

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 924934 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924934**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D237/30

C07D237/32

C07D401/12

C07D453/02

C07D471/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.10.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.05.1993**

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

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

31.10.1991 DE 4135910

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •ASTA Medica Aktiensellschaft, Weismüllerstrasse 45, 6000 Frankfurt am Main 1, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Scheffler, Gerhard, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Fleischhauer, Ilona, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Kutscher, Bernhard, Maintal, SAKSA, (DE)

4 •Engel, Jürgen, Alzenau, SAKSA, (DE)

5 •Szelenyi, Stefan, BRD, SAKSA, (DE)

6 •Werner, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uudet ftalatiisiinit, jotka sisältävät 1-asemassa eetteri- tai tioeetteriryhmittymän ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Nya ftalaziner som innehåller en eter- eller tioetergruppering i 1-ställning och förfarande för deras framställning

Uudet ftaaliatsiinit, jotka sisältävät 1-asemassa eetteri- tai tioeetteriryhmittymän, ja menetelmä niiden valmistamiseksi

5 Teoksessa J. Prakt. Chemie 2, 51 (1895) s. 148 ja 149, kuvataan yhdisteiden 1-metoksiftaaliatsiini samoin kuin 1-etoksiftaaliatsiinin valmistus 1-klooriftaaliatsiinista ja natriummetylaatista tai natriumetylaatista. US-patenttijulkaisussa 2 484 029 mainitaan 1-fenoksiftaaliatsiini lähtöaineena 1-hydratsinofthaaliatsiinin valmistuksessa.

Kummassakaan näistä julkaisuista ei mainita tai selvitetä näille yhdisteille farmakologisia vaikutuksia.

15 Keksintö koskee patenttivaatimuksissa määritellyjä seikkoja.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat farmakologisia vaikuttavia. Erityisesti keksinnön mukaisilla yhdisteillä on selvä ja voimakas analgeettinen (esimerkiksi perifeerinen analgeettinen, keskusanalgeettinen), tulehduksenvastainen, kouristuksenvastainen ja antipyreettinen vaikutus.

20 Keksinnön kohteena on siis aikaansaada yhdisteitä, joilla on suotuisia farmakologisia ominaisuuksia, ja jotka ovat käyttökelpoisia esimerkiksi analgeettisesti ja tulehduksenvastaisesti vaikuttavina lääkkeinä.

25 Seuraavat selvitykset ovat tärkeitä esimerkinomaisia ehdotuksia:

Kaavassa 1 esiintyvät alkyyliryhmä/alkyyliryhmät, alkoksiryhmät, alkanoyyliaminoryhmät tai alkanoyyliryhmät voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita. Sama pätee myös alkyyli- ja alkoksiryhmille, mikäli nämä ovat muiden koottujen ryhmien osasia (esimerkiksi monoalkyyli-, dialkyyli- tai trialkyyliaminoryhmän, alkanoyyliaminoryhmän tai karbalkoksiryhmän muodossa). Alkyyli- ja alkoksiryhmät sellaisinaan tai muiden koottujen ryhmien osina koostuvat erityisesti 1 - 4 C-atomista, erikoisesti 1 tai 2 C-ato-

mista. Alkanoyyliryhmät tai alkanoyyliaminoryhmät koostuvat erityisesti 2 - 4, erikoisesti 2 - 3 C-atomista. Alkyyli-pyridyyli tarkoittaa pyridyyli-ryhmää, jossa on 1, 2 tai myös 3 C₁₋₆-alkyyli-ryhmää, erikoisesti metyyli-ryhmä.

5 Alkyyli-ryhmät ovat erikoisesti pyridyyli-ryhmän 2-, 3-, 4- ja/tai 6-asemassa.

Itse pyridyyli-ryhmä on liittynyt C₁₋₆-alkyyli-ryhmään erikoisesti 2-, 4- ja/tai 6-aseman kautta. Tämä pätee myös vastaavasti, kun symboli R merkitsee pyridyyli-ryhmää. C₁₋₆-alkyyli-ryhmän kohdalla, joka on substituoitu pyridyyli- tai alkyyli-pyridyyllillä, on erikoisesti kyseessä pyridyyli-metyyli-ryhmä, ts. metyyli-ryhmä, jossa on erikoisesti pyridyyli-(2)-, pyridyyli-(4)- tai pyridyyli-(6)-ryhmä, jolloin pyridiinirengas voi mahdollisesti lisäksi sisältää

10 myös 1, 2 tai 3 C₁₋₆-alkyyli-ryhmää, erikoisesti metyyli-ryhmiä.

15

Kinuklidiinirenkaana tulee kyseeseen erikoisesti kinuklidyli-(3)-ryhmä.

X on erikoisesti happi. Erityisen tehokkaita ovat sellaisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa X on happi ja

20 R fenyyli tai fenyyli, joka sisältää aminoryhmän tai C₂₋₄-alkanoyyliaminoryhmän, erikoisesti 4-asemassa.

Kulloinkin menetelmän olosuhteiden ja lähtöaineiden mukaan saadaan kaavan I mukaisia lopputuotteita vapaassa muodossa tai happojensa muodossa. Lopputuotteiden suolat (mikäli nämä sisältävät emäksisen typpitomin) voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla jälleen emäksiksi esimerkiksi alkalilla tai ioninvaihtimilla. Viimeksi mainituista voidaan saada reaktiolla orgaanisten happojen kanssa suoloja, erityisesti sellaisten happojen kanssa, jotka soveltuvat terapeuttisesti käyttöelpoisten suolojen muodostukseen.

25

30

Menetelmä kaavan II ja III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi suoritetaan liuottimessa tai dispergoimis- aineessa lämpötiloissa välillä 20 ja 200 °C, erikoisesti

35

30 ja 150 °C, erityisesti 40 ja 80 °C. Liuottimina tai dispergoimisaineina tulevat kyseeseen esimerkiksi: alemmat alifaattiset alkoholit (1 - 6 C-atomia, kuten propanoli, isopropanoli, butanoli), alemmat alifaattiset eetterit (dietyylieetteri, di-isopropyleetteri), aromaattiset hiilivedyt (bentseeni, tolueeni, ksyleeni), sykliset eetterit (dioksaani, tetrahydrofuraani), alempien alifaattisten karboksyylihappojen esterit alempien alifaattisten alkoholi-
 5 lien kanssa, alifaattisten C₁₋₄-karboksyylihappojen amidit ja N-alkyyli-substituoidut amidit (dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi), C₁₋₆-dialkyyli-sulfonit (dimetyylisulfok-
 10 sidi) samoin kuin muut aproottiset aineet kuten N-metyyli-pyrrolidoni, tetrametyyliurea, heksametyylifosforihappotriamid, asetonitriili. Edellä mainittujen liuotinten yksittäiset alkyyli-ryhmät sisältävät esimerkiksi 1 - 6, erityisesti 1 - 4 hiiliatomia. Menetelmä suoritetaan tarkoituksenmukaisesti kondensointiaineiden läsnä ollessa. Tällaisina kondensointiaineina tulevat kyseeseen esimerkiksi epäorgaaniset kondensointiaineet kuten alkali- tai maa-
 20 alkali-hydroksidit, alkali-hydridit, alkali-amidit, alkali- tai maa-alkalikaarbonaatit tai orgaaniset emäkset kuten pyridiini, tertiääriset amiinit, piperidiini, alkali-alkoholaatit, alkali-asetaatit tai myös trietyylifosfaatti. Alkalimetallien kohdalla ovat kyseessä erityisesti natrium tai kalium. Voidaan myös toimia faasinsiirto-olosuhteissa (ts. lisäten yhtä tai useaa pitkäketjuista amiinia kuten bentsyyli-tributyyliaammoniumhalogeenidia, tetrabutyyliammoniumhalogeenidia tai bentsyyli-trifenyyli-fosfoniumklori-
 25 dia.

30 Yleisesti ottaen valmistetaan hydroksi- tai merkaptoryhmän sisältävästä lähtöainekomponentista ensin yhtä edellä mainituista alkaliyhdisteistä käyttäen vastaava suola, ja tämä saatetaan tämän jälkeen reagoimaan kaavan II mukaisen toisen reaktiokomponentin kanssa.

Mikäli Y kaavassa III on C_{1-6} -alkyyლისulfonyylioksiryhmä, on kyseessä erikoisesti sellainen, jossa on alkyyliosassa 1 - 4 C-atomia (esimerkiksi metyyლისulfonyylioksiryhmä). Jos Y kaavassa III on aryyლისulfonyylioksiryhmä, on tällöin kyseessä aryyლისryhmä, erikoisesti fenyyli- tai naftyyლისryhmä, jolloin nämä voivat mahdollisesti olla substituoituja C_{1-4} -alkyyლისryhmillä (erityisesti metyyლისryhmillä) (esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksiryhmä).

Kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistus, jossa Z = SH: Tällaiset yhdisteet voidaan saada esimerkiksi kaavan II mukaisista yhdisteistä, jossa Z on halogeeniatomi (fluori, kloori, bromi, jodi), reaktiolla natrium- tai kaliummerkaptidin kanssa alkoholeissa (metanoli, etanoli, propyleeniglykoli) lämpötiloissa välillä 20 ja 150 °C tai myös vesipitoisessa väliaineessa 100 - 150 °C:ssa, tai reaktiolla tioureaan kanssa alhaisissa alkoholeissa (etanoli, isopropanoli) lämpötiloissa välillä 20 ja 100 °C ja tämän jälkeen alkalisella hajotuksella (esimerkiksi natriumkarbonaatin vesiliuoksella höyryhauteella).

Eräs toinen mahdollisuus on kuumentaa fosforipentasulfidin kanssa kaavan II mukaisia yhdisteitä, jossa Z on hydroksiryhmä, lämpötiloihin välillä 50 ja 200 °C, esimerkiksi 60 - 160 °C. Nämä reaktiot voivat tapahtua analogisesti menetelmien kanssa, jotka on esitetty esimerkiksi teoksessa: Erwin Klingenberg, Pyridine and its Derivatives, osa IV (1964), s. 348 - 351; tai DE-hakemusjulkaisussa 2 230 392, s. 9.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet, jossa Y on hydroksiryhmä, voidaan saada sellaisista kaavan III mukaisista yhdisteistä, jossa R on halogeeni, alkalisella hydrolyysillä sinänsä tunnetulla tavalla, kuten kuvataan esimerkiksi teoksissa: C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, 1978, s. 200; tai Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, nide VI/1a, osa 1, s. 180 - 191.

Kaavan III mukaisista yhdisteistä, jossa Y on hydroksiryhmä, voidaan saada sellaisia kaavan III mukaisia lähtöaineita, jossa Y on halogeeniatomi ja esimerkiksi reaktiolla tionyylihalogenidien (kloridien, bromidien, jodidien) tai sulfonihappokloridien kanssa halogeenihiilivedyissä (kloroformi) tai aromaattisissa hiilivedyissä (bentseeni) tai pyridiinissä lämpötiloissa välillä 20 ja 150 °C (erikoisesti käytetyn liuottimen kiehumispisteessä). Kaavan III mukaiset lähtöaineet, jossa Y on alkyylisulfonyylioksiryhmä tai aryylisulfonyylioksiryhmä, voidaan saada esimerkiksi vastaavista hydroksiyhdisteistä (Y = OH) reaktiolla C₁₋₆-alkyylisulfonihappokloridien tai vastaavien aryylisulfonihappokloridien kanssa tähän tarkoitukseen tavallisten inerttien liuotinten kanssa (bentseeni, tolueni, ksyleeni, kloroformi, metyleenikloridi, dioksaani) lämpötiloissa välillä 20 - 150 °C. Tällöin toimitaan tarkoituksenmukaisesti happoa sitovan aineen läsnä ollessa (esimerkiksi tertiäärisen aminon kuten trietyyliamiini).

Kaavan III mukaisista halogenideista (Y = Halogeeni) voidaan saada esimerkiksi reaktiolla alkalisulfidien kanssa kaavan III mukaisia lähtöaineita, jossa Y on merkaptoryhmä. Nämä reaktiot voidaan suorittaa analogisesti menetelmille, jotka kuvataan teoksessa: C. Ferri, Reaktioiden der organischen Synthese 1978, s. 205 - 209; tai analogisesti menetelmille, jotka kuvataan DE-hakemusjulkaisussa 2 230 392, esimerkiksi sivulla 9.

Alkylointi ja asylointi

Tällöin on kyseessä aminoryhmien asylointi tai alkylointi (esimerkiksi kun ryhmät R₁, R₂ ja/tai R₃ ovat amino-, tai monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmiä). Alkylointi tapahtuu esimerkiksi reaktiolla kaavojen R'Hal, ArSO₂OR' ja SO₂(OR')₂ mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin Hal on halogeeniatomi (erityisesti kloori, bromi tai jodi) ja Ar on aromaattinen ryhmä (esimerkiksi mahdollisesti

yhdellä tai usealla alemmalla alkyyliryhmällä substituoi-
 tu fenyyli- tai naftyyli-ryhmä) ja R' on C₁₋₆-alkyyliryhmä.
 Esimerkkejä ovat p-tolueenisulfonihappo-C₁₋₆-alkyyliesterit,
 C₁₋₆-dialkyyli-sulfaattit, C₁₋₆-alkyylihalogenidit. Alkylointi-
 ja asylointireaktio suoritetaan mahdollisesti lisäämällä
 5 tavallisia happoa sitovia aineita kuten alkalihydrokside-
 ja, alkalikarbonaatteja, alkalivetykarbonaatteja, maa-alka-
 likarbonaatteja, alkaliasetaatteja, tertiäarisia amiine-
 ja (esimerkiksi trialkyyliamiinia kuten trietyyliamiinia),
 10 pyridiini tai myös alkalihydridejä lämpötiloissa välillä 0
 ja 200 °C, erikoisesti 40 ja 140 °C inerteissä liuottimis-
 sa tai suspensioaineissa. Liuottimena tai dispergoimisai-
 neena tulevat kyseeseen esimerkiksi: aromaattiset hiilive-
 dyt kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni; ali-
 15 faattiset ketonit kuten esimerkiksi asetoni, metyylietyy-
 liketoni; halogenoidut hiilivedyt kuten esimerkiksi kloro-
 formi, hiilitetrakloridi, klooribentseeni, metyleeniklori-
 di; alifaattiset eetterit kuten esimerkiksi butyylieette-
 ri; sykliset eetterit kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani,
 20 dioksaani; sulfoksidit kuten esimerkiksi dimetyylisulfok-
 sidi; tertiäariset happoamidit kuten esimerkiksi dimetyy-
 liformamidi, N-metyylipyrrolidoni, heksametyylifosforihap-
 potriamidi; alifaattiset alkoholit kuten metanoli, etano-
 li, isopropanoli, amyylialkoholi, tert-butanoli, sykloali-
 25 faattiset hiilivedyt kuten sykloheksaani ja vastaava. Voi-
 daan myös käyttää mainittujen liuotinten vesipohjaisia
 seoksia. Yleisesti toimitaan käytettyjen liuotinten ja
 dospergoimisaineiden refluksointilämpötilassa. Yleisesti
 käytetään alkylointireaktiokomponenttien ylimäärää. Al-
 30 kylointi voidaan myös suorittaa tetra-alkyyliammonium-
 suolojen läsnä ollessa (erityisesti halogeenidien) yhdis-
 telmänä alkalihydroksidien kanssa lämpötiloissa välillä
 0 - 100 °C, erikoisesti 20 - 80 °C, aproottisessa liuot-
 timessa tai myös kloroformissa tai metyleenikloridissa.
 35 Aproottisina liuottimina tulevat kyseeseen erityisesti:

tertiaariset amidit (dimetyyliformamidi, N-metyylypyrrolidoni, heksametyylifosforihappotriamidi), dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, dimetoksietaani, asetoni, tetrahydrofuraani.

- 5 Asyloitaessa esimerkiksi kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, jotka sisältävät aminoryhmiä tai NH-ryhmiä, liitetään C_{2-6} -alkanoyyliryhmä.

10 Tällöin toimitaan sinänsä tunnetulla tavalla erikoisesti käyttäen karb- C_{1-6} -alkoksihalogenideja (tai vastaavia anhydridejä) tai käyttäen C_{2-6} -alkanoyylihalogenideja (tai vastaavia anhydridejä). Reaktiolämpötilat ovat erikoisesti välillä 30 ja 120 °C.

15 Mahdollisesti voidaan alkyloinnissa ja asyloinnissa menetellä myös niin, että alkyloitavasta tai asyloitavasta yhdisteestä valmistetaan ensin alkaliyhdiste (esimerkiksi natrium-, kalium- tai myös litiumsuola), jolloin se saate-
taan reagoimaan inertissä liuottimessa kuten dioksaani, dimetyyliformamidi, bentseeni tai tolueeni alkalimetallin, alkalihydridin tai alkaliamidien (erityisesti natriumin
20 tai natriumyhdisteiden) tai butyyllilitiumin kanssa lämpötiloissa välillä 0 ja 150 °C, ja sitten lisätään alkyloiva tai asyloiva reagenssi.

25 Esitettyjen alkylointi- ja asylointireagenssien sijasta voidaan käyttää myös muita kemian alalla tavallisia kemiallisesti samanarvoisia aineita (katso esimerkiksi käsikirjaa: L.F. ja Mary Fiser; "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. 1, s. 1 303 - 4 ja vol. 2, s. 471.

30 Mikäli kaavan I mukaisissa yhdisteissä R sisältää esimerkiksi karb- C_{1-6} -alkoksiryhmän tai C_{2-6} -alkanoyyliryhmän, nämä ryhmät voidaan lohkaista solvolyyttisesti. Lohkaisu tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi saippuoimalla hapoilla, (mineraalihapoilla kuten suolahappo, rikkihappo, erityisesti konsentroidut halogeenivetyhapot kuten HBr/jääetikka) tai emäksisten aineiden avulla
35

(kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, vesipitoiset alkali-
liuokset, alkoholiset alkaliliuokset, vesipitoinen NH_3)
lämpötiloissa välillä 10 ja 150 °C, erityisesti 20 -
100 °C.

5 Ne kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät
asymmetrisiä hiiliatomeja ja ovat tavallisesti rasemaat-
teina, voidaan jakaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimer-
kiksi optisesti aktiivisen hapon avulla optisesti aktiivi-
siksi isomeereiksi. Mutta on myös mahdollista käyttää
10 alusta pitäen optisesti aktiivista lähtöainetta, jolloin
tällöin lopputuotteena saadaan vastaava optisesti aktiivi-
nen tai diastereomeerinen muoto.

Tämä keksintö käsittää myös D- ja L-muodot, samoin
kuin myös DL-seokset siinä tapauksessa, että kaavan I mu-
15 kaisessa yhdisteessä on asymmetrinen C-atomi, ja kahden
tai useamman asymmetrisen C-atomin tapauksessa myös vas-
taavat diastereomeeriset muodot.

Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat farmaseut-
tisten koostumusten valmistukseen. Farmaseuttiset koostu-
20 mukset tai lääkkeet voivat sisältää yhtä tai useaa keksin-
nön mukaista yhdistettä. Farmaseuttisten valmisteiden val-
mistukseen voidaan käyttää tavallisia farmaseuttisia kan-
taja- ja apuaineita. Lääkkeitä voidaan käyttää esimerkiksi
enteraalisesti, parenteraalisesti (esimerkiksi laskimon-
25 sisäisesti, lihaksensisäisesti, ihonalaisesti) tai oraali-
sesti. Anto voi tapahtua esimerkiksi tablettien, kapseli-
en, pillerien, rakeiden, puiikkiloiden tai laastarien muo-
dossa. Nestevalmisteina tulevat kyseeseen esimerkiksi:
öljy- tai vesiliuokset tai -suspensiot (esimerkiksi seesa-
30 mi- tai oliiviöljyssä), emulsiot, injisoitavat vesi- tai
öljyliuokset tai -suspensiot. Lisäksi voidaan valmistaa
esimerkiksi kuivia ampulleja, jotka sisältävät vaikuttava-
na aineen keksinnön kaavan I mukaista yhdistettä, jolloin
kuivan ampullin sisältö liuotetaan ennen käyttöä esimer-

kiksi veteen, fysiologiseen keittosuolaliuokseen ja dime-tyylisulfoksidiin.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on esimerkiksi etikkahappovääntelehtimistestissä, Randall-Selitto-kipu-
 5 testissä samoin kuin hiivakuumetestissä hyvä analgeettinen, tulehduksenvastainen ja antipyreettinen vaikutus. Esimerkiksi etikkahappovääntelehtimistestissä annoksella 5,6 mg/kg kehonpainoa hiirtä saadaan 50 % vääntelehtimisoireen (eläinten tunnusomainen venyttely kipureaktiona)
 10 esto.

Alhaisin, jo vaikuttava annos etikkahappovääntelehtimistestissä on esimerkiksi 3 mg/kg oraalisesti.

Yleisenä annosalueena vaikutusta varten (edellä olevan tyyppisessä eläinkokeessa) tulee kyseeseen esimerkiksi:
 15

- 5 - 30 mg/kg oraalisesti tai
- 3 - 20 mg/kg ilaskimonsisäisesti.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutussuunta on verrattavissa tunnetun lääkeaine parasetamolin, tai asetyylisalisyylihapon vaikutukseen, mutta lisäksi ovat kuitenkin erityisesti seuraavat erot: voimakkaampi ja pitempikestoinen vaikutus, ruoansulatuskanavan sivuvaikutusten puuttuminen. Indikaatioina keksinnön mukaisilla yhdisteillä
 20 lä voivat tulla kyseeseen: kipu, kuume, epilepsia.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleensä välillä 25 - 500, erikoisesti 100 - 250 mg keksinnön mukaista aktiivista komponenttia/komponentteja.
 25

Anto voi tapahtua esimerkiksi tablettien, kapselien, pillereiden, rakeiden, puikkiloiden, salvojen, geelien, voiteiden, puuuterin, tomujauheen, aerosolien muodossa
 30 tai nestemäisessä muodossa. Nestemäisinä käyttömuotoina tulevat kyseeseen esimerkiksi: öljy- tai alkoholi- tai vesiliuokset, samoin kuin suspensiot ja emulsiot. Edullisia käyttömuotoja ovat tabletit, jotka sisältävät aktii-

vista ainetta välillä 100 ja 250 mg, tai liuokset, jotka sisältävät aktiivista ainetta välillä 1 - 10 paino-%.

Keksinnön mukaisten aktiivisten komponenttien yksittäisannos voi olla esimerkiksi

5 a) oraalisisissä lääkemuo-doissa välillä 50 ja 400 mg, erikoisesti 100 - 250 mg,

 b) parenteraalisissa lääkemuo-doissa (esimerkiksi laskimonsisäinen, lihaksensisäinen) välillä 25 ja 250 mg, erikoisesti 50 - 125 mg,

10 c) inhaloitavissa lääkemuo-doissa (liuokset tai aerosolit) välillä 1 ja 10 % erikoisesti 2 - 5 %,

 d) rektaaliseen tai vaginaaliseen antoon tarkoitetuissa lääkemuo-doissa välillä 50 ja 500 mg, erikoisesti 125 - 500 mg,

15 e) lääkemuo-doissa paikalliseen antoon iholle tai limakalvolle (esimerkiksi liuosten, voiteiden, emulsioiden, salvojen ja vastaavien muodossa) välillä 1 ja 10 %, erikoisesti 2 - 5 %,

20 (Annokset ovat kulloinkin vapaan emäksen perusteella).

 Voidaan esimerkiksi käyttää kolmesti päivässä 1 - 2 tablettia, joka sisältää 50 - 250 mg vaikuttavaa ainetta tai esimerkiksi laskimonsisäisellä injeksiolla 1 - 2 kertaa päivässä ampullin, joka sisältää 3 - 5 ml, jossa on 25 - 250 mg vaikuttavaa ainetta. Oraalisesti annettaessa pienin päiväannos on esimerkiksi 150 mg; suurin päiväannos oraalisesti annettaessa ei saa ylittää 1 500 mg:aa.

30 Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuutti toksisuus hiirellä (ilmaistaan LD 50 mg/kg-menetelmällä, jonka ovat kuvanneet: Miller ja Tainter; Proc. Soc. Exper. Bio. a. Med. 57 (1944) 261) on esimerkiksi oraalisesti annettaessa yli 600 mg/kg per os.

 Lääkkeitä voidaan käyttää ihmislääketieteessä, eläinlääketieteessä samoin kuin maataloudessa yksinään tai

seoksena muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden kanssa.

Seuraavat esimerkit selittävät keksintöä.

Esimerkit

5 Yleinen ohje taulukon 1 mukaisten esimerkkien 1 - 15 valmistamiseksi:

0,30 mol kaavan III mukaista yhdistettä liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliasetamidia (lyhennetään DMA), ja lisätään tipoittain jäähdyttäen (jäävesi) suspensioon, jossa on 0,33 mol natriumhydridiä 70 ml:ssa DMA:ta. Laitteisto huuhdellaan edeltä käsin argonilla. Eksotermisen reaktion päättymisen jälkeen (1,5 - 2 tuntia) tähän lisätään 2 tunnin aikana 20 - 40 °C:ssa tipoittain liuos, jossa on 0,30 mol 1-kloorifthaaliatsiinia (95-%) 230 ml:ssa DMA:ta. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitetaan vielä noin 5 tuntia haudelämpötilassa 40 - 80 °C.

Reaktion päättymisen jälkeen reaktioseokseen lisätään tipoittain jäällä jäähdyttäen noin 50 ml vettä, ja tämän jälkeen konsentroidaan pyöröhaihduttimella vesisuihkun tyhjöllä huoneenlämpötilassa tilavuuteen noin 150 ml. Näin konsentroitunut reaktioseos kaadetaan sitten voimakkaasti sekoittaen 1 l:aan jäävettä. Saostunut reaktiotuote suodatetaan imupullolla, ja pestään vedellä, mahdollisesti tämän jälkeen petrolieetterillä. Mahdollisesti näin saatu raakatuote uudelleenkiteytetään tavallisella tavalla lisäämällä aktiivihiiltä ja/tai piimaata.

Valmistetut yhdisteet esitetään taulukossa 1. Esimerkkien 1 - 14 yhdisteissä X on kulloinkin happi. Esimerkissä 15 X on rikki.

Taulukko 1

Esimerkit 1 - 15

Esimerkki nro	R	Sulamis- piste	Uudelleen- kiteytys	Saanto
1	C_6H_5-	105 - 106 °C	2-propanolista	
2	$4-CH_3O-C_6H_4-$	149 - 151 °C	etanolista	
3	$4-NH_2-C_6H_4$	195 - 196 °C	etanolista	

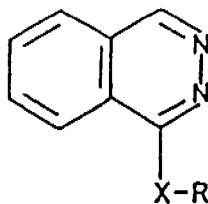
Taulukko 1

Esimerkit 1 - 15

	Esimerkki nro	R	Sulamis- piste	Uudelleen- kiteytyä	Saanto
5	4	4-CH ₃ -CO-NH-C ₆ H ₄	213 °C	etanolista	
	5	3-CH ₃ -CO-NH-C ₆ H ₄	232 - 234 °C	etanolista	
	6	C ₂ H ₅ -	57 °C	petrolieetteristä	
	7	2,3,4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₂	183 °C	etanolista	
	8	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	rusketa neste	puhdistus pylväs- kromatografialla	
10	9	4-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄	168 - 169 °C	metanolista	
	10	4-(NH ₂ -CH ₂ -CO-NH)- C ₆ H ₄	> 248 °C (hajosa) Hydrokloridi	suolanmuodostus MeOH:ssa HCl/2- propanolilla	
	11	2-pyridyyli-CH ₂ - (2-pikolyyli-)	99 - 102 °C (emäs) 114 - 115 °C (maleaatti)	DMA/vesi ¹⁾ maleaatin suolan muodostus asetonissa maleiinihappo/aseto- nilla	
20	12	4-pyridyyli-CH ₂ - (4-pikolyyli-)	134 - 135 °C	DMA/vesi ¹⁾	
	13	1-atsabisyklo-2,2, 2-oktan-3-yyli- (3-kinuklidyyli)	230 - 231 °C hydrokloridi	suolanmuodostus 2-propanolissa HCl/2-propanolilla	
	14	4-F-C ₆ H ₄	141 - 144 °C	2-propanoli	
25	15	C ₆ H ₅ (X - S)	129 - 132 °C	DMA/vesi ¹⁾	
	1) saostettu lisäämällä reaktioliuokseen vettä				

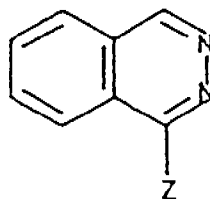
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökel-
poisten 1-aryylioksiftaaliatsiini johdannaisten valmista-
miseksi, joilla on yleinen kaava (I)



(I)

jossa X on happi ja ryhmä R on kinuklidyyli-ryhmä, fenyy-
liryhmä, pyridyyli-ryhmä, ryhmällä R_1 , R_2 ja/tai R_3 substi-
tuoitu fenyyli- tai pyridyyli-ryhmä, pyridyyllillä tai al-
kyylipyridyyllillä substituoitu C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai fe-
nyyllillä substituoitu C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, jolloin kukin
fenyyli-ryhmä voi olla myös substituoitu ryhmällä R_1 , R_2
ja/tai R_3 , ja ryhmät R_1 , R_2 ja R_3 ovat samat tai erilai-
sia, ja ovat vety, halogeeni, trihalogeenimetyyli, C_{1-6} -
alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, karboksi, karb- C_{1-6} -alkoksi, amino,
 C_{1-6} -alkyyliamino, C_{1-6} -dialkyyliamino, C_{1-6} -trialkyyliami-
no, C_{2-6} -alkanoyyliamino tai C_{2-6} -alkanoyyliamino, joka
sisältää alkyyliosassa vielä aminoryhmän, ja niiden fy-
siologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmis-
tamiseksi, 1-fenoksiftaaliatsiinia lukuunottamatta,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on yleinen
kaava (II)



(II)

saatetaan liuottimessa tai dispergoimisaineessa, mahdollisesti kondensointiaineen läsnä ollessa, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (III)

5

R-Y

(III)

jolloin R merkitsee samaa kuin edellä ja Z on halogeeniatomi, mikäli Y on hydroksiryhmä, C₁₋₆-alkyyli-sulfonyyli-oksiryhmä tai aryyli-sulfonyylioksiryhmä, tai Z on hydrok-

10

siryhmä, mikäli Y on halogeeni, ja

saadut yhdisteet mahdollisesti alkyloidaan tai asyloidaan ja/tai

muutetaan happosuoloiksi.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä suoritetaan lämpötilassa 20 - 200 °C.

20

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimena tai dispergoimisaineena käytetään alempaa alifaattista alkoholia tai eetteriä, aromaattista hiilivetyä, syklistä eetteriä, alifaattista karboksyylihapoesteriä, amidia tai muuta aproottista ainetta.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4925843

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 51 (1957), 17927i,
— 11 —, vol. 58 (1963), 3425d,
— 11 —, vol. 84 (1976), 58116t,
— 11 —, vol. 88 (1978), 136646g,
— 11 —, vol. 108 (1988), 186590u ja
Castle, R.D.; *Condensed Pyridazines Including
Cinnolines and Phthalazines*, John Wiley & Sons,
New York, 1973, s. 549

TUK

Allekirjoitus