

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812853 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 812853

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.09.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.09.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.03.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

15.09.1980 US 186,945 07.08.1981 US 290,114

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Warner-Lambert Company**, Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Butler, Donald E.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

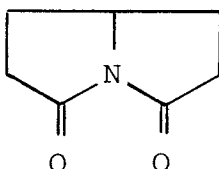
Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

**Dihydro-1H-pyrroliitsiini-3,5(2H,6H)- dionin käyttö tajuntakykyä aktivoivana aineena ja menetelmä sen valmisvalmistamiseksi.
Användning av dihydro-1H-pyrrolizin-3, 5(2H,6H)-dion såsom fattningsförmågan aktiverande ämne samt förfarandeför dess
framställning.**

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin käyttö
tajuntakykyä aktivoivana aineena ja menetelmä sen
valmistamiseksi - Användning av dihydro-1H-pyrrolizin-
3,5(2H,6H)-dion såsom fettningens förmågan aktiverande
5 ämne samt förfarande för dess framställning

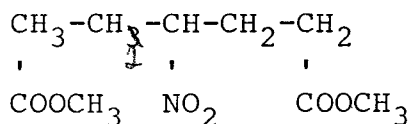
Keksintö koskee dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dio-
nin, josta käytetään myös nimitystä 3,5-dioksopyrrolitsidii-
ni tai 1-atsabisyklo(3,3,0)oktaani-2,8-dioni, jonka kaava
on



I

10 käyttöä tajunta- ja havaintokykyä aktivoivana aineena (cog-
nition activator). Se on erityisesti käyttökelpoinen van-
huudenheikkoutta kärsivien potilaiden hoitoon sekä muistin
ja indusoidun muistinmenetyksen hoitoon. Keksintö koskee
myös farmaseuttisesti hyväksyttävien koostumusten käyttöä
15 tajunta- ja havaintokykyä aktivoivana aineena, sekä maini-
tun yhdisteen solvaatteja ja hydraatteja.

Keksintö koskee myös menetelmää yhdisteen valmistamiseksi
joka on muunnos julkaisussa N.J. Leonard, et.al., J.
Amer.Chem.Soc., 69, 690-692 (1947) selitetystä menetelmästä.
20 Keksinnön mukainen menetelmän yllämainitun yhdisteen valmis-
tamiseksi käsittää sen, että γ -nitrodimetyylipimelaatti,
jonka kaava on



II

hydrataan katalyyttisesti ja rengas suljetaan, sekä hydro-
lysoidaan saatu yhdiste pyrrolidin-2-oni-5-propaanihapoksi
25 joka rengassuljetaan etikkahappoanhydridissä kaavan I mukai-
seksi yhdisteeksi.

Lähtöaine, γ -nitrodimetyylipimelaatti, voidaan valmis-

taa siten kuin on selitetty US-patenttijulkaisussa 2,390,918.

4. Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni voi esiintyä vedettömässä muodossa sekä solvatoidussa, mukaanlukien hydratussa muodossa. Keksinön tarkoituksia varten ovat hydratut ja solvatoidut muodot farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien kanssa, ekvivalentteja yhdisteen vedettömien ja solvatoimattomien muotojen kanssa.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi ko. yhdisteistä, voivat inertit farmaseuttisesti hyväksyttävät kantaja-aineet olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteät koostumusmuodot ovat jauheita, tabletteja, dispergoitavia rakeita, kapseleita, tärkkelyskapseleita ja suppositorioita. Kiinteä kantaja-aine voi olla yksi tai useampi aine, joka voi toimia myös liuottimena, aromiaineena, solubilisoivana aineena, voiteluaineena, suspensioivana aineena, sideaineena tai tablettien hajottamisaineena; se voi olla myös kapseloiva aine. Jauheissa kantaja-aine on hienoksi jauhettu kiinteä aine, joka on sekoitettu hienoksi jauhetun aktiiviyhdisteen kanssa. Tabletissa aktiiviyhdiste on sekoitettu kantaja-aineen kanssa, jolla on riittävät sitomiskyvyt, sopivin määrin ja kompaktoidaan haluttuun muotoon ja kokoon. Jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5 tai 10:sta 70:iin aktiivianetta. Sopivia kiinteitä kantaja-aineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, liivate, tragantti, metyylliselluloosa, natriumkarboksimeyylliselluloosa, alhaal-la sulava vaha, kaakaovoi tai vastaava. Termi "koostumus" käsittää myös aktiiviyhdisteen valmisteen kantaja-aineena olevan kapselointiaineen kanssa, joka muodostaa kapselin, jossa aktiivikomponentti (kantaja-aineen kanssa tai ilman sitä) on siihen liittyvän kantaja-aineen ympäröimä. Vastavasti tarkoitetaan myös tähän käsitteeseen kuuluvan tärkkelyskapselit (cachets). Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää oraaliseen annostukseen sopivina kiinteinä annostusmuotoina.

Suppositorioiden valmistamiseksi sulatetaan ensin alhaalla sulava vaha, kuten rasvahappoglyseridien tai kaakao-

voin seos, minkä jälkeen aktiiviyhdiste dispergoidaan siihen homogeenisesti, esimerkiksi hämmentämällä. Sula homogeeninen

5 seos kaadetaan sitten sopivan kokoisiin muotteihin, annetaan jäähtyä jolloin seos jähmettyy.

Nestemäiset valmisteet ovat liuoksia, suspensioita ja emulsioita. Esimerkkinä voidaan mainita vesi tai vesi-propyleeniliuokset parenteraalista injektointia varten. Nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa myös liuoksena vesipitoisessa polyetyleeniglykoliliuoksessa. Oraaliseen käyttöön sopivat vesiliuokset voidaan valmistaa liuottamalla aktiivikomponentti veteen ja lisäämällä haluttaessa sopivia väriaineita, aromiaineita, stabilointi- ja paksunnosaineita. Oraaliseen käyttöön sopivat vesipitoiset suspensiot voidaan valmistaa dispergoimalla hienoksi jauhettu aktiivikomponentti veteen yhdessä viskoottisen aineen, kuten luonnollisten ja synteettisten kumi-

15 mien, hartsiain, metyyli-selluloosan, natriumkarboksime-tyyli-selluloosan ja muiden hyvin tunnettujen suspensioivien aineiden kanssa.

Keksinnön puitteisiin kuuluvat myös sellaiset kiinteät valmistemuodot, jotka juuri ennen käyttöä muutetaan nestemäiseksi valmisteiksi, joko oraalista tai parenteraalista annostusta varten. Tällaisia nestemäisiä muotoja ovat liuokset,

25 suspensiot ja emulsiot. Nämä erikoiset kiinteät valmistemuodot valmistetaan sopivimmin yksikköannosmuodossa ja käytetään sellaisina nestemäisen yksikköannosmuodon valmistamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää riittävästi kiinteää ainetta niin, että nestemäiseen muotoon muuttamisen jälkeen saadaan useita yksittäisiä nesteannoksia mittaamalla määrätty tilavuusmäärä nestemäistä valmistetta, esimerkiksi ruiskeella, teelusikalla tai jollakin volumetrisellä astialla.

30 Valmistettaessa tällä tavalla useita nesteannoksia on edullista pitää mainitun nesteannoksen käyttämätön osa alhaisessa lämpötilassa (kuten jääkaapissa) mahdollisen hajoamisen

35

hidastamiseksi. Nestemuotoon muutettavat kiinteät valmiste-
muodot voivat aktiiviaiheen ohella sisältää aromiaineita,
väriaineita, stabilointiaineita, puskureita, keinotekoisia
ja luonnollisia makeuttamisaineita, dispergointiaineita,
5 paksunnosaineita, solubilisointiaineita, ja vastaavia. Nes-
temuodon valmistamiseksi käytetty neste voi olla vesi, iso-
toninen vesi, etanoli, glyseriini, propyleeniglykoli ja vas-
taavat, sekä näiden seokset. On selvää että neste valitaan
annostustavan mukaan, jolloin esimerkiksi suuret etanoli-
10 määrät sisältävät nestemäiset valmisteet eivät sovi parente-
raaliseen annostukseen.

Farmaseuttinen valmiste on mieluummin yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiksi jotka sisältävät sopivan määrän aktiiviyhdistettä. Yksikköannosmuoto voi olla pakkausvalmiste, jolloin pakkaus sisältää erillisiä annoksia valmistetta, esimerkiksi pakattuja tabletteja, kapseleita tai jauheita pienpulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös kapseli, tarkkelyskapseli tai tabletti sellaisenaan tai se voi sisältää sopivan lukumäärän näitä pakatussa muodossa.

Aktiivikomponentin määrä valmisteen yksikköannosta koh-
ti voi vaihdella 1 mg:sta aina 100 mg:aan riippuen erityises-
tä käyttötarkoituksesta ja aktiiviaineen voimakkuudesta. ~~1~~
Koostumukset voivat haluttaessa sisältää ~~haluttaessa~~ myös
25 muita terapeuttisia aineita.

2 ~~Käsittely~~ annettava annosalue, 70 kg painavalle potilaalle, käytettäessä yhdistettä terapeuttisesti tajunta- ja havaintokyvyn aktivoimiseksi on 1 - 1500 mg/kg kehonpainoa päivittäin, tai mieluummin 25 - 750 mg/kg kehonpainoa päivittäin. Annokset voivat kuitenkin vaihdella riippuen potilaan tarpeesta, käsiteltävän sairauden ja käytettävän yhdisteen mukaan. Sopivan annoksen määrittäminen tiettyä tarkoitusta varten on asiantuntijalle itsestään selvää. Käsittelyä aloitetaan yleensä pienemmillä annoksilla, jotka ovat yh-

30

35 disteen optimaaliannosta pienempiä. Sen jälkeen annostusta

nostetaan pienillä lisämäärillä kunnes optimivaikutus valitsevista olosuhteissa on saavutettu. Käytännön syistä voidaan kokonaispäiväannos haluttaessa jakaa ja antaa annoksina päivän kuluessa.

5 Yhdisteen tehokkuus määritetään kokeessa jossa osoitetaan sen kyky parantaa sähkökouristusshokilla aikaansaattua muistinmenetystä. Koe on yksityiskohtaisesti selitetty US-patentissa 4 145 347. Ainoa ero on että tässä tapauksessa annettiin koeyhdistettä oraalisesti.

10 Seuraavia kriteereitä käytetään tulkitsemaan prosentuaaliset muistinpalautumisen arvot: 40 % ja enemmän (aktiivinen = A), 25 - 39 % (raja-alue = C) ja 0 - 24 % (inaktiivinen = N).

15 Taulukossa I on esitetty muistin palautuminen prosenteissa annostettaessa oraalisesti dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,4(2H,6H)-dionia.

Taulukko I

Annos mg/kg	0,63	1,25	2,50	5,00	20,00	40,00	80,00	160,00	320,00
% palautuminen	73	27	25	69	31	92	63	62	85
arvosana	A	C	C	A	C	A	A	A	A

20 Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin käyttökelpoisuus muistin parantamiseksi voidaan osoittaa jyrsijän viivästyneellä vuorottelukokeella (Rodent Delayed Alternation test).

25 Tässä kokeessa määritetään lääkkeiden vaikutus lyhytaikaismuistitehtävän suorittamiseen koulutetuilla jyrsijöillä. Käytetty käyttäytymistehtävä on viivästynyt spatiaalinen vuorottelu, käyttäen erillisiä koemenettelyjä vapaan operandin ympäristössä. Tämä tehtävä edellyttää koe-eläimeltä että se muistaa kokeesta toiseen mikä kahdesta vaihtoehdoista vivusta valittiin edellisessä kokeessa. Oikea valinta on myöhemmässä kokeessa aina toinen (tai vastakkainen) edellisessä kokeessa valittuun nähden. Säättämällä ko-

keiden välinen viive (inter-trial interval tai ITI) on mahdollista mitata lyhytaikainen muisti eri ajankohtina muistettavan tapahtuman jälkeen.

Alustava valmentaminen

- 5 Koska viivästynyt vuorottelutehtävä on jonkinverran kompleksi on koe-eläimiä harjaannuttava huolellisesti ennenkuin lääkekokeilu voi alkaa. Rottia koulutetaan ensin painamaan vipua saadakseen täydennysruokaa kun niitä on pidetty ilman ruokaa 22 tuntia. Alussa yksittäisen vivunpainahduksen seurauksena on 45 mg:n ruokapelletti (jatkuva täydennys tai CRF-ohjelma). Tarvittavien painahduksien lukumäärää nostetaan vähitellen kunnes eläimen on respondoitava 8 kertaa saadakseen yhden pelletin (FR 8-ohjelma). Eläimet koulutetaan sen jälkeen käyttämään vuorotellen kahta käytettävissä olevaa
- 15 vipua. Oikean eli valittavan vivun yläpuolella oleva merkkivalo osoittaa oikean toiminnan. Kun eläin vuorottelee FR-8-ohjelman vaatimusten mukaisesti poistetaan apumerkki (sytytetään lamput molempien vipujen yläpuolelle) ja eläimen tulee muistaa mikä on oikea puoli edellisessä kokeessa käytetyn kokeen vivun perusteella. Kun eläin pystyy menestyksellisesti vuorottelemaan kohtuullisin viivein (10-20 sek) kokeiden välillä - yleensä 4-6 viikkoa kestäneen kouluttamisen jälkeen - alkaa lääkekokeilu.

Lääkekokeilu

- 25 Lääketesti koostuu kahdesta peräkkäisestä kokeellisesta jaksosta. Ainoa ero molempien jaksojen välillä on lääkeaineen oraalinen annostus toisella koepäivällä. Ensimmäinen jakso on lääkevapaa kontrollijakso jotta saataisiin vertailu lääkekäyttäytymiseen toisella jaksolla.
- 30 Koejakso käsittää seuraavan. Puoli tuntia ennenkuin eläin pannaan koekammioon se poistetaan omasta häkistään eläinvarastosta ja sille annetaan oraalisesti (tilavuus $1 \text{ cm}^3/\text{kg}$) koe- tai kontrolliliuosta. (Eläimiä on 1-3 kpl/häkki eläinvarastossa 12-12 valo/pimeys-jaksoina. Niille
- 35 annetaan vapaasti vettä kotihäkissä ja koekammiossa. Eläin

pidetään sitten odotushäkissä lääkkeen absorption ajaksi kunnes koe alkaa.

30 minuuttia ruiskuttamisen jälkeen eläin pannaan koe-
kammioon ja koejakso aloitetaan testihenkilön antaessa mer-
5 kin. Koekammiossa (Skinner box) eläimelle esitetään sarja
kokeita, jolloin jokainen koe on erotettu edellisestä koe-
välijaksolla (ITI) jonka keston määrää koelaitteisto. Ko-
keen merkiksi käytetään molempien vipujen yläpuolella valais-
tuja lamppeja. Kokeiden välillä lamput ovat sammutetut. Oi-
10 kea vipu on aina vastakkainen siihen nähden joka valittiin
(täyttämällä FR-8 vaatimus) edellisessä kokeessa. Väärä
responssi -- jolloin käytetään samaa vipua kuin edellises-
sä kokeessa -- lasketaan mutta se ei vaikuta kokeen loppu-
tulokseen ellei FR-8 vaatimus ole täytetty. Mikäli eläin
15 respondoi oikein 8 kertaa (FR-8) täydennysruoka annetaan
ja koe päätetään. Mikäli eläin respondoi 8 kertaa väärään
vipuun, kello soi 1 sekunnin ajan ja koe päätetään. Uusi
koe aloitetaan kun uusi ITI on kulunut. ITI:n minimikesto
määritetään valitsemalla umpimähkään yksi neljästä arvosta
20 jotka testihenkilö on valinnut. Tätä umpimähkä-menettelyä
rajoittaa vain se että kutakin 20 kokeen muodostamaa sarjaa
kohti on kaikki neljästä mahdollisesta ITI arvosta valit-
tava yhtä monta kertaa (5). Koejakso jatkuu koko määrätyn
ajanjakson verran -- yleensä 1-2 tuntia -- tai kunnes tiet-
25 ty lukumäärä kokeita tai ruokatäydennyksiä on esiintynyt
(noin 100 koetta).

Ruokatäydennysten lukumäärä jotka eläin voi ansaita ai-
kayksikköä kohti pidetään oleellisesti vakiona antamalla
eläimelle useita pelletteja pitkien viivejaksojen jälkeen.
30 Eli, mikäli eläimen on odotettava keskimäärin 30 sekuntia
yhden pelletin ansaitsemiseksi (ITI = 30 sek), 60 sek:n ja
90 sek:n ITI:t palkitaan 2:lla, vastaavasti 3:lla pelletil-
lä, jos eläin respondoi oikein. Lyhyemmät ajanjaksot palki-
taan täten yhdellä ainoalla pelletillä. Kaksi pitempää vii-
35 vettä palkitaan, viiveen pituuden mukaisesti, kahdella, vas-

taavasti kolmella pelletillä.

Kokeet arvioidaan sekä kvalitatiivisesti että kvantitatiivisesti. Kvalitatiivista arviointia varten lasketaan lukumäärä eläimiä, joiden käyttäytymisessä on havaittavissa parannusta lääkepäivänä verrattuna kontrollipäivään. Kvantitatiivinen arviointi saadaan laskemalla parannuksen suuruus kullakin viivejaksolla lääkepäivänä verrattuna lääk vapaisiin päiviin. Koska kvantitatiivisen arvioinnin tarkoituksena on saada arvio lääkeaineen parantavan vaikutuksen suuruudesta, se tehdään vain sellaisilla annoksilla, jotka ovat aktiivisia kvalitatiivisessa arvioinnissa.

Niinpä lääkkeen tietty annos voi saada kaksi arvoa: ensimmäinen liittyy lääkkeen herkistymisen luotettavuuteen. Tämän ominaisuuden arvot on esitetty alla

	<u>% parannusta osoittavia eläimiä</u>	
	<u>arvosana</u>	<u>luokitus</u>
	75% ja yli	A - aktiivinen
	65% - 74%	C - rajalla
	25% - 64%	N - inaktiivinen
20	24% ja alle	U - keskeytys

Kvalitatiivisessa analyysissä aktiviteettia osoittavat annokset (luokitus A tai yli C) analysoidaan edelleen herkistysvaikutuksen laajuuden määrittämiseksi.

Tämä kvantitatiivinen arviointi saadaan jakamalla lääke- ja kontrolliarvosanojen välinen erotus kullakin viivejaksolla kontrolliarvosanalla seuraavasti:

$$\% \text{ parannus} = \frac{\text{lääkearvo} - \text{kontrolliarvo}}{\text{kontrolliarvo}} \times 100$$

Keskimääräinen parannus kaikkien viivejaksojen yli luokitellaan sitten seuraavasti arvosteluasteikon mukaisesti:

Muistinparannuksen määrä

	<u>% parannus</u>	<u>luokitus</u>
	20% tai yli	B - selvä aktiviteetti
5	10% - 19%	C - kohtuullinen akti- viteetti
	alle 10 %	D - vähäinen aktiviteetti

Tämä koe toistetaan tulosten varmistamiseksi. Taulukot II ja III alla esittävät tyypillisiä muistin parannustuloksia, jotka on saatu dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionilla.

[illegible]

10

Taulukko III

Kvalitatiivinen määrittäminen			Kvantitatiivinen määrittäminen					
Annos	Yksikkö	Luokitus	Eläinten lukumäärä	Parempi arvo	Luokitus	% parannus		
						viiveaika, sek.		
						0-30	30-60	60-90
						Yhteensä		90-120
80.00	M/K	C	14	71%	D	6%	2%	3%
40.00	M/K	A	15	80%	D	6%	1%	10%
20.00	M/K	A	16	75%	D	4%	1%	9%
10.00	M/K	N	16	38%				
5.00	M/K	N	15	60%				

Luokitus: A - aktiivinen (> tai 75%); C - rajalla (65-74%); N - inaktiivinen (25-64%); D - keskeytys (< 25%)

Kvantitatiivinen luokitus: B - selvä aktiiviteetti (> tai 20%); C - kohtuullinen aktiiviteetti (10%)

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1:

Kahden gallonin 316 ruostumatonta terästä olevaan hämmennettävään autoklaaviin panostetaan 744 g (3,2 moolia) γ -nitrodimetyylipimelaattia, joka sisältää 15 g 20%:sta palladium-hiiltä. Sen jälkeen lisätään reagenssilaatuista metanolia (3,78 l) ja reaktori paineistetaan 50 psig'in paineeseen vedyllä. Hämmettäjä käynnistetään ja tasaista vedyn imeytymistä havaitaan noin viiden tunnin ajan, jolloin lämpötila nousee enintään 45°C:seen. Pelkistysseos poistetaan vedyn imeytymisen päätyttyä ja katalysaattori suodatetaan pois noin 1,3 cm:n kerroksella Super-Cel'iä keskihuokoisella sintratulla lasisuppilolla. Kirkas vesivalkoinen liuos konsentroidaan 10 l:n pyörivässä haihduttimessa 45°C:ssa (12 mm). Kun ei enää havaita mitään tislettä hauteen lämpötila nostetaan 100°C:seen jäljelle jääneiden haihtuvien aineiden poistamiseksi ja mahdollisen jäljellä olevan aminoesterin renkaansulkemiseksi. Saadaan 553 g viskoottista tummankeltaista öljyä.

Tämä pyrrolidin-2-oni-5-(β -karbometoksietyyliin) ja pyrrolidin-2-oni-5-propaanihapon seos liuotetaan 600 ml:aan metanolia 5 l:n nelikaupulapulloissa, jossa on mekaaninen hämmennin, y-putki, lauhdutin ja lämpömittari. Hämmennettyyn liuokseen lisätään 400 ml de-ionoitua vettä sekä sitten 296 g (3,70 moolia) 50%:sta natriumhydroksidiliuosta. Huuhdeltuun käytetään vettä (200 ml) ja loppulämpötila on noin 65°C. Vaaleanruskeata liuosta keitetään palautusjäähdyttämällä yli yön.

Jäähdyttämisen jälkeen poistetaan hydrolyysiseos suoraan 10 l:n pyörivään haihduttimeen ja metanoli poistetaan 45°C:ssa (12 mm). Sen jälkeen lisätään pyörivään haihduttimeen hitaasti 330 ml (3,8 moolia) väkevää HCl:ää 300 ml:ssa de-ionoitua vettä. Jäljelle jäänyt määrä haihtuvia aineita poistetaan 60°C:ssa (12 mm). Pyrrolidin-2-oni-5-propaanihapon paksua tahnamaista jäännöstä käsitellään hitaas-

ti 500 ml:lla etikkahappoanhydridiä (varovaisesti) samalla
 hämmentäen ja raapimalla aineen saattamiseksi siirrettävään
 muotoon. Saatu liete kaadetaan 5 litran kolmikaulapulloon,
 joka on varustettu hämmentimellä ja lauhdittimella (Drierite
 5 suojaus) sekä 1000 ml etikkahappoanhydridiä. Lämpötila nou-
 see 45°C:seen lisäyksen aikana. Vaaleanruskeata suspensiota
 kuumennetaan yli yön 95°C:ssa samalla hämmentäen.

Tumma suspensio jäähdytetään sitten 60°C:seen ja natrium-
 kloridi suodatetaan pois keskihuokoisella sintratulla lasi-
 10 suppilolla. Suodatuskakku pestään 200 ml:lla kuumaa etikka-
 happoanhydridiä ja suodoksesta poistetaan haihtuvat aineet
 pyörivässä haihduttimessa 60°C:ssa (12 mm). Jäännökseen li-
 sätään tolueenia (1 litra) ja sitten poistetaan 150 ml pyöri-
 vässä haihduttimessa 45°C:ssa (12 mm). Saatu tumma liuos
 15 jäähdytetään jäähauteella 5°C:ssa ja kerätään erä kiinteää
 ainetta. Suodatuskakku puristetaan huolellisesti kaiken pääl-
 lä olevan tumman nesteen poistamiseksi ja pestään sitten 500
 ml:lla etyyllieetteriä. Vaaleanruskea kiinteä aine kuivataan
 yli yön 50°C:ssa tyhjössä. dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,4(2H,
 20 6H)-dionin saanto on 211 g, ja se sulaa 178-182°C:ssa. Koko-
 naissaanto on 48 % sisältäen pelkistys-, hydrolyysi- ja ren-
 kaansulkuvaiheet.

Raaka tuote (211 g) liuotetaan sitten 2,5 l:aan isopro-
 panolia höyryhauteella. 15 g Darco G-60 lisätään ja seos
 25 suodatetaan käyttäen pientä tyhjää kuumennetun sintratun la-
 sisuppilon läpi, joka sisältää noin 1,3 cm:n kerroksen Super-
 gel'iä. Suodos jäähdytetään jäähauteella 5°C:seen ja kerätään
 erä kiinteää ainetta. Kiteet pestään suppilolla 200 ml:lla
 5°C:sta isopropanolia ennen kuivaamista 50°C:ssa tyhjössä.
 30 Saanto on 192 g (91 % talteenotto, 43,7 % kokonaissaanto)
 sul.p. 180-183°C (avokapillaari).

Esimerkki 2:

Liuos, jossa on 136 g γ -nitrodimetyylipimelaattia 500
 ml:ssa metanolia, hydrataan noin 3780 psin paineessa käyt-
 35 täen 15 g Raney-nikkeliä katalysaattorina. Muodostunut liete

suodatetaan katalysaattorin poistamiseksi ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa raa'an 5-okso-2-pyrrolidiini-propaanihappometyyliesterin muodostamiseksi. 5-okso-2-pyrrolidiinipropaanihappometyyliesteri liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja 100 ml:aan vettä ja käsitellään 94 g:lla 50 %:sta natriumhydroksidiliuosta. Reaktioseosta hämmennetään ja kuumennetaan 98°C:sen samalla tislaamalla metanoli. Liuos jäädytetään, neutraloidaan 151 ml:lla väkevää kloorivetyhappoa ja väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös, joka sisältää 5-okso-2-pyrrolidiini-propaanihappoa kuumennetaan 98-100°C:ssa 24 tuntia 200 ml:n kanssa etikkahappoanhydridiä. Natriumkloridi poistetaan suodattamalla etikkahappoanhydridireaktion jälkeen. Suodos väkevöidään sitten alennetussa paineessa ja 200 ml tolueenia lisätään ja väkevöiminen toistetaan. Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni kiteytyy ja se eristetään suodattamalla. Tuote puhdistetaan parhaiten sublimoimalla 100°C:ssa ja 0,1 mm Hg:ssa tai kiteyttämällä uudestaan etanolista, jolloin sulamispisteeksi saadaan 179-182°C.

Esimerkki 3:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	150 g
Laktoosi	1124 g
Maissitärkkelys	39 g
Hydroksipropyyliselluloosa	30 g
Magnesiumstearaatti	7 g
Etanoli-vesi 50:50	q.s.

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni, laktoosi ja hydroksipropyyliselluloosa sekoitetaan ja granuloidaan 50:50 etanoli-vedellä. Märkä granulaatti seulotaan, kuivataan ja seulotaan uudestaan. Saatu kuiva granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin ja maissitärkkelyksen kanssa ja seos puristetaan 225 mg:n tableteiksi käyttäen 11/32 tuuman koveraa standardimeistiä. Saadaan noin 6000 tablettia, josta jokainen sisältää 25,0 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

Esimerkki 4:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	15 g
Laktoosi	1259 g
Maissitärkkelys	39 g
Hydroksipropyyliselluloosa	30 g
Magnesiumstearaatti	7 g
Etanoli-vesi 50:50	q.s.

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni, laktoosi ja hydroksipropyyliselluloosa sekoitetaan ja granuloidaan 50:50 etanoli-vedellä. Märkä granulaatti seulotaan, kuivataan ja
 5 seulotaan uudestaan. Saatu kuiva granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin ja maissitärkkelyksen kanssa ja seos puristetaan 225 mg:n tableteiksi käyttäen 11/32 tuuman koveraa standardimeistiä. Saadaan noin 6000 tablettia, joista jokainen sisältää 2,5 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-
 10 dionia.

Esimerkki 5:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	6 g
Laktoosi	1268 g
Maissitärkkelys	39 g
Hydroksipropyyliselluloosa	30 g
Magnesiumstearaatti	7 g
Etanoli-vesi 50:50	q.s.

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni, laktoosi ja hydroksipropyyliselluloosa sekoitetaan ja granuloidaan 50:50 etanoli-vedellä. Märkä granulaatti seulotaan, kuivataan ja
 15 seulotaan uudestaan. Saatu kuiva granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin ja maissitärkkelyksen kanssa ja seos puristetaan 225 mg:n tableteiksi käyttäen 11/32 tuuman koveraa standardimeistiä. Saadaan noin 6000 tablettia, josta jokainen sisältää 1.0 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,
 20 6H)-dionia.

Esimerkki 6:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	300 g
Laktoosi	974 g
Maissitärkkelys	39 g
Hydroksipropyyliselluloosa	30 g
Magnesiumstearaatti	7 g
Etanoli-vesi 50:50	q.s.

5 Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni, laktoosi ja hydroksipropyyliselluloosa sekoitetaan ja granuloidaan 50:50 etanoli-vedellä. Märkä granulaatti seulotaan, kuivataan ja
 10 seulotaan uudestaan. Saatu kuiva granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin ja maissitärkkelyksen kanssa ja seos puristetaan 225 mg:n tableteiksi käyttäen 11/32 tuuman koveraa standardimeistiä. Saadaan noin 6000 tablettia, josta jokainen sisältää 50,0 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5-(2H,6H)-
 10 dionia.

Esimerkki 7:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	250 g
Laktoosi	1723 g
Magnesiumstearaatti	27 g

Seos sekoitetaan ja täytetään no. 4 kovaliiivatekapseleihin täyttämällä jokainen kapseli 200 mg:lla jauheseosta. Saanto noin 10 000 kapselia, josta jokainen sisältää 25,0 mg
 15 dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

Esimerkki 8:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	25 g
Laktoosi	1948 g
Magnesiumstearaatti	27 g

Seos sekoitetaan ja täytetään no. 4 kovaliiivatekapseleihin täyttämällä jokainen kapseli 200 mg:lla jauheseosta. Saanto noin 10 000 kapselia, josta jokainen sisältää 2,5 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

5 Esimerkki 9:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	10 g
Laktoosi	1963 g
Magnesiumstearaatti	27 g

Seos sekoitetaan ja täytetään no. 4 kovaliiivatekapseleihin täyttämällä jokainen kapseli 200 mg:lla jauheseosta. Saanto noin 10 000 kapselia, josta jokainen sisältää 1,0 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

10 Esimerkki 10:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	500 g
Laktoosi	1473 g
Magnesiumstearaatti	27 g

Seos sekoitetaan ja täytetään no. 4 kovaliiivatekapseleihin täyttämällä jokainen kapseli 200 mg:lla jauheseosta. Saanto noin 10 000 kapselia, josta jokainen sisältää 50,0 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

15 Esimerkki 11:

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	1,0 mg
Femerolikloridi uudelleenkitetty	0,1 mg
vettä, ruiskuttamiseen USP	q.s.- 1,0 ml

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5-(2H,6H)-dioni sekoitetaan noin 2/3 tilavuusosan kanssa vettä ruiskuttamiseen USP, min-
 20 kä jälkeen lisätään riittävä määrä vettä ruiskuttamiseen ha-
 lutun tilavuuden saavuttamiseksi. Sekoittamisen jälkeen
 liuos steriloidaan membraanisodatuksella (0,22 mikroni

Millipore-suodatinmembraani on sopiva). Haluttu määrä edellä valmistettua liuosta täytetään sopivankokoisiin ruiskutusvalmisteille sopiviin moniannospienpulloihin jotka on varustettu kumikorkilla tai sopivilla kumisulkimilla ja suljettu alumiiniholkillä. Valmiste voidaan täyttää myös sopivankokoisiin yksikköannoslasiampulleihin ja sulkea.

Käyttäen edellä mainittua menettelyä voidaan valmistaa liuoksia, jotka sisältävät 1,0, 2,5, 5,0 tai 10,0 mg/ml dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

10 Esimerkki 12:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin suppositoriokoostumus

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	500 g
Kantaja (sekarasvahappoglyserideja)	1,500 g

15 1500 g kantajaa kuumennetaan sulaksi. 500 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia lisätään ja sekoitetaan tasaiseksi.

Sula seos kaadetaan 2 g:n standardimuotteihin ja valetaan 34°C:n lämpötilassa. Saadaan noin 1000 2 g:n suppositoriota, joista kukin sisältää 500 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

20 Esimerkki 13:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin suppositoriokoostumus

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	30 g
Kantaja (sekarasvahappoglyserideja)	1,970 g

1970 g kantaja-ainetta kuumennetaan sulaksi. 30 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia lisätään ja sekoitetaan tasaiseksi.

Sula seos kaadetaan 2 g:n standardimuotteihin ja valetaan 34°C:n lämpötilassa. Saadaan noin 1000 2 g:n supposi-

toriota, joista kukin sisältää 30 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia.

Esimerkki 14:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin suspensiovalmiste

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	200 g
natriumsakkariini	50 g
Trihydroksisteariini	100 g
Propyyliiparaben	10 g
Keinot. kirsikka-aromi	20 g
Kantaja (kapryyli/kapriinitriglyseridejä)	q.s. 1000 ml:aan

- 5 10 g propyyliiparabeniä lisätään 400 g:aan kantaja-ainetta ja seos kuumennetaan 55°C:ssa kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Lisätään 100 g trihydroksisteariinia ja seos homogenoidaan kunnes lämpötila saavuttaa arvon 45°C. Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 200 g di-
- 10 hydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 20 g keinotekoista kirsikka-aromia ja 50 g natriumsakkariinia. Suspensio laimennetaan 1000 ml:aan kantaja-aineella. Saadaan suspensio joka sisältää 1 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa suspensiota.

15 Esimerkki 15:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin suspensiokoostumus

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	20 g
Natriumsakkariini	25 g
Trihydroksisteariini	100 g
Propyyliiparaben	10 g
Keinot. kirsikka-aromi	20 g
Kantaja (kapryyli/kapriinitriglyseridejä)	q.s. 1000 ml:aan

- 20 10 g propyyliiparabeniä lisätään 400 g:aan kantaja-ainetta ja seos kuumennetaan 55°C:ssa kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sen jälkeen lisätään 100 g trihydroksisteariinia ja seos homogenoidaan kunnes lämpötila saa-

vuttaa arvon 45°C . Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 20,0 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 25 g natriumsakkariinia ja 20 g keinotekoista kirsikka-aromia. Suspensio laimennetaan 1000 ml:aan kantaja-aineella.

- 5 Saadaan suspensio, joka sisältää 100 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa suspensiota.

Esimerkki 16:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin suspensiokoostumus

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	50 g
Natriumsakkariini	50 g
Trihydroksisteariini	50 g
Propyyliiparaben	10 g
Keinot. kirsikka-aromi	20 g
Kantaja (kapryyli/kapriinitriglyseridejä)	q.s. 1000 ml:aan

- 10 10 g propyyliiparabeniä lisätään 400 g:aan kantaja-ainetta ja seosta kuumennetaan 55°C :ssa kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sen jälkeen lisätään 50 g trihydroksisteariinia ja seos homogenoidaan kunnes lämpötila saavuttaa arvon 45°C . Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 50 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 50 g
- 15 natriumsakkariinia ja 20 g keinotekoista kirsikka-aromia. Suspensio laimennetaan 1000 ml:aan kantaja-aineella. Saadaan suspensio, joka sisältää 250 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa suspensiota.

Esimerkki 17:

- 20 Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin siirappitiiviste

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	100 g
Granuloitu sokeri (Bottlers grade)	400 g
Keinot. piparminttuaromi veteenliukeneva, sumukuivattu	10 g
Vesi	q.s. 1000 ml:aan käyttöönottohetkellä

- 5 Sekoitetaan kuivana 100 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 400 g granuloitua sokeria (Bottlers grade) ja 10 g keinotekoista piparminttuaromia. Lisätään vettä q.s. 1000 ml:aan käyttöönottohetkellä ja ravistellaan kunnes liukeneminen on tapahtunut. Suositellaan jääkaappisäilytys ja käyttö viikon sisällä. Tämä siirappi sisältää 500 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa siirappia.

Esimerkki 18:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin siirappitiiviste

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	50 g
Granuloitu sokeri (Bottlers grade)	400 g
Keinot. piparminttuaromi veteenliukeneva, sumukuivattu	10 g
Vesi	q.s. 1000 ml:aan käyttöönottohetkellä

- 10 Sekoitetaan kuivana 50 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 400 g granuloitua sokeria (Bottlers grade) ja 10 g keinotekoista piparminttuaromia. Lisätään vettä q.s. 1000 ml:aan käyttöönottohetkellä ja ravistellaan kunnes liukeneminen on tapahtunut. Suositellaan jääkaappisäilytys ja
15 käyttö viikon sisällä. Tämä siirappi sisältää 250,0 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa siirappia.

Esimerkki 19:

Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin siirappitiiviste

Aineosa	Määrä
Dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dioni	25 g
Granuloitu sokeri (Bottlers grade)	400 g
Keinot. piparminttuaromi veteenliukeneva, sumukuivattu	10 g
Vesi	q.s. 1000 ml:aan käyttöönottohetkellä

Sekoitetaan kuivana 25 g dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia, 400 g granuloitua sokeria (Bottlers grade) ja 10 g keinotekoista piparminttuaromia. Lisätään vettä q.s.

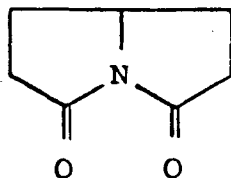
1000 ml:aan käyttöönottohetkellä ja ravistellaan kunnes liukeneminen on tapahtunut. Suositellaan jääkaappisäilytys ja käyttö viikon sisällä. Tämä siirappi sisältää 125 mg dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionia 5 ml:ssa siirappia.

14

22

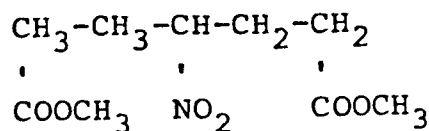
Patenttivaatimus:

Menetelmä kaavan I



I

mukaisen dihydro-1H-pyrrolitsiini-3,5(2H,6H)-dionin valmistamiseksi, jonka mukaan kaavan II



II

- 5 mukainen γ -nitro-dimetyylipimelaatti rengassuljetaan hydraamalla katalyyttisesti, t u n n e t t u siitä, että rengassuljetu yhdiste hydrolysoidaan pyrrolidin-2-oni-5-propaanihapon valmistamiseksi, joka edelleen rengassuljetaan etikkahappoanhydridissä halutun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.
- 10

812853

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

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Journal of the American chemical society 69(1947) s. 690-92

OP

Allekirjoitus