

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752312 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752312

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07C 93/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.08.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.08.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 02.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

01.11.1974 SE 7413789 04.06.1975 SE 7506348

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Ab Hässle**, Fack 43120 Mölndal, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Carlsson, Enar Ingemar**, Sverige, SVERIGE, (SE)

2 • **Lundgren, Bo Torsten**, Sverige, SVERIGE, (SE)

3 • **Samuelsson, Gustav Benny Roger**, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Sydänaktiivisia yhdisteitä

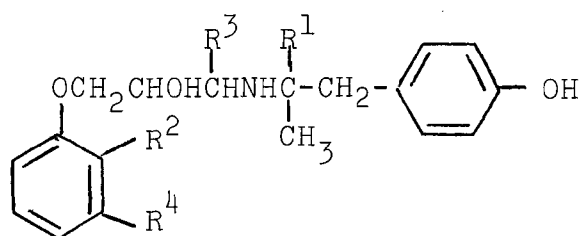
Hjärtaktiva föreningar

AB HÄSSLE, Fack, S-431 20 Mölndal 1, Ruotsi

Sydänaktiivisia yhdisteitä - Hjärtaktiva föreningar

Esillä oleva keksintö koskee uusia vahvoja β -reseptorisalpaavia yhdisteitä sekä niiden valmistusta ja menetelmää sydänverisuonihäiriöiden oireiden ja merkkien käsittelemiseksi salpaamalla sydämen β -reseptorit antamalla nisäkkäille, mikä käsittää myös ihmisen, näitä uusia yhdisteitä.

Näillä uusilla yhdisteillä on yleinen kaava



jossa R^1 on vety tai metyyli, R^2 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, allyyli, metoksi, propargyylioksi, syaani, morfolino, pyrrolidino tai pyrrolyyli, ja R^3 on vety, metyyli, etyyli, ja R^4 on vety tai metyyli, sillä edellytyksellä etteivät R^2 ja R^4 ole molemmat vetyjä.

Uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niinpä ne salpaavat sydämen β -reseptorit, mikä osoitetaan määrittämällä takykardian vastaisuus intravenöösin d,l-isoproterenolisulfaatin injektior jälkeen annoksella 0,5 μ g/kg nukutetulla kissalla antamalla sille intravenööstisti 0,002-2 mg/kg annos. Ne salpaavat myös verisuonien β -reseptorit, mikä osoitetaan määrittämällä vasodilaation vastaisuus intravenöösin d,l-isoproterenolisulfaatin injektion jälkeen annoksella 0,5 μ g/kg nukutetulla kissalla antamalla sille intravenööstisti 0,002-2 mg/kg tai suurempi annos. Yhdisteillä on myös stimuloivia ominaisuuksia β -reseptorien suhteen, so. ne osoittavat sisäsyntyistä aktiviteettia. Tämä ominaisuus on erityisen korostunut sellaisilla verisuonien β -reseptoreilla, jotka aiheuttavat perifeeristen verisuonien laajenemista.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää rytmihäiriöiden, angina pectoris-taudin ja korkean verenpaineen käsittelyyn. Perifeeristen verisuonien laajeneminen on erityisen arvokas kahdessa viimeksi mainitussa oireyhtymässä. Yhdisteitä voidaan myös käyttää välituotteina muoden arvokkaiden farmaseuttisten yhdisteiden valmistukseen.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-etyylifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-propyyliifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-allyylifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-propargyylioksisfenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-syaanifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-1-o-etyylifenoksi-propanoli-2,
- 3- β -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-1-o-propyyliifenoksi-propanoli-2,

$3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1,1\text{-dimetyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-allyylifenoksi-}$
 propanoli-2,
 $3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1,1\text{-dimetyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-propargyyli-}$
 $\text{oksifenoksipropanoli-2,}$
 $3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1,1\text{-dimetyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-syaanifenoksi-}$
 propanoli-2,
 $3\text{-etyyli-}3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-allyyli-}$
 $\text{fenoksipropanoli-2,}$
 $3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o,m-dimetyyllifenoksi-}$
 propanoli-2,
 $3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-metoksifenoksi-}$
 propanoli-2,
 $3\text{-metyyli-}3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-etyyli-}$
 $\text{fenoksipropanoli-2,}$
 $3\text{-metyyli-}3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-syaani-}$
 $\text{fenoksipropanoli-2,}$
 $3\text{-metyyli-}3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli-}1,1\text{-dimetyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-}$
 $\text{metyyllifenoksipropanoli-2,}$
 $3\text{-metyyli-}3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1,1\text{-dimetyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-o-}$
 $\text{allyylifenoksipropanoli-2, ja}$
 $3-\underline{2}-(4\text{-hydroksifenyyli})-1\text{-metyylietyyliamino}\underline{7}-1\text{-m-metyyllifenoksi-}$
 propanoli-2.

Suoloja muodostavia happoja joita voidaan käyttää yhdisteiden tera-
 peuttisesti hyväksyttävien suolojen muodostamiseen, ovat: halogeeni-
 vetyhapot, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, perkloorihappo, ali-
 faattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksi-
 tai sulfonihapot, kuten muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo,
 meripihkahappo, glykolihappo, maitohappo, omenahappo, viinihappo, sit-
 ruunahappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo tai palorypälehap-
 po, fenyylietikkahappo, bentsoehappo, p-aminobentsoehappo, antrani-
 lihappo, p-hydroksibentsoehappo, salisyyl- tai -p-aminosalisyyl-
 happo, embonihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, hydroksi-
 etaanisulfonihappo, etyleenisulfonihappo, halogeenibentseenisulfoni-
 happo, tolueenisulfonihappo, naftyylisulfonihappo tai sulfaniili-
 happo, metioniini, tryptofaani, lysiini tai arginiini.

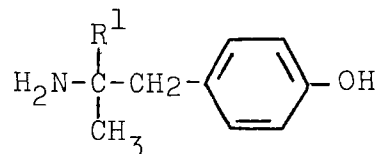
Substanssit on tarkoitettu annettaviksi oraalisesti tai parenteraali-
 sestä yllä mainittujen sydänverisuonitautien akuutissa tai kroonisessa
 käsittelyssä.

Uusien yhdisteiden biologiset vaikutukset on kokeiltu, ja erilaisia suoritettuja kokeita esitetään ja selitetään alla.

Uusia yhdisteitä saadaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Niitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan II



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, X^1 on hydroksiryhmä, Z on reaktiivinen esteröity hydroksiryhmä, tai X^1 ja Z muodostavat epoksiryhmän, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

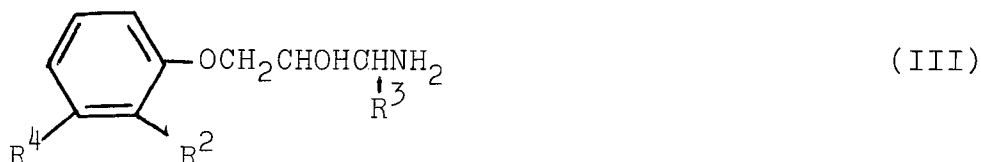


jossa R^1 merkitsee samaa kuin yllä.

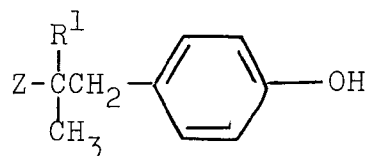
Reaktiivinen esteröity hydroksiryhmä on varsinkin hydroksiryhmä, joka on esteröity vahvalla, epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, edullisesti halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla tai jodivetyhapolla, edelleen rikkihapolla tai vahvalla orgaanisella sulfonihapolla, esim. bentseenisulfonihapolla, 4-bromibentseenisulfonihapolla tai 4-tolueenisulfonihapolla. Siten Z on edullisesti kloori, bromi tai jodi.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla. Käytettäessä lähtöaineena reaktiivista esterä valmistus tapahtuu edullisesti emäksisen kondensointiaineen ja/tai amiinin ylimäärän läsnäollessa. Sopivia emäksisiä kondensointiaineita ovat esim. alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti ja alkalimetallialkoholaatit, kuten natriummetylaatti, kaliumetylaatti ja kalium-tert-butylaatti.

Edelleen kaavan III



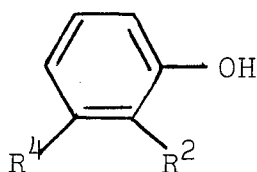
mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reaktioon kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 ja Z merkitsevät samaa kuin yllä.

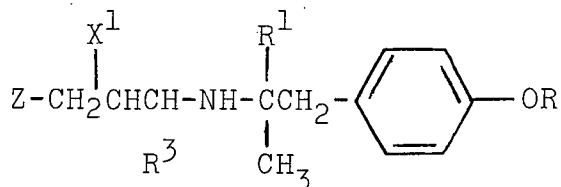
Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla, edullisesti emäksisen kondensointiaineen ja/tai ylimääräisen amiinin läsnäollessa. Sopivia kondensointiaineita ovat esim. alkalialkoholaatit, edullisesti natrium- tai kaliumalkoholaatti, tai myös alkalikarbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti.

Edelleen kaavan IV



(IV)

mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reaktioon kaavan V

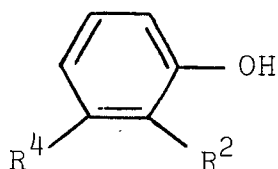


(V)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Z, X^1 ja R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R on lohkaistava suojaryhmä.

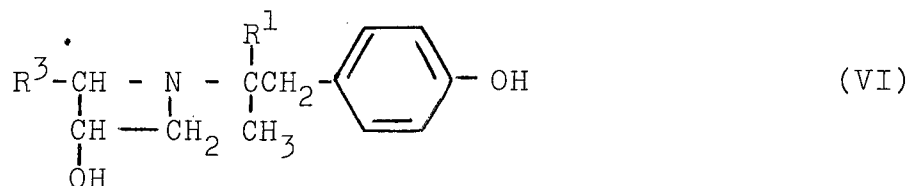
Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla. Niissä tapauksissa, joissa lähtöaineena käytetään reaktiivista esterä, kaavan IV mukais- ta yhdistettä voidaan sopivasti käyttää metallifenolaatin muodossa, kuten alkalimetallifenolaattina, edullisesti natriumfenolaattina, tai reaktio suoritetaan sellaisen happoa sitovan aineen läsnäollessa, edullisesti kondensointiaineen läsnäollessa, joka voi muodostaa suolan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, kuten alkalimetallialkoholaatin.

Edelleen kaavan IV



(IV)

mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reaktioon kaavan VI



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisella tavalla. Se suoritetaan siten alkalisisissa olosuhteissa sopivassa liuottimessa, kuten bentsyylialkoholissa keittämällä reaktioseosta joitakin tunteja. Tällöin fenoli muuttuu ensiksi metallifenolaatiksi, kuten alkalimetallifenolaatiksi ennen kuin se lisätään kaavan VI mukaiseen asetidinoliin.

Edelleen yllä olevan kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa aminoryhmän tyypiatomiin ja/tai hydroksiryhmiin on liittynyt lohkaistavissa oleva ryhmä, voidaan lohkaista tällainen ryhmä.

Tällaisia lohkaistavia ryhmiä ovat ennen kaikkea solvolyyysin, pelkistuksen, pyrolyysin tai fermentaation avulla lohkeavat ryhmät.

Solvolyyysin avulla lohkaistavat ryhmät ovat edullisesti hydrolyysin tai ammonolyysin avulla lohkaistavia ryhmiä.

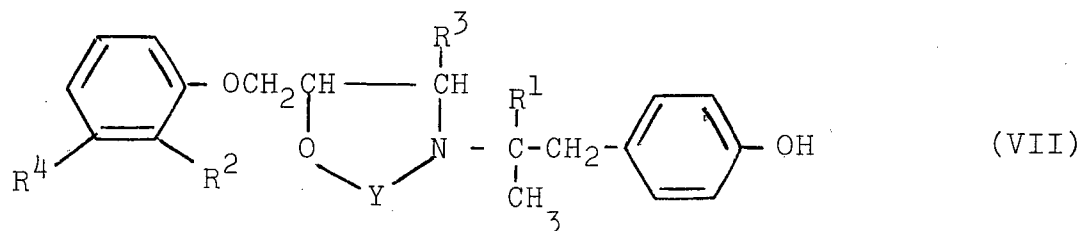
Hydrolyysin avulla lohkaistavia ryhmiä ovat esim. asyyliähdde, jotka läsnäollessaan ovat funktionaalisesti vaihtelevia karboksiryhmiä, esim. oksikarbonyylitähteitä, kuten alkoksikarbonyylitähteitä, esim. tert.-butoksikarbonyylitähdde tai etoksikarbonyylitähdde, aralkoksikarbonyylitähteitä, kuten fenyylialempialkoksikarbonyylitähteitä, esim. karbobentsyylioksitähde, halogeenikarbonyylitähdde, esim. kloorikarbonyylitähdde, edelleen aryyli-sulfonyylitähteitä, kuten tolueenisulfonyyli- tai bromibentseenisulfonyylitähteet, ja mahdollisesti halogenoit, kuten fluoratut alemmat-alkanoyylitähteet, esim. formyyl-, asetyyli- tai trifluoriasetyylitähteet, tai bentsyyliähdde tai syaani-ryhmä tai silyylitähteet, kuten trimetyylisilyylitähdde.

Yllä mainituista hydroksiryhmissä läsnäolevista tähteistä, jotka voidaan lohkaista hydrolyysin avulla, ovat edullisimpia alemmat alkanoyylitähteet tai bentsoyylitähteet.

Yllä olevien lisäksi aminoryhmästä hydrolyysin avulla lohkaistavina ryhminä tulevat kysymykseen myös kaksoissidoksen omaavat tähteet, esim. alkylideeni- tai bentsylideenitähde tai fosforylideeniryhmä, kuten trifenyylifosforylideeniryhmä, jolloin typpi-atomi saa positiivisen varauksen.

Hydroksiryhmästä ja aminoryhmästä hydrolyysin avulla lohkaistavia tähteitä ovat edelleen divalentit tähteet, kuten joissakin tapauksissa substituoitu metyleeni. Metyleenitähteen substituenttina voi olla mikä tahansa orgaaninen tähde, jolloin hydrolyysin kannalta on yhdentekevää, mikä metyleeniryhmän substituentti on. Metyleenitähteen substituenttina voi olla esim. alifaattinen tai aromaattinen tähde, kuten alkyyli, kuten yllä esitettiin, aryyli, esim. fenyyli tai pyridyyli. Hydrolyysi voidaan suorittaa tavallisella tavalla, sopivasti emäksisessä tai edullisesti happamassa reaktioväliaineessa.

Yhdisteitä, joissa on hydrolyysin avulla lohkaistavia tähteitä, ovat myös kaavan VII



mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät yllä esitettyä ja Y on karbonyyli- tai tiokarbonyylitähde.

Hydrolyysi suoritetaan analogiamenetelmällä, esim. hydrolysoivan aineen läsnäollessa, kuten happamen aineen, esim. laimean mineraalihapon, kuten rikkihapon tai halogeenivetyhapon läsnäollessa, tai emäksisen aineen, kuten esim. alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin läsnäollessa. Oksikarbonyylitähdeet, aryylisulfonyylitähdeet ja syaaniryhmät voidaan sopivasti lohkaista happamilla aineilla, kuten halogeenivetyhapoilla, tai sopivasti bromivetyhapolla. Lohkaisu suoritetaan edullisesti käyttäen bromivetyhappoa mahdollisesti seoksena etikkahapon kanssa. Syaaniryhmät lohkaistaan edullisesti bromivetyhapolla korotetussa lämpötilassa, kuten kiehuvaan bromivetyhapossa "bromisyaanimenetelmällä" (v. Braun). Edelleen esim. tert.-butoksi-karbonyylitähde voidaan lohkaista vedettömissä olosuhteissa käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten trifluorietikkahapolla. Kaavan VI mukaisten yhdisteiden hydrolyysiin käytetään edullisesti happamia aineita.

Ammonolyysillä lohkaistavia tähteitä ovat erityisesti halogeenikarbonyylitähde, kuten kloorikarbonyylitähde. Ammonolyysi voidaan suorittaa tavallisella tavalla, esim. amiinin avulla, jossa on ainakin yksi vetyatomi typpiin liittyneenä, kuten mono- tai di-alempialkyyliamiini, esim. metyyliamiini tai dimetyyliamiini, tai varsinkin ammonia-kin avulla, edullisesti korotetussa lämpötilassa. Ammoniakin sijasta voidaan käyttää ammoniakkia kehittävää ainetta, kuten heksametyleenitetramiinia.

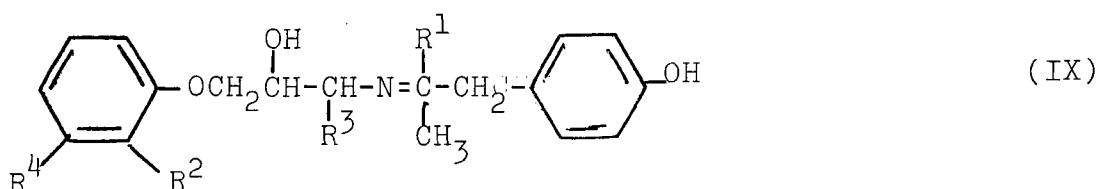
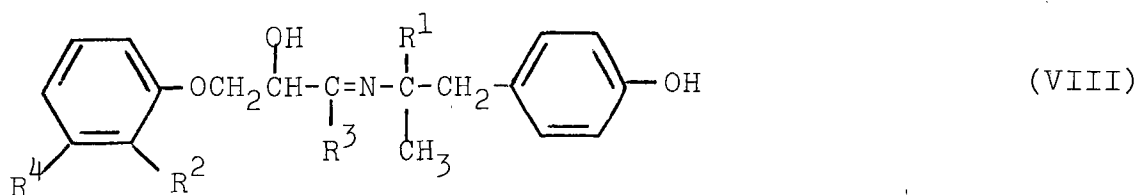
Pelkistyksen avulla lohkaistavia tähteitä ovat esim. α -aryylialkyyli-
tähde, kuten bentsyyli- tai α -alkoksykarbonyylitähde, kuten bentsyylioksykarbonyylitähde. Nämä tähteet voidaan lohkaista tavallisel-
lisella tavalla hydrogenolyysin avulla, varsinkin katalyyttisesti akti-
voidulla vedyllä, kuten vedyllä hydrauskatalysaattorin, esim. Raney-nikkelin läsnäollessa. Muita hydrogenolyysin avulla lohkaistavia
tähteitä ovat 2-halogeenialkoksikarbonyylitähde, kuten 2,2,2-tri-
kloorietoksikarbonyylitähde, tai jodietoksi- tai 2,2,2-tribromietok-
sikarbonyylitähde, jotka voidaan lohkaista tavallisella tavalla,
sopivasti pelkistäen metallin avulla (ns. vety in statu nascendi =
syntyvä vety). Syntyvää vetyä voidaan saada metallin tai metalliseok-
sen, kuten metalliamalgaaman vaikuttaessa yhdisteisiin, joista vapau-
tuu vetyä, kuten karboksihappoihin, alkoholeihin tai veteen, jolloin
varsinkin käytetään sinkkiä tai sinkkiseoksia yhdessä etikkahapon
kanssa. 2-Halogeenialkoksikarbonyylitähdeiden hydrogenolyysi voi li-
säksi tapahtua käyttäen kromi(II)-yhdisteitä, kuten kromi(II)kloridia
tai kromi(II)asetaatia.

Pelkistämällä lohkaistava ryhmä voi myös olla aryyli-sulfonyyliryhmä,
kuten tolueenisulfonyyliryhmä, joka lohkaistaan tavallisella tavalla
käyttäen syntyvää vetyä, esim. käyttäen alkalimetallia, kuten litiumia
tai natriumia nestemäisessä ammoniakissa, jolloin lohkaistaan sopivas-
ti typpiatomista. Pelkistyksen suorituksessa on huolehdittava, ettei
vaikuteta muihin pelkistuviin ryhmiin.

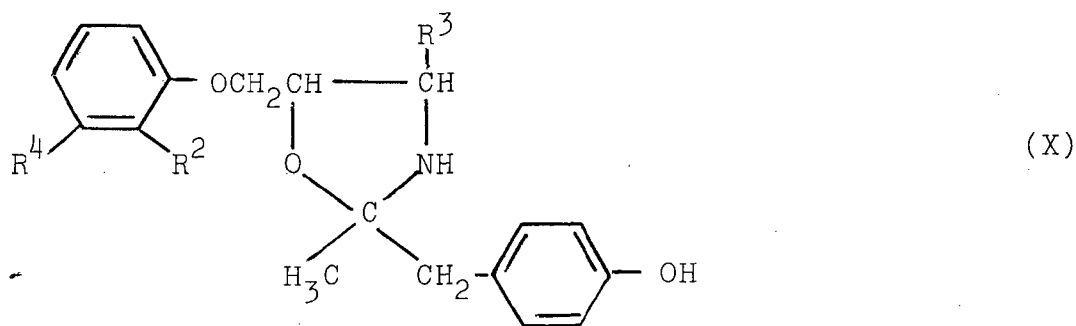
Pyrolyysin avulla varsinkin typpiatomista lohkaistavia ryhmiä ovat
joissakin tapauksissa substituoidut, sopivimmin substituomattomat
karbamoyyliryhmät. Sopivia substituentteja ovat esim. alempialkyyli
tai aryyli-alempialkyyli, kuten metyyli tai bentsyyli tai aryyli, ku-
ten fenyyli. Pyrolyysi suoritetaan tavallisella tavalla, jolloin saat-
taa olla tarpeen varoa muita termisesti mahdollisesti lohkeavia ryh-
miä.

Fermentaation avulla lohkaistavat ryhmät, varsinkin typpiatomista lohkaistavat ryhmät ovat joissakin tapauksissa substituoituja, sopivammin kuitenkin substituomattomia karbamoyyliryhmiä. Sopivia substituenteja ovat esim. alempialkyyli tai aryylialempialkyyli, kuten metyyli tai bentsyyli, tai aryyli, kuten fenyyli. Fermentaatio suoritetaan tavallisella tavalla, esim. ureaasientsyymien tai soijapapu-uutteen avulla noin 20°C:ssä tai lievästi korotetussa lämpötilassa.

Edelleen kaavan VIII tai IX

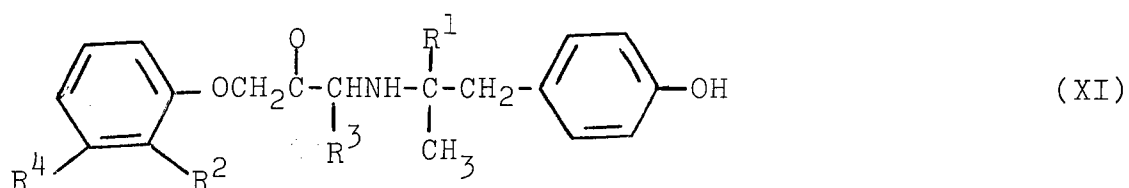


mukainen Schiff'in emäs tai kaavan X



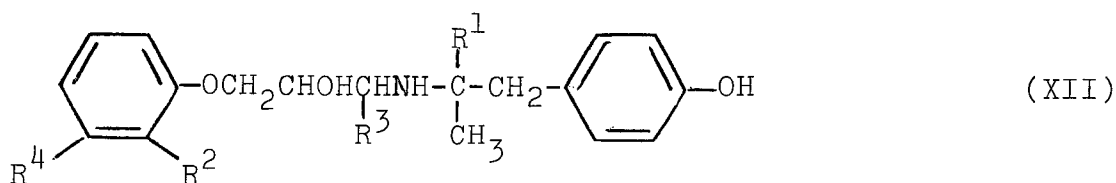
mukainen kaavaa IX vastaava syklinen tautomeeri voidaan pelkistää, jolloin näissä kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, paitsi että R^1 ei ole metyyli, ja jolloin kaavojen IX ja X mukaiset yhdisteet saattavat myös esiintyä samanaikaisesti. Tämä pelkistys suoritetaan tavallisella tavalla, esim. käyttäen di-kevytmetallihydridiä, kuten natriumboorihydridiä, litiumaluminiumhydridiä, käyttäen hydridiä, kuten boorihydridiä muurahaishapon kanssa tai katalyyttisesti hydraamalla, kuten vedyllä Raney-nikkelin läsnäollessa. Pelkistyksessä on huolehdittava siitä, ettei vaikuteta muihin ryhmiin.

Edelleen kaavan XI



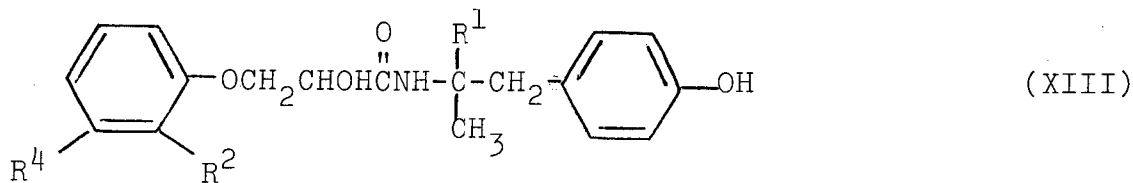
mukaisen yhdisteen, jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, oksoryhmä voidaan pelkistää hydroksiryhmäksi. Tämä pelkistys suoritetaan tavaslisella tavalla erityisesti käyttäen di-kevytmetallihydriidiä yllä mainitun mukaisesti, tai "Meerwein-Pondorf-Werley-menetelmällä" tai sen muunnoksella, edullisesti käyttäen reaktiokomponenttina ja liuottimena alkanolia, kuten isopropanolia, ja käyttäen metallialkano-laattia, kuten metalli-isopropanolaattia, esim. aluminiumisopropanolaattia.

Edelleen sellaisessa kaavan XII mukaisessa yhdisteessä



jossa R^1 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, ja X^2 on tähde, joka voidaan muuttaa tähteeksi R^2 , X^2 muutetaan R^2 :ksi.

Edelleen sellaisessa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa on oksoryhmä typpiin liittyneessä hiiliatomissa, oksoryhmä voidaan pelkistää kahdeksi vetyatomiksi. Tällaisilla yhdisteillä on esim. kaava XIII



jossa R^1 , R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R^3 on vety.

Pelkistys voidaan suorittaa yllä kuvatulla menetelmällä käyttäen kompleksista metallihydriidiä, esim. litiumaluminiumhydriidiä tai di-isobutyylialuminiumhydriidiä. Reaktio suoritetaan sopivasti inertissä liuotimessa, kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa.

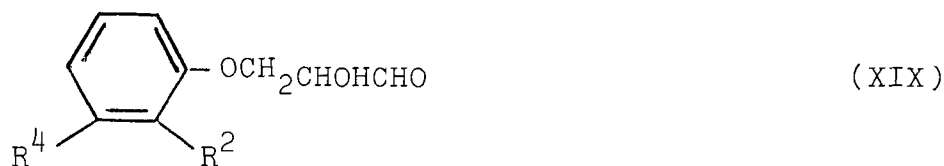
Saaduissa yhdisteissä voidaan substituentit muuttaa tavallisella tavalla ennen lopputuotteen saamista, samoin substituentteja voidaan viiedä yhdisteisiin, lohkaista niistä tai lopputuotteet voidaan muuttaa muiksi lopputuotteiksi tavallisella tavalla.

Riippuen valmistusolosuhteista ja lähtöaineesta lopputuote saadaan joko vapaassa muodossa tai happoadditiosuolanaan, joka myös kuuluu keksinnön piiriin. Siten voidaan saada esim. emäksisiä, neutraaleja tai seka-suoloja sekä myös hemiamino-, seskvi- tai polyhydraatteja. Uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa vapaiksi yhdisteiksi, esim. emäksisillä aineilla tai ioninvaihtajilla. Toisaalta saadut vapaat emäkset voivat muodostaa suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Valmistettaessa happoadditiosuoloja käytetään edullisesti sellaisia happoja, jotka muodostavat terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Tällaisia happoja ovat esim. halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, perkloorihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksi- tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini- tai palorypälehappo, fenyylietikka-, bentsoe-, p-aminobentsoe-, antraniili-, p-hydroksibentsoe-, salisyylitai p-aminosalisyylihappo, embonihappo, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni, etyleenisulfoni-, halogeenibentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftyylisulfoni- tai sulfaniliinihappo, metioniini, tryptofaani, lyysiini tai arginiini.

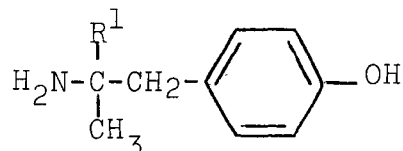
Näitä ja muita uusien yhdisteiden suoloja, esim. pikraatteja, voidaan käyttää saatujen vapaiden emästen puhdistamiseen muuttamalla vapaat emäkset suoloiksi, erottamalla nämä ja vapauttamalla jälleen suoloistaan. Johtuen uusien yhdisteiden vapaan muodon ja suolamuodon läheisestä sukulaisuudesta on yllä olevasta ja seuraavasta ymmärrettävä, että mahdollisuuksien mukaan vastaavat suolat lasketaan kuuluviksi yhdisteisiin.

Keksintö koskee myös mitä tahansa sellaista valmistusmenetelmän toteutusta, jossa lähtöaineena käytetään jotakin missä tahansa prosessin vaiheessa saatua välituotetta, ja valmistus käsittää puuttuvan prosessivaiheen suorituksen, tai sellaista toteutusta, jossa prosessi keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai lähtöaine muodostetaan reaktioolosuhteissa tai jossa reaktiokomponentti on mahdollisesti läsnä suolansa muodossa.

Siten kaavan XIX

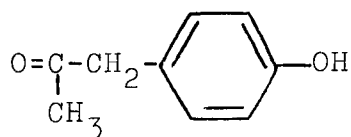


mukainen aldehydi, jossa kaavassa R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R^3 on vety, voidaan saattaa reagoimaan kaavan



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin yllä, sopivan pelkistysaineen läsnäollessa, kuten jonkin aikaisemmin mainituista. Täten saadaan välituotteena kaavan VII mukainen yhdiste, joka sitten pelkistetään keksinnön mukaisesti.

Edelleen voidaan sinänsä tunnetulla tavalla saattaa kaavan III mukainen amiini reagoimaan kaavan



mukaisen aldehydin tai ketonin kanssa sopivan pelkistysaineen läsnäollessa, kuten jonkin edellä esitetyn, yhdisteiden muodostamiseksi, joissa R^1 on vety. Tällöin saadaan välituotteena kaavan IX tai X mukainen yhdiste, joka sitten pelkistetään keksinnön mukaisesti.

Uusia yhdisteitä voidaan lähtöaineen ja menetelmän valinnasta riippuen saada optisina antipodeina tai rasemaattina, tai jos ne sisältävät vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia, isomeeriseoksena (rasemaattiseos).

Saadut isomeeriseokset (rasemaattiseokset) voidaan jakaa molemmiksi stereoisomeeriseokseksi (diastereomeeriseokseksi) puhtaiksi rasemaateiksi, esim. kromatografian ja/tai fraktiokiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan erottaa toisistaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai reaktiossa optisesti aktiivisten yhdisteiden kanssa, suoloja muodostavien happojen kanssa ja erottamalla näin

saadut suolat esim. diastereomeerien erilaisen liukoisuuden perusteella ja vapauttamalla antipodit diastereomeereista käsittelemällä sopivalla aineella. Käytettäväksi sopivia optisesti aktiivisia happoja ovat esim. viinihapon L- ja D-muodot, di-o-tolyylivinihapon, omenahapon, mantelihapon, kamferisulfonihapon tai kiiniinihapon L- ja D-muodot. Edullisimmin eristetään aktiivisempi antipodi.

Lähtöaineina on sopivinta käyttää keksinnön mukaisten reaktioiden suorittamiseksi sellaisia, jotka johtavat lopputuotteiden, ja varsinkin erikseen kuvattujen edullisten lopputuotteiden ryhmiin.

Lähtöaineet ovat tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa, milloin ne ovat uusia, sinänsä tunnetuin menetelmin..

Kliinisisessä käytössä keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan normaalisti oraalisti, rektaalisti tai injektiona farmaseuttisen valmisteiden muodossa, joka sisältää aktiivista komponenttia vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä, myrkyttömänä happoadditiosuolan, esim. hydrokloridina, laktaattina, asetaattina, sulfamaattina ym. yhdessä farmaseuttisen kantajan kanssa.

Siten seuraavassa keksinnön mukaisilla uusilla yhdisteillä tarkoitetaan joko vapaata amiiniemästä tai vapaan emäksen happoadditiosuoloja myöskin yhdisteitä kuvattaessa yleisesti tai erityisesti sillä edellytyksellä, että yhteys, jossa ne mainitaan, esim. esimerkit, vastaa tätä laajennettua merkitystä. Kantaja voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen laimennusaine tai kapseli. Nämä farmaseuttiset valmisteet ovat myös keksinnön kohteena. Tavallisesti aktiivianneen määrä on 0,1-95 paino-% valmisteesta, sopivasti 0,5-20 paino-% injektiovalmisteissa ja 2-50 paino-% oraaleissa valmisteissa.

Oraaliin käyttöön tarkoitetuissa annosyksikkömuodossa olevien keksinnön mukaista yhdistettä sisältävien farmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa valittu yhdiste voidaan sekoittaa kiinteään, jauhemaisen kantajan, kuten esim. laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen, kuten perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisien tai gelatiinin sekä liukastusaineen, kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, polyetyleeniglykolivahojen ym. kanssa, ja puristaa tableteiksi. Jos halutaan valmistaa päällystettyjä tabletteja, yllä valmistettu ydin voidaan päällystää väkevällä sokeri-

liuoksella, joka voi sisältää esim. arabikumia, gelatiinia, talkkia, titaanioksidia tms. Edelleen tabletit voidaan päällystää helposti haihtuvaan orgaaniseen liuottimeen tai tällaisten liuotinten seokseen liuotetulla lakalla. Tähän päällysteeseen voidaan lisätä väriä, jotta voitaisiin helposti erottaa toisistaan erilaisia aktiiviaineita tai eri määriä aktiiviainetta sisältävät tabletit.

Pehmeägelatiinikapselien valmistuksessa (helmenmuotoiset suljetut kapselit), jotka kapselit koostuvat gelatiinista ja esim. glyserolista tai vastaavien suljettujen kapselien valmistuksessa aktiivaine sekoitetaan kasviöljyyn. Kovagelatiinikapselit voivat sisältää aktiivaineen rakeita yhdessä kiinteän, jauhemaisen kantajan, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen (esim. perunatärkkelys, maissitärkkelys tai amylopektiini), selluloosajohdannaisien tai gelatiinin kanssa.

Yksikköannokset rektaaliin lääkeantoon voidaan valmistaa suppositorien muotoon, jotka sisältävät aktiiviainetta seoksena neutraalin rasvaperusaineen kanssa, tai ne voidaan valmistaa gelatiinirektaalikapseleiksi, jotka sisältävät aktiivaineen sekoitettuna kasviöljyn tai paraffiiniöljyn kanssa.

Nestemäiset valmisteet oraaliin lääkeantoon voivat olla siirappeja tai suspensioita, esim. liuoksia, jotka sisältävät noin 0,2 - noin 20 paino-% kuvattua aktiiviainetta, erotuksen koostuessa sokerista ja etanolin, veden, glyserolin ja propyleeniglykolin seoksesta. Haluttaessa voidaan tällaisiin valmisteisiin lisätä väri- ja makuaineita, sakkariinia ja paksunnosaineksi karboksimeetyyliselluloosaa.

Parenteraaliin lääkeantoon injektiona tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa vesiliuoksina, joissa on aktiivisen yhdisteen vesiliukoista farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa edullisesti väkevyyksinä noin 0,5 - noin 0,10 paino-%. Nämä liuokset voivat sisältää myös stabilointiaineita ja/tai puskureita ja niitä on edullisesti saatavina eri annoskokoja sisältävinä ampulleina.

Oraaliin käyttöön tarkoitettujen farmaseuttisten tablettien valmistus suoritetaan seuraavalla menetelmällä:

Koostumuksen sisältämät kiinteät aineet jauhetaan tai seulotaan mää-

rättyyn hiukkaskokoon. Sindonta-aine homogenoidaan ja suspendoidaan määrättyyn liuotinmäärään. Terapeuttiseen yhdisteeseen ja tarpeellisiin apuaineisiin lisätään jatkuvasti sekoittaen sidonta-aineen liuos. Kostutus suoritetaan siten, että liuos jakautuu tasaisesti massaansa ilma ylikostutusta missään kohdin. Liuottimen määrä sovitetaan tavallisesti sellaiseksi, että saadun massan konsistenssi muistuttaa märän lumen konsistenssia. Jauhemaisten seoksen kostuttaminen sidonta-aineliuoksella saa aikaan hiukkasten löysän liittymisen yhteen kasaumiksi, ja todellinen rakeistusprosessi suoritetaan puristamalla massa ruostumattomasta teräksestä valmistetun verkkomaisen seulan (rei'itys noin 1 mm) lävitse. Massa levitetään sitten ohuina kerroksina kuivatustarjottimille kuivatuskaappiin. Tämä kuivatus vie aikaa noin 10 tuntia, ja se on standardisoitava huolellisesti, koska rakeiden kosteusaste on erittäin tärkeä jatkoprosessin kannalta ja tablettien ominaisuuksien kannalta. Mahdollisesti voidaan käyttää leijupetikuivatusta. Tässä tapauksessa massaa ei panna tarjottimille vaan kaadetaan verkkopohjaiseen säiliöön.

Kuivatusvaiheen jälkeen rakeet seulotaan toivotun hiukkaskoon saamiseksi. Joissakin tapauksissa on poistettava jauhe.

Ns. lopulliseen seokseen lisätään hajoamista edistävät, liukastus- ja tarttumista ehkäisevät aineet. Näiden sekoittamisen jälkeen massalla on oikea koostumus tabletinpuristukseen.

Puhdistettu tablettipuristin varustetaan määrättyllä muottisarjalla, minkä jälkeen kokeellisesti etsitään sopiva säätö tablettien painon ja puristusasteen saamiseksi sopivaksi. Tabletin paino on riippuvainen kunkin tabletin sisältämästä annoskoosta, ja se lasketaan rakeiden sisältämästä terapeuttisen aineen määrästä. Puristusaste vaikuttaa tabletin kokoon, sen lujuuteen ja sen hajoamiseen vedessä. Varsinkin otettaessa huomioon molemmat viimeksimainitut ominaisuudet puristuspaineen (0,5 - 5 tonnia) valinta merkitsee jonkinlaista tasapainoilua. Kun oikea säätö on suoritettu, aloitetaan tablettien valmistus nopeudella 20 000 - 200 000 tablettia/h. Tablettien puristus vaatii erilaisia aikoja riippuen panoksen koosta.

Tableteista poistetaan niihin kiinnittynyt jauhe erityislaitteissa ja niitä säilytetään sitten suljetuissa pakkauksissa toimituspäivään asti.

Monet tabletit, varsinkin karkeapintaaiset tai kitkerät, peitetään pääl-

lysteellä. Tämä tarkoittaa, että ne päällystetään sokerikerroksella tai muulla sopivalla päällysteellä.

Tabletit pakataan tavallisesti koneilla, joissa on elektroninen laskulaite. Erilaisia pakkausten tyyppejä ovat lasi- tai muovitölkit, myös rasiat, putket ja erityiset annospakkaukset.

Aktiiviaineen päivittäinen annos vaihtelee ja on riippuvainen lääkeannon tyypistä, mutta yleisenä sääntönä on 100-400 mg/päivä aktiivianetta oraalisissa lääkeannossa ja 5-20 mg/päivä intravenöösissä lääkeannossa.

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan keksinnön periaatteita ja sovellutuksia, jolloin keksintö ei kuitenkaan rajoitu näihin. Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2:n valmistus

2,5 g 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksi-propania sekoitettiin 1-(4-hydroksifenyyli)-2-aminopropaniin (1,5 g) ja isopropanolin (25 ml) kanssa, ja koko liuosta keitettiin palauttaen 1,5 tuntia. Sitten liuos haihdutettiin tyhjiössä. Näin saatu emäs liuotettiin asetoniin ja hydrokloridi saostettiin HCl:llä eetterissä. Hydrokloridi suodatettiin ja pestiin asetonitriilillä, 3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2:n saanto oli 1,4 g. Sulamispiste 112°C. Rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 2

3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-etyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-(o-etyyli)-fenoksi-propania ja 1-(4-hydroksifenyyli)-2-aminopropania. Sen hydrokloridin sulamispiste oli 143°C, ja sen rakenne määritettiin NMR:n ja ekvivalenttipainon avulla.

Esimerkki 3

3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-allyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylifenoksi-propania ja 1-(4-hydroksifenyyli)-2-aminopropania. Tartraatin sulamispiste oli 71°C. Sen rakenne määritettiin NMR:n ja ekvivalenttipainon avulla.

Esimerkki 4

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-propargyylioksisifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-propargyylioksisifenoksipropaania ja 1-(4-hydroksifenyyli)-2-aminopropaania. Valmistettiin p-hydroksibentsoaatti.

Esimerkki 5

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-syaanifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syaanifenoksipropaania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin veteen liukenevana öljynä, ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 6

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-metyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksipropaania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin vesiliukoisena öljynä, ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 7

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-etyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-etyylifenoksipropaania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Hydrokloridin sulamispiste oli 154°C.

Esimerkki 8

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-allyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylifenoksipropaania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Hydrokloridin sulamispiste oli 140°C.

Esimerkki 9

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -3-o-propargyylioksisifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-propargyylioksisifenoksipropaania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia.

Esimerkki 10

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-syaanifenoksi-

propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syaanifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Sulamispiste 144°C (HCl).

Esimerkki 11

3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o,m-dimetyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o,m-dimetyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Sulamispiste 125°C (HCl).

Esimerkki 12

3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-metoksifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metoksifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Sulamispiste 114°C (HCl).

Esimerkki 13

3-metyyli-3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-etyyli-fenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-1-metyyli-3-o-etyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin vesiliukoisena öljynä, ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 14

3-metyyli-3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-syaanifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-1-metyyli-3-o-syaanifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin vesiliukoisena öljynä, ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 15

3-etyyli-3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-1-o-allyyli-fenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-1-etyyli-3-o-allyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin vesiliukoisena öljynä ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 16

3-metyyli-3-/2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-1-o-metyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtö-

aineina 1,2-epoksi-1-metyyli-3-o-metyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Hydrokloridi saatiin vesiliukoisena öljynä, ja sen rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 17

3-metyyli-3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-1-o-allyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-1-metyyli-3-o-allyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamiinia. Sulamispiste 172°C (HCl).

Esimerkki 18

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-m-metyylifenoksipropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-m-metyylifenoksipropania ja 2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamiinia. Sulamispiste 150°C (HCl).

Esimerkki 19

2 % (paino/tilavuus) aktiiviaiainetta sisältävä siirappi valmistettiin seuraavista aineosista:

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-1-o-metyylifenoksipropanoli-2 · HCl	2,0 g
Sakkariini	0,6 g
Sokeri	30,0 g
Glyseroli	5,0 g
Makuaine	0,1 g
Etanoli, 96 %	10,0 g
Tislattu vesi	100 ml:ksi

Sokeri, sakkariini ja eetterisuola liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdytymisen jälkeen liuokseen lisättiin makuaineet liuotettuna etanoliin. Sitten seokseen lisättiin vettä 100 ml:ksi.

Yllä oleva aktiiviaiaine voidaan korvata muilla farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla.

Esimerkki 20

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyyliamino-1-o-allyylifenoksi-7-propanoli-2-hydrokloridi (250 g) sekoitettiin laktoosin (175,8 g), perunatärkkelyksen (169,7 g) ja kolloidaalisen pihapon (32 g) kanssa. Seos kostutettiin 10 %:sella gelatiiniliuoksella ja granuloitiin 12

meshin seulalla. Rakeiden kuivuttua niihin sekoitettiin perunatärkkelystä (160 g), talkkia (50 g) ja magnesiumstearaattia (5 g), ja näin saatu seos puristettiin tableteiksi (10 000), jotka kukin sisälsivät 25 mg aktiiviainetta. Tabletteja valmistettiin myyntiä varten jakouralla varustettuna, jotta niistä saataisiin murtamalla muu annos kuin 25 mg tai tämän kerrannainen.

Esimerkki 21

Valmistettiin rakeita 3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino $\overline{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2-p-hydroksibentsoaatista (250 g), laktoosista (175,9 g) ja polyvinyylipyrrolidonin (25 g) alkoholiliuoksesta. Kuivausvaiheen jälkeen rakeet sekoitettiin talkin (25 g), perunatärkkelyksen (40 g) ja magnesiumstearaatin (2,50 g) kanssa ja seos puristettiin 10 000:ksi kaksoiskuperaksi tabletiksi. Nämä tabletit päällystettiin ensin 10 %:sella shellakan alkoholiliuoksella ja sitten vesiliuoksella, joka sisälsi sakkaroosia (45 %), arabikumia (5 %), gelatiinia (4 %) ja väriä (0,2 %). Viiden ensimmäisen päällysteen jälkeen käytettiin talkkia ja tomusokeria jauhotukseen. Päällyste päällystettiin sitten 66 %:sella sokerisiirapilla ja kiillotettiin 10 %:sella karnaubavahan hiilitetrakloridiliuoksella.

Esimerkki 22

3- $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino $\overline{7}$ -3-o-etyylifenoksi-propanoli-2-hydrokloridia (1 g), natriumkloridia (0,8 g) ja askorbiinihappoa (0,1 g) liuotettiin riittävään määrään tislattua vettä, jotta saataisiin 100 ml liuosta. Tämä liuos, joka sisälsi 10 mg aktiivianetta ml:aa kohti, täytettiin ampulleihin, jotka steriloidtiin kuumentamalla 120°C:ssa 20 minuuttia.

Esimerkki 23

3- $\overline{1}$ -metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino $\overline{7}$ -1-o-allyylifenoksibutanoli-2:n valmistus

2,5 g 2,3-epoksi-1-o-allyylifenoksibutaania sekoitettiin 1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamiinin (1,5 g) ja isopropanolin (25 ml) kanssa, ja liuosta keitettiin palauttaen 100 tuntia. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Näin saatu emäs liuotettiin trikloorietyleeniin, ja hydrokloridi saostettiin HCl:llä eetterissä. Lisättiin vettä ja seos titrattiin 1-m HCl:llä. pH määritettiin lasielektrodilla ja arvot piirrettiin käyräksi funktiona HCl-kulutuksesta ml:oina. Käyrän taipumiskohdassa vesifaasi erotettiin, lisättiin uutta vettä ja

menetelmä toistettiin seuraavaan käyrän taipumiskohtaan. Tämä vesifaasi erotettiin, tehtiin alkaliseksi NH_4OH :lla ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Hydrokloridi saostettiin eetteri + HCl :llä. Eetteri dekantoitiin ja tuote saatiin kiinteänä haihduttamalla korkeatyhjössä 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino-7-1-o-allyylifenoksi-butanoli-2- HCl :n saanto oli 1,6 g. Sulamispiste 70°C . Rakenne määritettiin NMR:llä.

Esimerkki 24 (menetelmä b+e)

10 g 1,2-epoksi-1-o-allyylifenoksi-2-propanolia 100 ml:ssa etanolia kyllästettiin kaasumaisella ammoniakilla ja seosta lämmitettiin vesihauteella olevassa autoklaavissa 4 tuntia. Tämän jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuokseen johdettiin HCl -kaasua. Tällöin hydrokloridi saostui ja se suodatettiin, liuotettiin 60 ml:aan etanolia ja sekoitettiin 2-(4-metoksimetoksi-fenyyli-1,1-dimetyylietyyli-jodidin (20 g) ja K_2CO_3 :n (15 g) kanssa. Seosta lämmitettiin autoklaavissa lämpötilassa 120°C 2 tuntia, minkä jälkeen seos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin 100 ml:lla 2N HCl yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Vesifaasi tehtiin alkaliseksi ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifaasi kuivattiin MgSO_4 :llä, minkä jälkeen hydrokloridi saostettiin kaasumaisella HCl :llä. Tällä tavalla saatiin 3-/1,1-dimetyyli-2-(4-hydroksifenyyli)-etyyliamino-7-1-/o-allyyli-fenoksi-7-propanoli-2:ta hydrokloridina, sp. 140°C .

Esimerkki 25 (menetelmä c+e)

Natriumia (2,4 g) liuotettiin 100 ml:aan alkoholia, minkä jälkeen lisättiin 13,4 g o-metoksifenolia ja sen jälkeen 35 g 3-/1-metyyli-2-(4-metoksimetoksi-fenyyli)-etyyliamino-7-1-kloori-propanoli-2:ta. Seosta lämmitettiin kiehuvalle vesihauteelle olevassa autoklaavissa 5 tuntia. Tämän jälkeen seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin 2N HCl :llä yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja uutettiin eetterillä, minkä jälkeen vesifaasi tehtiin alkaliseksi ammoniakilla ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivattiin MgSO_4 :llä, minkä jälkeen hydrokloridi saostettiin kaasumaisella HCl :llä. Tällä tavalla saatiin 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino-7-1-/o-metoksifenoksi-7-propanoli-2:ta, sp. 114°C (HCl).

Esimerkki 26 (menetelmä d)

o-metoksifenolia (0,116 moolia) sekoitettiin 1-/1-metyyli-2-(4-metoksimetoksifenyyli)etyyli-3-asetidinolin (0,080 moolia), bentsyylialkoholin (0,500 moolia) ja KOH:n (0,003 moolia) kanssa. Seosta keitettiin palauttaen ja sekoittaen 6 tuntia lämpötilassa 140°C ja jäädytettiin tämän jälkeen ja uutettiin 2M HCl:llä. Vesifaasi sai seistä yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa, tehtiin tämän jälkeen alkaliseksi ja uutettiin lopuksi kloroformilla. Kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin eetteriin ja liuokseen lisättiin HCl/eetteriä. Hydrokloridi saostettiin ja pestiin asetonilla. Saatiin 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)-etyyliamino-7-1-/o-metoksi-fenoksi-7propanoli-2:den hydrokloridia, sp. 114°C.

Esimerkki 27 (menetelmä f)

Esimerkin 6 mukaisen menetelmän mukaan valmistettua 1-amino-3-(o,m-dimetyyli)-fenoksiopropanoli-2:ta liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja lisättiin 15 g 4-hydroksibentsyyli-metyyli-2-etonaa, jolloin saatiin 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli-imino-7-1-o,m-dimetyyli-fenoksiopropanoli-2:ta. Liuos jäädytettiin lämpötilaan 0°C ja tässä lämpötilassa lisättiin annoksittain 5 g natriumboorihydridiä, jolloin saatu iminoyhdiste pelkistyi. Tämän jälkeen lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan ja yhden tunnin jälkeen lisättiin 150 ml H₂O:ta ja seos uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivattiin MgSO₄:llä ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridiksi. Tällä tavalla saatiin 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)-etyyliamino-7-1-/o,m-dimetyyli-fenoksi-7propanoli-2-hydrokloridia, sp. 125°C.

Esimerkki 28 (menetelmä g)

1,0 g 3-o,m-dimetyyli-fenoksi-1-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)-etyyli-amino-7-propanoni-2:ta liuotettiin 25 ml:aan metanolia ja liuos jäädytettiin jäähauteella lämpötilaan 0°C. Lisättiin annoksittain sekoittaen 0,25 g NaBH₄:ä ensin lämpötilassa 0°C yhden tunnin aikana ja sitten huoneenlämpötilassa puolen tunnin aikana. Saatu liuos haihdutettiin, minkä jälkeen lisättiin 50 ml vettä. Vesifaasi uutettiin 3 kertaa 50 ml:lla kloroformia, minkä jälkeen yhdistetyt kloroformifaasit kuivatettiin ja haihdutettiin. Hydrokloridi saostettiin eetteriliuoksesta lisäämällä HCl:ää sisältävää eetteriä. Kiteytettiin uudelleen asetonista. 3-/1-metyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino-7-1-o,m-dimetyyli-fenoksi-7propanoli-2-hydrokloridin sulamispiste oli 125°C.

Esimerkki 29 (menetelmä h)

Esimerkin 1 mukaisen menetelmän mukaan valmistettu

3-/1,1-dimetyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino-7-1-o-(2-propynyli)fenoksi-propanoli-2:den hydrokloridi liuotettiin alkoholiin, sekoitettiin Pd/C-katalyytin kanssa ja hydrattiin kunnes laskettu määrä H_2 :ta oli kulunut. Seos suodatettiin, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista. Tällä tavalla saatiin 3-/1,1-dimetyyli-2-(4-hydroksifenyyli)etyyliamino-7-1-/o-allyyli-fenoksi-7-propanoli-2:den hydrokloridia, sulamispiste $140^{\circ}C$.

Biologiset vaikutukset

Esillä olevan keksinnön β -reseptorisalpaavat aineen kokeiltiin biologisten ominaisuuksiensa suhteen. Kaikki yhdisteet kokeiltiin tällöin nukutetuilla kissoilla (uros- ja naaraskissoja, joiden paino oli 2,5-3,5 kg), joita oli esikäsitelty reserpiinillä (5 mg/kg kehonpaino intramuskulaarisesti) noin 16 tuntia ennen kokeita. Eläimiä käsiteltiin reserpiinillä sydämen sykkeen ja verisuonien sileiden lihasten tonuksen endogeenisen sympateettisen kontrollin eliminoimiseksi. Kissat nukutettiin pentobarbitaalilla (30 mg/kg kehonpaino i.p.) ja niiden hengitys suoritettiin keinotekoisesti huoneilmalla. Niskaan tehtiin molemminpuolinen vagus-hermon katkaisu. Verenpaine saatiin kanylisoidusta kaulavaltimosta ja sydämen syke rekisteröitiin kardiotakometrillä, saadusta elektrokardiogrammista (ECG). Sisäsyntyinen betamimeettinen aktiviteetti sydämeen havaittiin lääkkeen annon jälkeen sydämen sykkeen kohoamisena. Koeyhdisteet annettiin intravenöösisti logaritmisesti kohoavina annoksina. Saadut arvot piirrettiin annosvaikutuskäyriksi, joista arvioitiin vaikutusarvot (ED_{50}). Jokaisen kokeen lopussa annettiin suuria annoksia isoprenaliinia mahdollisimman suuren vaikutuksen saamiseksi sykkeeseen.

Yhdisteitä kokeiltiin myös valveilla oleviin koiriin. Beagle-koirat opetettiin makaamaan paikoillaan ja olemaan pystyasennossa 2 minuuttia nostamalla niiden etutassut pöydälle. Valtimoverenpaine mitattiin verenpainemittarilla (transducer), joka oli kiinnitetty koiran sydämen korkeudelle. Sydämen syke saatiin ECG:stä. Kaikkia koiria esikäsiteltiin metyylliskopolamiinilla bagus-vaikutuksen välttämiseksi. Lukemia otettiin 15 ja 75 minuuttia koeyhdisteen annon jälkeen, ensin 2 minuutin ajan makuuasennossa ja sitten 2 minuutin ajan pystyasennossa. Koeyhdisteitä annettiin lisääntyvinä annoksina 2 tunnin väliajoin.

Alla oleva taulukko 1 esittää esillä olevan keksinnön yhdisteiden vaikutuksen reserpiinikäsitellyillä kissoilla saatuihin affiniteettiar-

voihin ja sisäsyntyiseen β -mimeettiseen aktiviteettiin ja valveilla olevien koirien verenpaineeseen. Vertailun vuoksi esitetään propranololilla 1-isopropyliamino-3-(1-naftoksi)-propanoli-2 ja metoprololilla (1-isopropyliamino-3-4-(2-metoksietyyli)fenoksi7-propanoli-2) saadut arvot.

Taulukossa 1 esitetään myös rotilla mitattu pA_2 , joka on sen antagonistiväkevyyden $-\log$, joka saa aikaan noradrenaliinin annoksen kaksinkertaistamisen, jotta noradrenaliinin vaikutus olisi sama kuin ilman antagonistia, eli

$$pA_2 = \log(dr-1) - \log(\text{antagonisti, jossa})$$

$$dr \text{ on annossuhde} = \frac{\text{noradrenaliinin } ED_{50} \text{ (antagonisti)}}{\text{noradrenaliinin } ED_{50} \text{ (kontrolli)}}$$

ja kaikki väkevyydet on annettu yksikkönä mooli/l. pA_2 on siten α -reseptori-vaikutuksen mitta, jolloin korkeampi pA_2 vastaa korkeampaa α -tehoa.

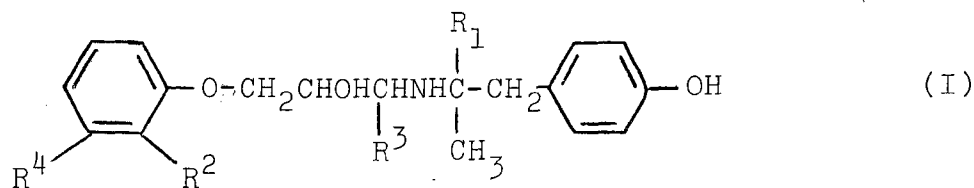
Taulukko 1

Yhdiste	Reserpiinikäsittely kissa		Valveilla oleva koirra		pA ₂
	Isoprenaliinipaus ED ₅₀ mg/kg	Sisäsäntyninen aktiiviteetti	Verenpaine (mm Hg)	1,5 mg/kg i.v. lääke- annon jälkeen	
	HR	PR	lyöntejä/min	Makuu Pystyasennon jälkeen	
Propranololi	0,1	0,1	0	+5	-
Metoprololi	0,2	4,7	0	-5	-
Esim. 1	0,07	0,07	+16	-22	6,8
2	0,11	0,15	+32	-40	7,2
3	0,7	1,1	+33	-	7,2
4	0,68	0,85	+27	-	6,6
5	0,04	0,1	+33	-40	6,7
6	0,06	0,3	+62	-16	5,8
7	0,05	0,04	+38	-	6,8
8	0,11	0,09	+39	-40	6,4
10	0,025	0,04	+42	-	6,3
11	0,24	0,2	+6	-	-
12	0,04	0,5	+40	-	-
13	0,12	0,5	+18	-	6,2
14	0,3	1,0	+40	-	6,0
15	5,1	3,3	+2	-	6,6
16	1,3	8,5	+9	-	6,2
17	2,5	0,6	+3	-	7,4
18	0,2	0,4	+10	-	-
Propranololi	0,1	0,1	0	+5	-
Metoprololi	0,2	4,7	0	-5	-
Esim. 23	0,5	0,6	+28	-33	-

Kokeet osoittavat, että kokeillut yhdisteet ovat vaikuttavia β -reseptoriantagonisteja, joilla on mahdollisesti sisäsyntyistä β -mimeettistä aktiviteettia. Yhdisteet alentavat myös verenpainetta valveilla olevilla koirilla olennaisesti enemmän kuin propranololi ja metoprololi. Uusien yhdisteiden selvä hypotensiivinen vaikutus valveilla oleviin koi-riin johtuu verisuonia laajentavasta vaikutuksesta yhdessä sydämen β -reseptorisalpaavan vaikutuksen kanssa.

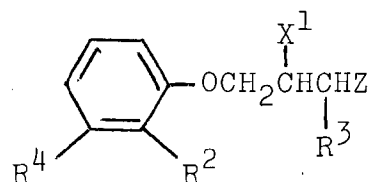
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien kaavan

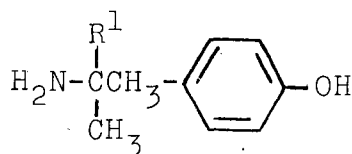


mukaisten amiinien valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 on vety tai metyyli, R^2 on vety, metyyli, etyyli, allyyli, syaani, metoksi tai propargyylioksi, R^3 on vety, metyyli tai etyyli, ja R^4 on vety tai metyyli, sillä edellytyksellä, etteivät R^2 ja R^4 ole molemmat vetyjä, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II

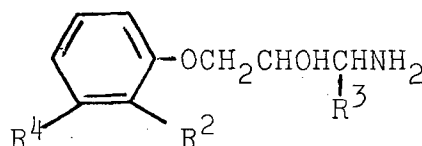


mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, X^1 on hydroksiryhmä, ja Z on reaktiivinen esteröity hydroksiryhmä, tai X^1 ja Z muodostavat yhdessä epoksiryhmän, saatetaan reagoimaan kaavan

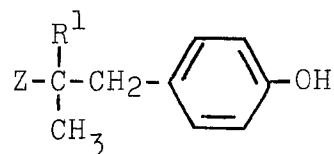


mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin yllä, tai

b) kaavan III



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan kaavan

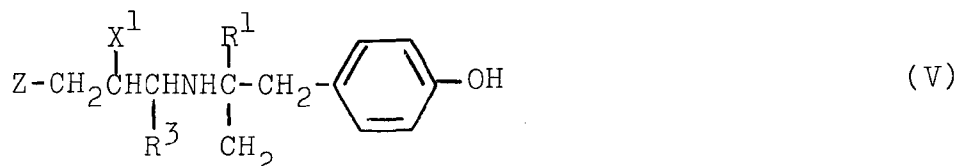


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, tai

c) kaavan IV



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan kaavan V

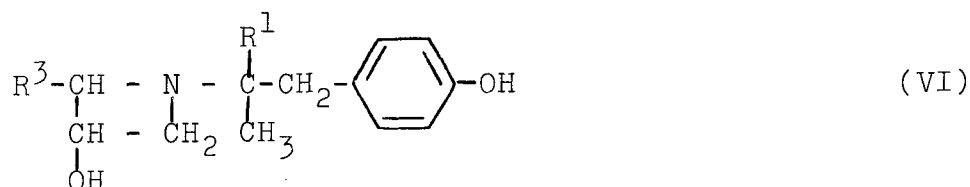


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Z, X^1 , R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, tai

d) kaavan IV



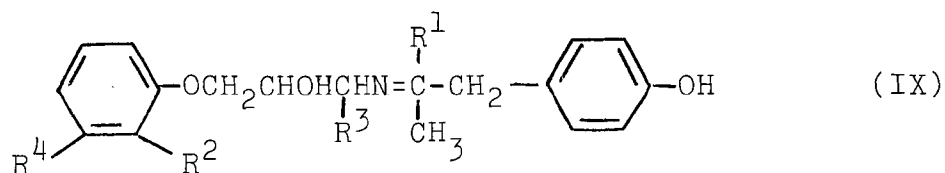
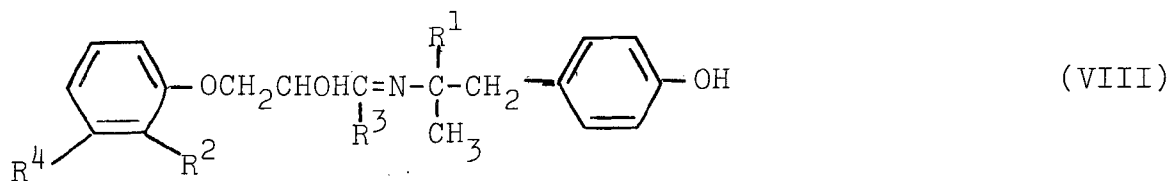
mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan kaavan VI



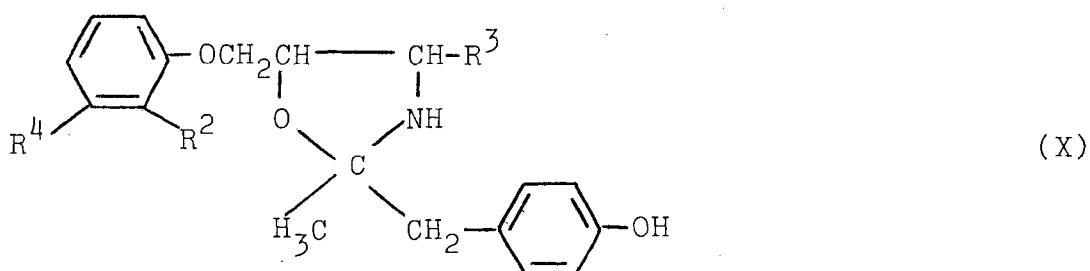
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, tai

e) sellaisesta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja jossa aminoryhmän tyypiatomiin ja/tai hydroksiryhmiin on liittynyt lohkaistavissa oleva ryhmä, tämä ryhmä lohkaistaan, tai

f) pelkistetään kaavan VIII tai IX

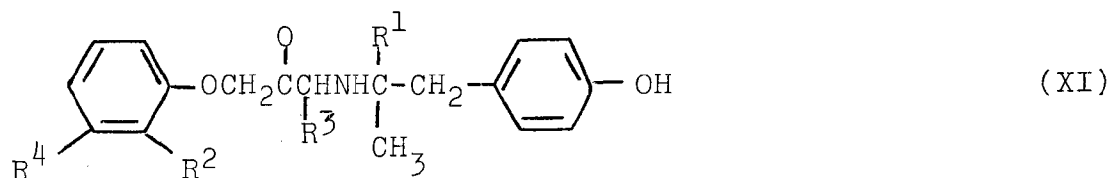


mukainen Schiff'in emäs tai kaavan X



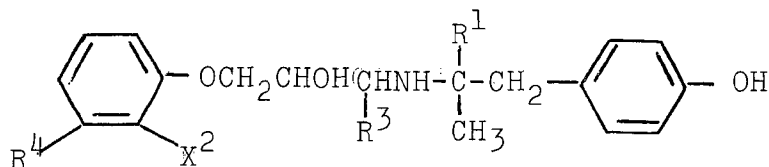
mukainen kaavaa IX vastaava syklinen tautomeeri, joissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, paitsi että R^1 ei ole metyyli, ja jolloin kaavojen IX ja X mukaiset yhdisteet saattavat myös esiintyä samanaikaisesti, tai

g) kaavan XI



mukaisessa yhdisteessä, jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, oksoryhmä pelkistetään hydroksiryhmäksi, tai

h) sellaisessa kaavan XII



mukaisessa yhdisteessä, jossa R^1 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin yllä, ja X^2 on tähte, joka voidaan muuttaa R^2 :ksi, joka merkitsee samaa kuin yllä, X^2 muutetaan R^2 :ksi, minkä jälkeen, haluttaessa

saadut isomeeriseokset erotetaan puhtaiksi isomeereiksi ja/tai saadut rasemaatit jaetaan optisiksi antipodeikseen ja/tai saadut vapaat emäkset muutetaan terapeuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi tai saadut suolat muutetaan vastaaviksi vapaiksi emäksiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-2-(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyli-amino7-1-o-propargylioksifenoksiopropanoli-2:ta tai sen terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

L 10

Hak. n:o 752312

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike P 2 042 344 (A61K 27/00), 4061 M (A61K)

Ruotsi - Sverige K 329 174 (C07C 93/06)

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

20.5.-83

Eira Peltomäki

Allekirjoitus