

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 950423 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **950423**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/445
A61K 31/44 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.01.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.01.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.08.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

01.02.1994 DE 4402933

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schön, Uwe, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Brückner, Reinhard, Hannover, SAKSA, (DE)

3 • Meil, Jörg, Germany, SAKSA, (DE)

4 • Thormählen, Dirk, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Uusia 3-bentsoyyl-3,7-diatsibisyklo(3,3,1)nonaani-yhdisteitä sisältävät lääkeaineet

Läkemedel som innehåller nya 3-bensoyl-3,7-diazabicyklo(3,3,1)-nonanföreningar

Uudet 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteitä sisältävät lääkkeet

Nya läkemedel som innehåller 3-bensoyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanföreningar

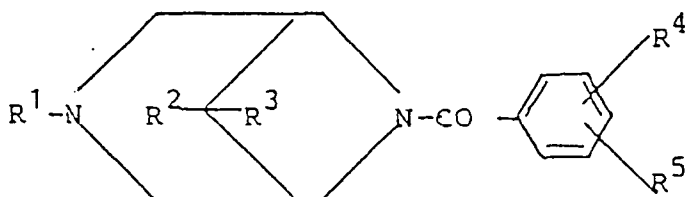
Oheisen keksinnön kohteena ovat 3,7,9,9-tetrasubstituoituneiden 3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteiden, joiden 3-asemassa on mahdollisesti substituoitunut bentsoyylijäännös, käyttö rytmihäiriöiden hoitamiseksi sekä tällaiseen hoitoon sopivien lääkkeiden valmistamiseksi.

Oheinen keksintö perustuu tehtävään kehittää uusia, rytmihäiriöitä torjuvia farmaseuttisia valmisteita, joiden vaikutusprofiili on parantunut.

Patenttijulkaisun DE-OS 26 58 558 perusteella tunnetaan 3-alkanoyyli- ja 3-aroyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-johdannaiset, joilla kuvataan olevan keskushermostoon kohdistuvia, kipua poistavia vaikutuksia.

On todettu, että patenttijulkaisussa DE-OS 26 58 558 kuvattujen 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteiden piiriin kuuluvalla yhdisteryhmällä on rytmihäiriöitä torjuva vaikutusprofiili, jonka ansiosta näitä yhdisteitä voidaan käyttää sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti sydämen tiheälyöntisyytenä ilmenevien rytmihäiriöiden hoitamiseen.

Keksinnön mukaisesti rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttavien farmaseuttisten valmisteiden, joiden avulla voidaan hoitaa sydämen rytmihäiriöitä suurissa nisäkkäissä ja ihmisessä, valmistamiseksi vaikuttavina aineina käytetään 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I



I

missä

- R^1 on 1-6 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä tai 4-7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylialkyyliryhmä,
 R^2 on alempi alkyyli ja
 R^3 on alempi alkyyli tai
 R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä 3-6 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun,
 R^4 tarkoittaa vetyä, halogeenia, syanoa, nitroa, trifluorimetyyliä tai R^6 -SO₂-ryhmää, missä R^6 on fluori tai alempi alkyyli ja
 R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä tai nitroa,

sekä niiden fysiologisesti siedettyjä happoadditiosuoloja.

Mikäli kaavan I mukaisissa yhdisteissä R^1 tarkoittaa alkyyliryhmää, se voi olla suora- tai haaraketjuinen ja se voi sisältää 1-6, edullisesti 3-5 hiiliatomia. Sykloalkyylialkyyliryhmä R^1 voi sisältää 4-9, edullisesti 4-7 hiiliatomia. Erityisen sopiviksi jäännöksiksi R^1 ovat osoittautuneet 3-5 hiiliatomia käsittävät alkyylijäännökset.

Mikäli substituentit R^2 ja R^3 tarkoittavat alempaa alkyyliä, niin nämä alkyyliryhmät voivat olla suora- tai haaraketjuisia ja ne voivat sisältää 1-4, edullisesti 1-3 hiiliatomia, niiden tarkoittaessa erityisesti metyyliä. Mikäli R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä alkyleeniryhmän, se voi sisältää 3-6, edullisesti 4-5 hiiliatomia. Sopiviksi ovat osoittautuneet erityisesti sellaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä 4-5 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun. Bentsoyylijäännöksen substituentti R^4 tarkoittaa edullisesti halogeenia. Mikäli R^4 tarkoittaa R^6 -SO₂-ryhmää, niin tällöin siinä läsnäoleva alempi alkyyliryhmä R^6 voi sisältää 1-4 hiiliatomia ja se voi tarkoittaa erityisesti metyyliä.

Sopivia, kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti siedettyjä happoadditiosuoloja ovat ne suolat, jotka ovat muodostuneet epäorgaanisten happojen, esimerkiksi halogeenivety-

happojen, erityisesti kloorivetyhapon, tai rikkihapon kanssa, tai jotka ovat muodostuneet orgaanisten happojen kanssa, joista esimerkkeinä voidaan mainita alemmat alifaattiset mono- tai dikarboksyylihapot kuten etikkahappo, malonihappo, fumaarihappo, viinihappo, maitohappo, maleiinihappo tai sitruunahappo, tai aromaattiset karboksyylihapot kuten esimerkiksi salisyylihappo, tai jotka suolat ovat muodostuneet orgaanisten sulfonihappojen kanssa, joista esimerkkeinä voidaan mainita (alempi alkyyli)-sulfonihapot kuten metaanisulfonihappo tai mahdollisesti bentseenirenkaasta halogeenilla tai alemmalla alkyylillä substituoituneet bentseenisulfonihapot kuten p-tolueenisulfonihappo.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joita käytetään keksinnön mukaisesti rytmihäiriöiden hoitamiseen, kuuluvat patenttijulkaisussa DE-OS 26 58 558 kuvattujen 3-aroyyli-3,7-diatsabisyklo-[3,3,1]nonaani-yhdisteiden, joilla on keskushermostoon kohdistuvia, kipua poistavia vaikutuksia, määritelmän piiriin, ja ne tunnetaan osittain tämän DE-OS-julkaisun perusteella.

Nyt on yllättäen todettu, että keksinnön mukaisesti käytetyllä, kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmällä sekä niiden fysiologisesti siedetyillä happoadditiosuoloilla on rytmihäiriöitä torjuvia vaikutuksia. Niillä on erityisesti III-luokkaa vastaavia, rytmihäiriöitä torjuvia ominaisuuksia ja ne pidentävät sydämessä tehollista vastaanottamatonta ajanjaksoa, joka johtaa EKG:ssä QT-väliajan pitenemiseen. Näillä yhdisteillä on edullinen vaikutusprofiili ja ne ovat hyvin siedettyjä, niiden vaikutus kestää kauemmin ja niiden rytmihäiriöitä torjuvan vaikutuksen selektiivisyys on niin suuri sydämen harvallyöntisyyttä aiheuttaviin ja verenpainetta alentaviin ominaisuuksiin verrattuna, ettei rytmihäiriöitä torjuvalla annosalueella esiinny hoidon kannalta epätoivottuja, sydämen lyöntitiheyteen ja/tai verenpaineeseen kohdistuvia vaikutuksia. Näiden yhdisteiden tunnusomaisena piirteenä on se, että rytmihäiriöitä torjuva vaikutus on erityisen korostunut olosuhteissa, joissa esiintyy sydämen tiheälyöntisyyttä.

Näillä yhdisteillä olevat, rytmihäiriöitä torjuvat vaikutukset voidaan osoittaa farmakologisilla standardikoemenetelmillä.

Farmakologisten tutkimusmenetelmien kuvaus.

1. Pienimmän toksisen annoksen määrittäminen

Uroshiirille, joiden paino on 20-25 g, annetaan p. o. 300 mg/kg olevia enimmäisannoksia testattavaa ainetta. Eläimiä seurataan 3 tunnin ajan huolellisesti toksisuusoireiden toteamiseksi. Tämän lisäksi kaikki oireet ja kuolemantapaukset merkitään muistiin 72 tunnin pituisen ajanjakson ajan antamisen jälkeen. Samoin oheisoireet todetaan ja merkitään muistiin. Kuolemantapauksen tai voimakkaiden toksisuusoireiden tapauksessa uusille hiirille annetaan jatkuvasti pienempiä annoksia testattavaa ainetta, kunnes toksisuusoireita ei enää todeta. Pienin annos, joka johtaa kuolemaan tai aiheuttaa voimakkaita toksisuusoireita, on esitetty seuraavassa taulukossa A pienimpänä toksisena annoksena. Taulukossa A esitetyt esimerkinumerot viittaavat jäljempänä oleviin valmistusesimerkkeihin.

Taulukko A

Testattava aine esimerkistä	Pienin toksinen annos mg/kg hiirtä, p. o.
4	>300
6	>300
8	>300
15	>300
17	>300
18	>300
20	>300

2. Aineilla olevien, rytmihäiriöitä torjuvien ominaisuuksien in vivo-tutkimus nukutetuilla marsuilla olosuhteissa, joissa esiintyy sydämen tiheälyöntisyyttä

Aineiden vaikutuksia teholliseen vastaanottamattomaan jaksoon (ERP) sekä verenpaineeseen niitä laskimon sisäisesti (i. v.) annettaessa olosuhteissa, joissa sydämen lyöntitiheys oli

suurentunut, tutkittiin nukutettujen marsujen avulla. Täysin nukutettujen eläinten oikeaan kammioon työnnettiin ärsytyskatetri kaulalaskimon kautta. Tämän katetrin avulla eläinten sydämen lyöntitiheys pidettiin kammiota sähköisesti ärsyttämällä koko tutkimuksen ajan noin 150 %:ssa sydämen normaaliin lyöntitiheyteen nähden. Toiseen kaulalaskimoon työnnettiin kanyyli testattavien aineiden i.v.-antamista varten. Tutkimuksen aikana valtimon systolinen ja diastolinen verenpaine (= SAP ja DAP) mitattiin arteria carotis-valtimosta paineanturilla (Statham-paineanturi). Testattavia aineita annettiin i.v. suurenevina annoksina (kumulatiivisesti). Ennen ensimmäisen annoksen antamista ja kulloinkin 8 minuuttia kunkin annoksen antamisen jälkeen ERP mitattiin kaksoispulssimenetelmällä. Annos, jolla ERP saatiin pitenemään arvoon, joka oli 115 % lähtöarvosta, laskettiin tehokkaaksi annokseksi (ERP-ED₁₁₅). Verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta tehokkaaksi annokseksi laskettiin se annos, jolla SAP pieneni arvoon, joka oli 85 % lähtöarvosta (SAP-ED₈₅), sekä se annos, jolla DAP pieneni arvoon, joka oli 85 % lähtöarvosta (DAP-ED₈₅).

Seuraavassa taulukosa B on esitetty edellä kuvatulla menetelmällä saadut tulokset. Testattaviin aineisiin liitetyt esimerkkinumeroit viittaavat seuraaviin valmistusesimerkkeihin.

Esim. no.	Rytmihäiriöitä torjuva vaikutus, ERP-ED ₁₁₅ yksikössä $\mu\text{mol/kg}$ i.v.	Verenpaineen aleneminen ED ₈₅ , yksikössä $\mu\text{mol/kg}$ i.v.	
		DAP	SAP
4	2	>32	>32
7	3,2	4	5

Näillä aineilla oleva, vastaanottamatonta aikaa pidentävä vaikutus voidaan myös osoittaa in vitro-kokeilla määrittämällä toiminnallinen vastaanottamaton aika marsujen oikean sydänkammion eristetyssä nystylihaksessa.

Edellä esitetyt koetulokset osoittavat, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on rytmihäiriöitä torjuvia vaikutuksia ja

että ne pidentävät selvästi sydänlihaksen tehollista vastaanottamatonta aikaa, ja että näillä aineilla on verenpainetta tehokkaasti alentavaa vaikutusta vasta sellaisina annoksina, jotka ovat paljon suurempia kuin vastaanottamattoman ajan pidentämistä ajatellen tehokkaat annokset.

Edellä kuvatun vaikutusprofiilinsa perusteella näiden aineiden avulla voidaan poistaa sellaisia sydämen rytmihäiriöitä, joihin liittyy sydämen tiheälyöntisyyttä (lisäsykintä, kammioplepatus ja kammiövärinä) ja niitä voidaan käyttää sydämen rytmihäiriöiden ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi suurissa nisäkkäissä ja ihmisissä. Erityisesti näiden aineiden avulla voidaan estää tachyarrytmian, eli sellaisten rytmihäiriöiden, joihin liittyy sydämen lyöntitiheyden suurenmista, esiintyminen.

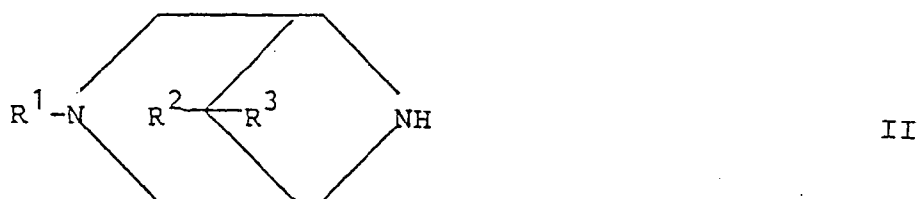
Käytettävät annokset voivat vaihdella yksilöllisesti ja niiden suuruus riippuu luonnollisestikin käsiteltävästä tilasta, käytetystä aineesta ja käyttömuodosta. Esimerkiksi ruuan-sulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat valmisteet sisältävät yleisesti vähemmän vaikuttavaa ainetta kuin suun kautta annettavat valmisteet. Yleisesti ihmiselle ja suurille nisäkkäille voidaan kuitenkin antaa lääkemuotoja, joissa vaikuttavan aineen pitoisuus on 0,5-100, erityisesti 1-25 mg yksikköannosta kohden.

Näitä yhdisteitä voidaan sisällyttää keksinnön mukaisesti yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa kiinteisiin tai nestemäisiin farmaseuttisiin valmisteisiin. Esimerkkeinä kiinteistä valmisteista voidaan mainita suun kautta annettavat valmisteet kuten tabletit, pinnoitetut tabletit, kapselit, jauheet tai rakeet sekä myös supot. Nämä valmisteet voivat sisältää farmaseuttisesti tavallisia epäorgaanisia ja/tai orgaanisia kantajia kuten talkkia, maitosokeria tai tärkkelystä farmaseuttisesti tavallisten apuaineiden, esimerkiksi liukastusaineiden tai tabletteja hajottavien aineiden ohella. Nämä valmisteet voivat sisältää lisäksi tavallisia farmaseuttisia apuaineita kuten liukastusaineita tai tablet-

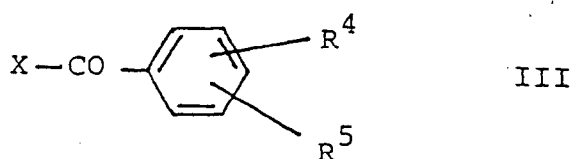
teja hajottavia aineita. Näitä vaikuttavia aineita sisältävät nestemäiset valmisteet voivat sisältää tavallisia laimentimia kuten vettä, öljyä ja/tai suspension väliainetta kuten polyetyleeniglykolia tai muuta vastaavaa. Myös muita apuaineita kuten säilöntäaineita, makua korjaavia aineita ja muita vastaavia voidaan lisätä.

Vaikuttavat aineet voidaan sekoittaa sinänsä tunnetulla tavalla näihin farmaseuttisiin apu- ja/tai kantoaineisiin ja valmistaa lääketuotteeksi. Kiinteiden lääkemuotojen valmistamiseksi näihin vaikuttaviin aineisiin voidaan esimerkiksi sekoittaa tavalliseen tapaan apu- ja/tai kantoaineita, minkä jälkeen tämä seos rakeistetaan märkänä tai kuivana. Nämä rakeet tai jauhe voidaan täyttää suoraan kapseluihin tai siitä voidaan puristaa tavalliseen tapaan tablettiytimiä. Nämä voidaan toivottaessa pinnoittaa tavalliseen tapaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla edellä mainitussa patenttijulkaisussa DE-OS 26 58 558 kuvatuilla menetelmillä tai analogisesti näiden menetelmien kanssa. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada esimerkiksi siten, että yleisen kaavan II



missä R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset yhdisteet asyloidaan yleisen kaavan III



missä R^4 ja R^5 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X on hydroksi tai reaktiivinen ryhmä, mukaisilla hapoilla

tai reaktiokykyisillä happojohdannaisilla, ja toivottaessa kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muunnetaan fysiologisesti siedetyiksi happoadditiosuoloiksi tai nämä happoadditiosuolat muunnetaan kaavan I mukaisiksi vapaiksi yhdisteiksi.

Kaavan II mukaisten amiinien reaktio kaavan III mukaisten happojen tai happojohdannaisten kanssa voidaan toteuttaa tavanomaisilla menetelmillä amidin muodostamiseksi. Esimerkkeinä kaavan III mukaisista reaktiokykyisistä happojohdannaisista voidaan mainita erityisesti happohalogenidit, edullisesti -kloridit sekä happoanhydridit. Tämä asylointi voidaan toteuttaa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, toivottaessa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi halogenoituja hiilivetyjä kuten dikloorimetaania, aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä, syklisiä eettereitä kuten tetrahydrofuraania tai dioksaania, dimetyyliformamidia tai näiden liuottimien seoksia. Sopivia happoa sitovia aineita ovat epäorgaaniset emäkset, erityisesti alkalimetallihydroksidit tai orgaaniset emäkset kuten tertiääriset (alempi alkyyl)-amiinit ja pyridiinit.

Lähtöyhdisteinä käytetyt, kaavan II mukaiset 3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteet tunnetaan patenttijulkaisujen DE-OS 26 58 558 ja DE-OS 37 22 134 perusteella ja/tai niitä voidaan valmistaa näissä julkaisuissa kuvatuilla menetelmillä tai analogisesti näissä julkaisuissa kuvattujen menetelmien kanssa sinänsä tunnetulla tavalla.

Seuraavilla esimerkeillä on tarkoitus havainnollistaa lähemmin oheista keksintöä sitä kuitenkin millään tavalla rajoittamatta.

Seuraavissa esimerkeissä 1-3 kuvataan keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät kaavan I mukaista vaikuttavaa ainetta, sekä tällaisten farmaseuttisten valmisteiden valmistaminen.

Esimerkki 1

Tabletit

Koostumus:

3-(4-klooribentsoyyli)-7-(n-butylyli)- 9,9-tetrametyyleeni-3,7-diatsabisyklo- [3,3,1]nonaani-monohydrokloridi	20 osaa
Maissitärkkelys	30 osaa
Laktoosi	55 osaa
Kollidon 25 ^R	5 osaa
Magnesiumstearaatti	2 osaa
Talkki	<u>3 osaa</u>
Yhteensä	115 osaa

Valmistusohje:

Vaikuttavaan aineeseen sekoitetaan sekoittimessa maissitärkkelystä ja hienojakoista laktoosia. Muodostunut seos kostutetaan mineraalittomaksi tehtyyn veteen tehdyllä polyvinyylipyrrolidonin (Kollidon 25^R, yhtiöstä BASF) 20-%:lla liuoksella. Tarpeen vaatiessa lisätään vielä lisää mineraalittomaksi tehtyä vettä. Kosteat rakeet johdetaan 2 mm:n seulan läpi, ne kuivataan 40 °C:ssa kuivauslevyjen päällä ja sitten ne johdetaan 1 mm:n seulan (Frewitt-kone) läpi. Sen jälkeen, kun näihin rakeisiin on sekoitettu magnesiumstearaattia ja talkkia, niistä puristetaan tabletteja, jotka painavat 115 mg, jolloin kukin tabletti sisältää 20 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 2

Kapselit

Koostumus:

3-(2,4-diklooribentsoyyli)-7-metyyli- 9,9-pentametyyleeni-3,7-diatsabisyklo- [3,3,1]nonaani-monohydrokloridi	20 osaa
Maissitärkkelys	20 osaa
Laktoosi	45 osaa

Kollidon 25 [®]	3 osaa
Magnesiumstearaatti	1,5 osaa
Aerosil 200 [®]	<u>0,5 osaa</u>
Yhteensä	90 osaa

Valmistusohje:

Vaikuttavaan aineeseen sekoitetaan sekoittimessa maissitärkkelystä ja hienojakoista laktoosia. Muodostunut seos kostutetaan mineraalittomaksi tehtyyn veteen tehdyllä polyvinyyli-pyrrolidonin (Kollidon 25[®], yhtiöstä BASF) 20-%:lla liuoksella. Tarpeen vaatiessa lisätään mineraalittomaksi tehtyä vettä. Kosteat rakeet johdetaan 1,6 mm:n seulan (Frewitt-kone) läpi, ne kuivataan 40 °C:ssa kuivauslevyjen päällä ja sitten ne johdetaan 1 mm:n seulan (Frewitt) läpi. Sen jälkeen, kun näihin rakeisiin on sekoitettu magnesiumstearaattia ja hienojakoista piihappoa (Aerosil 200[®], yhtiöstä Degussa), niitä laitetaan kulloinkin 90 mg automaattisella kapselintäyttökoneella kokoa 4 oleviin kovagelatiinikapseleihin, jolloin kukin kapseli sisältää 20 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 3

Ampullit

Koostumus (ampullia kohden):

3-(2,4-diklooribentsoyyli)-7-(n-butylyli)- 9,9-tetrametyyleeni-3,7-diatsabisyklo- [3,3,1]nonaani-hydrokloridi	5 mg
Natriumkloridi	16 mg
Injektointiin sopivaa vettä	2,0 mg

Valmistusohje:

Natriumkloridi liuotetaan injektointiin sopivaan veteen, vaikuttava aine lisätään ja liuotetaan samalla sekoittaen. Liuos saatetaan lopputilavuuteensa lisäämällä siihen riittävästi injektointiin sopivaa vettä. Tämä seos johdetaan kalvosuodattimen (0,25 µ) läpi. Ruskeasta lasista tehtyihin ampulleihin laitetaan kulloinkin 2,15 ml tätä liuosta ja ampullit

suljetaan sulattamalla. Niitä steriloidaan 121 °C:ssa 30 minuutin ajan höyryllä. 2 ml injektoitavaa liuosta sisältää 5 mg vaikuttavaa ainetta.

Seuraavilla esimerkeillä pyritään havainnollistamaan lähemmin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 4

3-(4-klooribentsoyyli)-7-(n-butylyli)-9,9-tetrametyyleeni-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani

Liuokseen, joka sisälsi 5,91 g 7-(n-butylyli)-9,9-tetrametyyleeni-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaania seoksessa, joka oli muodostettu 80 ml:sta dikloorimetaania ja 10 ml:sta natriumhydroksidin vesiliuosta, lisättiin pisaroittain 4,38 g 4-klooribentsoylikloridia samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen. Reaktioseoksen annettiin reagoida tunnin ajan. Sitten siihen lisättiin 100 ml vettä, orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Tällä tavalla saatiin 8,6 g 3-(4-klooribentsoyyli)-7-(n-butylyli)-9,9-tetrametyyleeni-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaania öljynä, joka kiteytyi jääkaapissa. Sulamispiste oli 105-107 °C.

Otsikon mukainen yhdiste muunnettiin hydrokloridikseen antamalla sen reagoida suolahapon isopropanoliliuoksella, jolloin saadun hydrokloridin sulamispiste oli 220-230 °C.

Seuraavat, kaavan I mukaiset yhdisteet saatiin esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä.

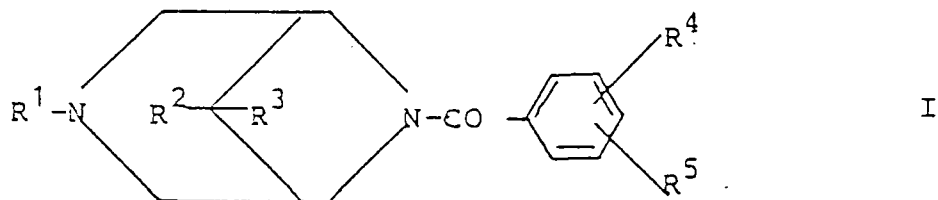
Esim. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Suola	Sp., °C
5	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	1·HCl	180-185
6	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-NO ₂	H	1,5·HTa	97
7	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-Cl	H	1·HCl	196-198
8	n-C ₄ H ₉	CH ₃ -	CH ₃ -	4-Br	H	B	99-101
9	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-F	H	B	63-66
10	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CN	H	1·HCl	246-250
11	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-SO ₂ CH ₃	H	1,1·HCl	132-137
12	n-C ₆ H ₁₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-CN	H	1,4·HTa	am
13	n-C ₆ H ₁₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-SO ₂ CH ₃	H	1,4·HTa	am
14	n-C ₄ H ₉ -	-(CH ₂) ₄ -		4-CN	H	1,4·HTa	am
15	n-C ₄ H ₉ -	-(CH ₂) ₄ -		4-Br	H	B	106-108
16	n-C ₄ H ₉ -	-(CH ₂) ₄ -		4-F	H	B	85
17	n-C ₄ H ₉ -	-(CH ₂) ₄ -		2-F	4-F	1·HCl	234
18	n-C ₄ H ₉ -	-(CH ₂) ₄ -		2-Cl	4-Cl	1,1·HCl	237-239

n = normaali, i = iso, Cyp = syklopropyyli, am = amorfinen,
 B = emäs, HTa = vetytartaraatti, HCl = hydrokloridi

Esim. no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Suola	Sp., °C
19	n-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₄ -	4-NO ₂	H	1·HCl	236-239
20	n-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₄ -	4-SO ₂ F	H	1·HCl	220
21	n-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₄ -	4-CF ₃	H	1,4·HTa	am
22	n-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₄ -	4-SO ₂ CH ₃	H	1,4·HTa	am
23	n-C ₆ H ₁₃ -		-(CH ₂) ₄ -	3-NO ₂	5-NO ₂	B	69.5
24	i-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₅ -	4-Cl	H	1·HCl	260-264
25	Cyp-CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-Cl	H	1·HCl	am.
26	n-C ₆ H ₁₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-Cl	H	B	230-240
27	CH ₃ -		-(CH ₂) ₅ -	2-Cl	4-Cl	1·HCl	255-257
28	n-C ₄ H ₉ -		-(CH ₂) ₄ -	2-NO ₂	4-Cl	1·HCl	156
29	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	3-Cl	H	1·HCl	236-238
30	C ₂ H ₅ -		-(CH ₂) ₄ -	2-CF ₃	5-CF ₃	B	99-101

Patenttivaatimukset

1. 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I



missä

- R¹ on 1-6 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä tai 4-7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylialkyyliryhmä,
 R² on alempi alkyyli ja
 R³ on alempi alkyyli tai
 R² ja R³ muodostavat yhdessä 3-6 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun,
 R⁴ tarkoittaa vetyä, halogeenia, syanoa, nitroa, trifluorimetyyliä tai R⁶-SO₂-ryhmää, missä R⁶ on fluori tai alempi alkyyli ja
 R⁵ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä tai nitroa,

sekä niiden fysiologisesti siedettyjen happoadditiosuolojen käyttö valmistettaessa rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttavia farmaseuttisia valmisteita, joiden avulla voidaan hoitaa sydämen rytmihäiriöitä suurissa nisäkkäissä ja ihmisessä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R¹ on 3-5 hiiliatomia käsittävä alkyyliryhmä, R² ja R³ muodostavat yhdessä 4-5 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun, R⁴ tarkoittaa halogeenia ja R⁵ tarkoittaa vetyä tai halogeenia.

3. Menetelmä rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttavien farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttavasta määrästä jotakin

patenttivaatimuksen 1 mukaista 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo-[3,3,1]nonaani-yhdistettä, jolla on kaava I, sekä tavallisista farmaseuttisista apu- ja/tai kantoaineista muodostetaan sopiva lääkekuoto.

4. Rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttava farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää rytmihäiriöitä torjuvasti vaikuttavan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaisia 3-bentsoyyli-3,7-diatsabisyklo[3,3,1]nonaani-yhdisteitä, joilla on kaava I, sekä tavallisia farmaseuttisia apu- ja/tai kantoaineita.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
950423	A61K 31/445
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
26.8.98	Bunders	