46

Funnet: C 62,98; H 6,54; N 10,32.

Eksempel 3

30 (+)-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)etyl)-2-oksindol

35 Ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 1 ble tittelforbindelsen oppnådd fra 4-hydroksy-4-(fenoksymetyl)piperidin-

hydroklorid (1,23 mmol), 5-(2-kloracetyl)oksindol (1,84 mmol) og trietylamin (3,7 mmol) i 25 ml acetonitril. Det resulterende keton ble omrørt med natriumborhydrid (13,1 mmol) i absolutt etanol, hvilket ga den ønskede forbindelsen etter kromatografi på silikagel. Utbytte 40%, sm.p. 171-174°C.

Eksempel 4

(+)-erytro-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)propyl)benzimidazolin-2-on

En oppløsning av 933 mg (2,36 mmol) (+)-1-(5-(2-hydroksybenzimidazolyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propan-1-on i 10 ml iseddik og 50 ml absolutt etanol ble porsjonsvis behandlet med 944 mg (17,48 mmol) kaliumborhydrid mellom 15 og 20°C, og den resulterende oppløsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet til tørrhet, og residuet ble tatt opp i en minimal mengde vann. pH i oppløsningen ble regulert til 7-8 med fast NaHCO₃, hvilket utfelte et fast stoff. Dette materialet var uoppløselig i kloroform og relativt uoppløselig i etylacetat. Det hele ble igjen inndampet til tørrhet, og residuet, som hadde krystallisert, ble tatt opp i etanol og filtrert for å fjerne salter. Etanolen ble avdampet, og residuet ble tatt opp i isopropanol og behandlet med HCl-gass i eter, hvilket utfelte et ikke-krystallinsk salt som ble fraskilt ved filtrering og tørret i en strøm av tørr nitrogen. Dette materiale ble oppløst i varm etylacetat med metanol og klaret med avfarvende trekull, og metanolen ble derefter kokt av. Avkjøling ga et farveløst, krystallinsk produkt, 410 mg (40%), sm.p. 254-255°C.

IR (KBr) 5,90 μm ;

NMR (CD₃OD) δ 1,22 (3H, d, J=7), 1,95-2,09 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,42-3,76 (4H, m), 3,91 (2H, s), 5,47 (1H, s), 6,92-7,35 (8H, m).

Eksempel 5

(+)-treo-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-
piperidinyl)propyl)benzimidazolin-2-on

5

Totalt 700 mg (18,4 mmol) natriumborhydrid ble porsjonsvis satt til en suspensjon av 325 mg (0,82 mmol) (±)-1-(5-(2-hydroksybenzimidazolyl)-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)propan-1-on i 20 ml absolutt etanol, og reaksjonsblandingene ble omrørt natten over ved romtemperatur.

10

Oppløsningsmidlet ble derefter avdampet, og det gjenværende skum ble tatt opp i etylacetat og vann, og det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat. De samlede etylacetat-ekstrakter ble tørret og inndampet, og det gjenværende skum ble kromatografert på silikagel under anvendelse av 1:1 etanol/etylacetat, hvilket ga produktet som et hvitt, fast stoff, sm.p. > 250°C.

15

NMR (acetone-d₆) δ 0,79 (3H, d, J=7), 1,71-1,88 (2H, m), 11,90-2,08 (2H, m), 2,48-2,88 (4H, m), 3,01 (1H, t, J=7), 3,88 (2H, s), 4,26 (1H, d, J=7), 6,86-7,32 (8H, m);

20

Analyse for C₂₂H₂₇N₃O₄·1,5 H₂O:

Beregnet: C 62,24; H 7,12; N 9,89

Funnet: C 61,72; H 6,73; N 9,03.

25

Eksempel 6

(+)-erythro-3,4-dihydro-6-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propyl)kinolin-2(1H)on

30

En oppløsning av 7,13 g (17,5 mmol) (±)-1-(6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oksokinolinyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)propan-1-on i 135 ml absolutt etanol og 70 ml iseddik ble porsjonsvis behandlet med 6,22 g (115 mmol) KBH₄ ved 15-20°C, og fikk derefter oppvarmes til romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingene ble inndampet til tørrhet, og residuet ble tatt opp i is og kaldt vann og gjort basisk med fast NaHCO₃. Det faste stoffet som ble utfelt, ble fraskilt

35

ved filtrering, vasket med vann og lufttørret, hvilket ga 3,66 g krystallinsk fri base, sm.p. 192-196°C. Filtratet ble ekstrahert med etylacetat, og de samlede ekstrakter ble tørret med saltoppløsning og MgSO₄ og inndampet, hvilket ga ytterligere 786 mg produkt (totalt utbytte 62%). En 510 mg prøve av dette materialet ble oppløst i etylacetat og behandlet med en oppløsning av HCl-gass i eter, hvilket ga 475 mg av det krystallinske hydrokloridsalt, sm.p. 214-216°C (dek.).

IR (KBr) μm ;

NMR (CD₃OD) δ 1,15 (3H, d, J=7), 1,86-2,04 (2H, m), 3,52-3,66 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,86 (2H, s), 5,34 (1H, s), 6,81-6,96 (4H, m), 7,17-7,28 (4H, m).

Eksempel 7

(+)-treo-3,4-dihydro-6-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propyl)kinolin-2(1H)on

Totalt 1,50 g (39,5 mmol) NaBH₄ ble porsjonsvis satt til en suspensjon av 700 mg (1,71 mmol) (\pm)-1-(5-(2-hydroksybenzimidazolyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propan-1-on i 20 ml absolutt etanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble derefter avdampet, og det gjenværende skum ble tatt opp i etylacetat og vann, og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstraktene ble tørret og inndampet, og det gjenværende skum ble kromatografert på silikagel under anvendelse av 1:1 etanol/etylacetat for å gi produktet som et hvitt, fast stoff, sm.p. 192-196°C. En liten mengde av erytro-forbindelsen ble dannet ved denne reduksjonen og kunne separeres fra kolonnen.

NMR (CD₃OD) δ 0,82 (3H, d, J=7), 1,72-2,06 (4H, m), 2,50-2,82 (6H, m), 2,88-3,02 (2H, t, J=7), 3,02 (1H, t, J=7), 3,84 (2H, s), 4,28 (1H, d, J=7), 6,80-7,34 (8H, m);

Analyse for C₂₂H₂₇N₃O₄·1,5 H₂O:

Beregnet: C 65,88; H 7,60; N 6,40

Funnet: C 65,74; H 7,09; N 6,31.

Eksempel 8(+)-erythro-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)propyl)oksindol

5

En blanding av 0,5 g (2,05 mmol) 4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidin-hydroklorid, 0,5 g (2,25 mmol) 5-(2-klorpropionyl)oksindol og 1 ml (0,725 g, 7,18 mmol) trietylamin i 20 ml acetonitril ble tilbakeløpsbehandlet i 24 timer. Opp-
løsningsmidlet ble derefter fjernet i vakuum, og residuet ble
fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetat-laget ble
vasket med vann og saltoppløsning og ble tørret over MgSO₄ og
konsentrert for å gi ketonet som et brungult skum som ble
anvendt i den følgende reaksjon uten ytterligere rensning, 537
mg (66%).

15

En oppløsning av 500 mg (1,26 mmol) av ketonet i 20 ml etanol ble porsjonsvis behandlet med 1,0 g (26,3 mmol) NaBH₄, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet
ble fordelt mellom etylacetat og vann. Etylacetat-laget ble
vasket og tørret med saltoppløsning og MgSO₄ og derefter
inndampet til tørrhet. Residuet ble kromatografert på silika-
gel under anvendelse av etylacetat og gradvis økende konsen-
trasjoner av etanol for å gi treo-produktet i rene fraksjoner,
121 mg (24%), sm.p. 204-207°C.

25

NMR (DMSO-d₆) δ 0,70 (3H, d, J=7), 1,58-1,92 (4H, m), 2,40-2,65 (4H, m), 2,86 (1H, m), 3,32-3,40 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,20 (1H, d, J=7), 6,70-7,35 (8H, m), 10,34 (1H, s).

30

Eksempel 9(+)-1-(6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oksokinolinyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propan-1-on

35

En suspensjon av 8,30 g (34,06 mmol) 4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidin-hydroklorid og 8,09 g (34,06 mmol) 6-(2-klor-1-propionyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2(1H)-on i 100 ml

acetonitril ble behandlet med 16,61 ml (12,04 g, 0,12 mol) trietylamin, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer og derefter omrørt natten over ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble hellet i vann og ekstrahert 3 ganger med etylacetat, og de samlede ekstrakter ble tørret med saltoppløsning og magnesiumsulfat og inndampet for å gi et skum. Dette skummet ble oppløst i varm metanol og etylacetat og avkjølt, hvilket ga et gulbrunt, fast stoff som ble funnet å være klorketon-utgangsmaterialet og ble kastet. Filtratene ble inndampet og oppløst i etylacetat, og eter ble tilsatt for å lette krystallisering. Produktet ble filtrert og vasket med eter, hvilket ga 8,84 g (63,6%) av produktet som et kremfarvet, fast stoff, sm.p. 137-139°C. Den analytiske prøven ble krystallisert fra varm etylacetat.

NMR (CD₃OD) δ 1,28 (3H, d, J=7), 1,60-1,92 (4H, m), 2,52-2,84 (6H, m), 3,00 (2H, t, J=7), 3,75 (2H, s), 4,22 (1H, q, J=7), 6,82-7,00 (4H, m), 7,16 (2H, m), 7,82-7,98 (2H, m);

Analyse for C₂₄H₂₈N₂O₄:

Beregnet: C 70,56; H 6,91; N 6,86

Funnet: C 70,16; H 6,78; N 6,76.

Eksempel 10

(+)-1-(5-(2-hydroksybenzimidazolyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)piperidinyl)propan-1-on

En suspensjon av 2,43 g (10,0 mmol) 4-hydroksy-4-fenoksymetylpiperidin-hydroklorid og 2,25 g (10,0 mmol) 5-(2-klor-1-propionyl)-2-hydroksybenzimidazol i 40 ml acetonitril ble behandlet med 4,88 ml (3,53 g, 35,0 mmol) trietylamin, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 90 minutter og fikk derefter stå over en weekend ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble derefter hellet i en blanding av vann og etylacetat, og det resulterende, suspenderte, faste stoff ble fraskilt ved filtrering og funnet å være rent produkt, 1,15 g etter tørring. Filtratet ble regulert til pH 7,0 og ekstrahert med etylacetat flere ganger, hvilket ga, etter

tørring med saltoppløsning og $MgSO_4$, et farveløst, fast stoff som ble omkrystallisert fra varm etylacetat/metanol, hvilket ga ytterligere 560 mg av produktet (totalt utbytte, 43%), sm.p. 230-235°C (dek.).

5 NMR ($CD_3OD/DMSO-d_6$) δ 1,29 (2H, d, $J=7$), 1,60-1,92 (4H, m), 2,54-2,84 (4H, m), 3,77 (2H, s), 4,26 (1H, q, $J=7$), 6,86-7,10 (6H, m), 7,75-7,92 (2H, m).

Eksempel 11

10

(+)-1-(5-(oksindolyl))-2-(1-(4-hydroksy-4-fenoksymetyl)-piperidinyl)propan-1-on

Ved å følge fremgangsmåten i Fremstilling 10, ble tittel-
15 forbindelsen oppnådd fra 4-hydroksy-4-fenoksymetyl-piperidin-
hydroklorid (10,0 mmol), 5-(2-klorpropionyl)oksindol (10 mmol)
og trietylamin (35 mmol) i 50 ml acetonitril. Tittel-
forbindelsen ble isolert ved krystallisering fra varm etyl-
acetat/metanol for å gi et amorft skum. Utbytte 66,4%.

20 NMR ($CDCl_3$) δ 1,28 (3H, d, $J=7$), 1,58-1,78 (4H, m), 2,40-2,84
(4H, m), 3,54 (2H, s), 3,76 (2H, s), 4,09 (1H, q, $J=7$), 6,78-
6,96 (3H, m), 7,14-7,26 (2H, m), 7,84-8,05 (3H, m), 9,52 (1H,
bred s), 9,64 (1H, bred s).

25 Fremstilling 1

3,4-dihydrokinolin-2-(1H)-on

En oppslemning av 50,0 g (0,259 mol) o-nitrokaneltsyre i
30 500 ml etanol ble behandlet med 5 teskjeer Raney Ni og
hydrogenert i et Parr rystekar natten over ved et
begynnelsestrykk på 3,5 kg/cm². Om morgenen ble trykket igjen
øket til 3,5 kg/cm², og reaksjonen ble fortsatt i ytterligere 5
timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne
35 katalysatoren og derefter vasket gjennom et skikt av silikagel
med en blanding av etylacetat og etanol for å fjerne spor av

nikkel-salter. Inndampning av filtratet ga det ønskede produkt i 57% utbytte.

NMR (DMSO- d_6) δ 2,45 (2H, t, J=7), 2,87 (2H, t, J=7), 6,87 (2H, d av d, J=7, 7), 7,12 (2H, d av d, J=7, 10), 10,08 (1H, s).

Sm.p. 165-166°C.

Fremstilling 2

6-(2-klorpropionyl)-3,4-dihydrokinolin-2-(1H)-on

En suspensjon av 72,5 g (0,544 mol) $AlCl_3$ i 800 ml CS_2 ble omrørt under tørr N_2 mens 14,1 ml (20,0 g, 0,177 mol) 2-klorpropionylklorid ble tilsatt, fulgt av 20,0 g (0,136 mol) 3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on. Reaksjonsblandingen ble tilbakeførsbehandlet i 4 timer, etter hvilken tid separering av fasene ble registrert. Reaksjonen ble stanset ved at blandingen ble hullet på is med kraftig omrøring. Det blekgule stoff som ble utfelt, ble fraskilt ved filtrering, vasket med vann og tørret natten over over P_2O_5 , hvilket ga 27,7 g (91%) av det ønskede produkt, sm.p. 236,5-238°C.

Fremstilling 3

5-(2-klorpropionyl)-2-hydroksybenzimidazol

Ved å følge fremgangsmåten i Fremstilling 2 ble tittelforbindelsen oppnådd fra 2-hydroksybenzimidazol (0,136 mol), aluminiumklorid (0,544 mol) og 2-klorpropionylklorid (0,177 mol) i 800 ml CS_2 . Tittelforbindelsen ble isolert ved filtrering. Utbytte 92%, sm.p. 245°, dek.

Analyse for $C_{10}H_9ClN_2O_2$:

Beregnet: C 53,47; H 4,04; N 12,47

Funnet: C 54,41; H 4,07; N 13,25.

Fremstilling 45-(2-klorpropionyl)oksindol

5 Ved å følge fremgangsmåten fra Fremstilling 2, ble
tittelforbindelsen oppnådd fra oksindol (0,136 mol),
aluminiumklorid (0,544 mol) og 2-klorpropionylklorid (0,177
mol) i 800 ml CS₂. Tittelforbindelsen ble isolert ved filtre-
ring. Utbytte 91%, sm.p. 157-158°C.

10

Fremstilling 56-(2-kloracetyl)-3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on

15 Ved å følge fremgangsmåten fra Fremstilling 2, ble
tittelforbindelsen oppnådd fra 3,4-dihydrokinolin-2(1H)-on
(0,136 mol), aluminiumklorid (0,544 mol) og 2-kloracetylklorid
(0,177 mol) i 800 ml CS₂. Tittelforbindelsen ble isolert ved
filtrering. Utbytte 50%, sm.p. 215-216°C.

20

Fremstilling 65-(2-kloracetyl)-2-hydroksybenzimidazol

25 Ved å følge fremgangsmåten fra Fremstilling 2, ble
tittelforbindelsen oppnådd fra 2-hydroksybenzimidazol (0,136
mol), aluminiumklorid (0,544 mol) og 2-kloracetylklorid (0,177
mol) i 800 ml CS₂. Tittelforbindelsen ble isolert ved filtre-
ring. Kvantitativt utbytte, sm.p. 273-275°C (dek.).

30

Fremstilling 75-(2-kloracetyl)oksindol

35 Ved å følge fremgangsmåten fra Fremstilling 2, ble
tittelforbindelsen oppnådd fra oksindol (0,136 mol),
aluminiumklorid (0,544 mol) og 2-kloracetylklorid (0,177 mol)

i 800 ml CS₂. Tittelforbindelsen ble isolert ved filtrering. Utbytte 90%, sm.p. 236,5-239°C.

Fremstilling 8

4-hydroksy-4-fenoksymetylpiperidin-hydroklorid

Olje-fri natriumhydrid (2,16 g, 0,09 M) ble satt til tørr dimetylsulfoksyd (250 ml) under nitrogengass, og blandingen ble oppvarmet til 60-65°C inntil en jevn sort oppløsning var dannet, ca. 1 time. Derefter ble 19,83 g (0,09 M) trimetylsulfoksonium-jodid tilsatt (lett eksoterm reaksjon), og blandingen ble omrørt inntil man fikk en brun oppløsning, ca. 30 minutter. Derefter ble en oppløsning av 13,40 g (67,3 mM) N-t-butylloksykarbonyl-4-piperidon i 50 ml dimetylsulfoksyd omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble derefter helleet i 1 l kaldt vann, og det hele ble ekstrahert 4 x med 100 ml porsjoner av heksan. De samlede heksan-ekstraktene ble tilbakevasket med 50 ml vann og med saltoppløsning, og ble tørret med magnesiumsulfat, filtrert og inndampet for å gi 11,75 g hvitt krystallinsk produkt, 6-t-butylloksykarbonyl-1-oksa-6-azaspiro[2.5]oktan (78% utbytte).

Videre ekstraksjon av de vandige lag med 3 x 50 ml heksan ga ytterligere 650 mg produkt med et totalt utbytte på 82,5%.

Sm.p. 57,5-59,5°C;

IR (KBr) 5,90 μm;

NMR δ 1,32-1,48 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,74-1,80 (2H, m), 2,65 (2H, s), 3,31-3,43 (2H, m), 3,61-3,72 (2H, m);

Analyse for C₁₁H₁₉NO₃:

Beregnet: C 61,94; H 8,98; N 6,57.

Funnet: C 62,05; H 9,09; N 6,58

En oppløsning av 10,37 g (0,11 M) fenol i 100 ml tørr dimetylsulfoksyd ble behandlet porsjonsvis med 1,99 g (82,8 mmol) oljefri natriumhydrid mens temperaturen ble holdt mellom 20-25°C med kaldt vannbad. Reaksjonsblandingen ble derefter omrørt ved romtemperatur i 45 minutter, hvilket ga en grå suspensjon. 11,75 g (55,2 mmol) 6-t-butylloksykarbonyl-1-

oksa-6-azaspiro[2.5]oktan oppløst i 65 ml dimetylsulfoksyd ble tilsatt dråpevis, hvorefter reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 55-60°C i 7 timer og derefter omrørt ved romtemperatur natten over.

5 Reaksjonsblandingen ble derefter hellet i 1 l kaldt vann og ekstrahert 4 x med eter. De samlede eterekstrakter ble tilbakevasket med 10% NaOH og med saltoppløsning, og ble tørret med magnesiumsulfat og inndampet, hvilket ga det ønske-
10 de produkt, N-t-butyloksykarbonyl-4-hydroksy-4-fenoksymetyl-
piperidin som en olje som veide 17,01 g (100%).

IR (film) 5,91, 2,95 μM ;

NMR (CDCl_3) δ 1,46 (9H, s); 1,53-1,80 (4H, m), 3,13-3,30 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,80-3,98 (2H, m), 6,84-6,99 (2H, m), 7,22-7,44 (3H, m);

15 Analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:

Beregnet: C 66,42; H 8,20; N 4,56

Funnet: C 65,72; H 8,21; N 4,77.

 En oppløsning av 17,0 g (0,055 M) N-t-butyloksykarbonyl-
4-hydroksy-4-fenoksymetyl-piperidin i 150 ml metanol ble mettet
20 med HCl-gass. Etter at blandingen var avkjølt ble den igjen
behandlet med HCl-gass, og denne prosedyren ble gjentatt.
Etter at krystaller var dannet ble reaksjonsblandingen behand-
let med 500 ml vannfri eter og fikk omrøres ved romtemperatur
natten over.

25 Produktet ble filtrert og vasket med tørr eter og tørret
under en strøm av tørr N_2 , hvilket ga 10,85 g (80,6%) krystal-
linsk materiale, sm.p. 202-204°C.

IR (KBr) 3,06, 3,14, 3,44, 3,57, 3,56, 6,33, 8,06 μm ;

30 NMR (D_2O) δ 2,00 (4H, bred s), 3,34 (4H, bred s), 4,00 (2H, s),
6,98-7,09 (3H, m), 7,30-7,43 (2H, m).

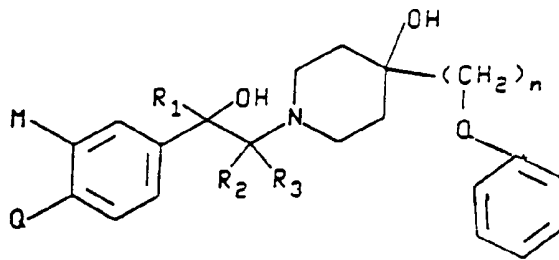
 Analyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$:

Beregnet: C 59,13; H 7,44; N 5,75

Funnet: C 58,98; H 7,11; N 5,65

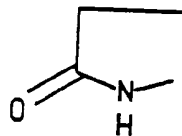
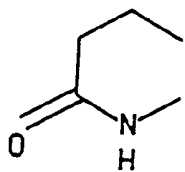
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
karakteriseret ved formelen:

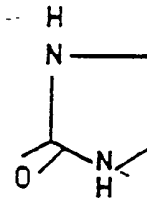


(I)

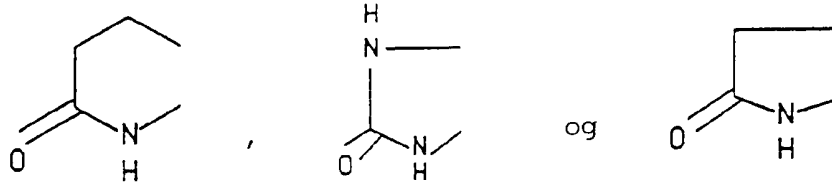
og farmasøytisk godtagbare salter derav;
hvor R_1 , R_2 og R_3 hver er valgt fra gruppen bestående av hydro-
gen og alkyl med 1 til 6 karbonatomer;
 n er 1 eller 2;
og M og Q danner sammen et toverdig radikal Z , hvor Z er valgt
fra gruppen bestående av



og



2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at R_2 er hydrogen; R_3 er
hydrogen eller metyl; og M og Q danner radikalet Z , hvor Z er
valgt fra gruppen bestående av

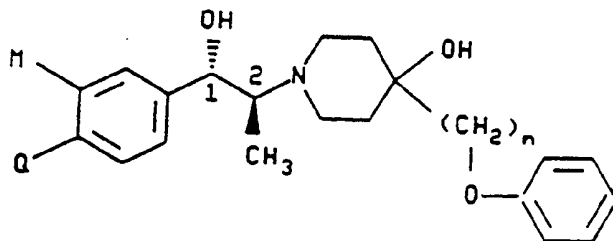


5

3. Forbindelse ifølge krav 2,
 10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t n er 1, R_1 er hydrogen
 og R_3 er hydrogen.

4. Forbindelse ifølge krav 2,
 15 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n

15



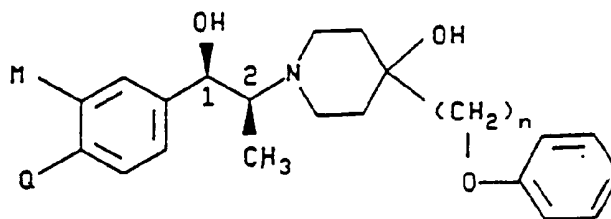
20

25 hvor n er 1.

25

5. Forbindelse ifølge krav 2,
 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n

30

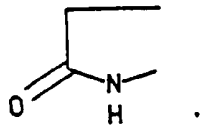


35

hvor n er 1.

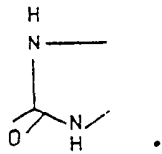
6. Forbindelse ifølge krav 4 eller 5,
karakterisert ved at Z er

5



7. Forbindelse ifølge krav 4 eller 5,
karakterisert ved at Z er

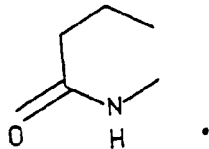
10



15

8. Forbindelse ifølge krav 4 eller 5,
karakterisert ved at Z er

20



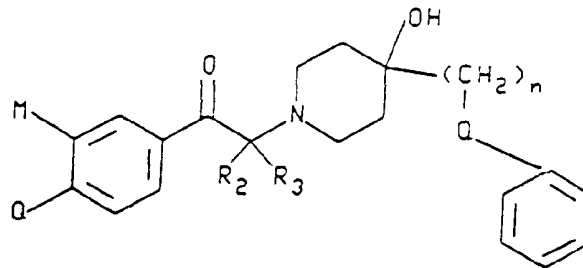
9. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det inneholder en
neuro-beskyttende mengde av en forbindelse ifølge krav 1 og en
farmasøytisk godtagbar bærer.

25

10. Forbindelse,
karakterisert ved formelen:

30

5



(IV)

10

hvor

15

R₂ og R₃ hver er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og alkyl med 1 til 6 karbonatomer;

n er 1 eller 2;

og M og Q danner sammen et toverdigg radikal Z, hvor Z er valgt fra gruppen bestående av

20

25

