

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 893937 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **893937**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C323/25
C07C317/28
C07C255/54
C07C255/58
C07D295/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.12.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.08.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.08.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **20.12.1988** **PCT/SE1988/000692**
International ansökan - International
application

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

23.12.1987 SE 8705150

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Aktiebolaget Hässle, S-43183 Mölndal, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Almgren, Knut Olle Seved, Sverige, SVERIGE, (SE)

2 • Duker, Bernt Göran Duke, Sverige, SVERIGE, (SE)

3 • Strandlund, Gert Christer, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uusia antiarytmia-aineita II

Nya antiarytmiska ämnen II

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi

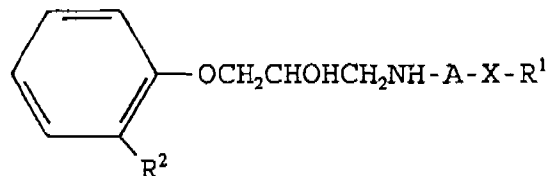
5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, farmakologisesti
vaikuttavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön tarkoituksena on antaa käyttöön aineita, jotka ovat käyttökelpoisia hoitamaan akuutteja kuten myös pitkäaikaisia eri syistä johtuvia sydämen rytmihäiriöitä.

Tekniikan taso

GB-1 433 920 esittelee yhdisteet, joilla on kaava

15

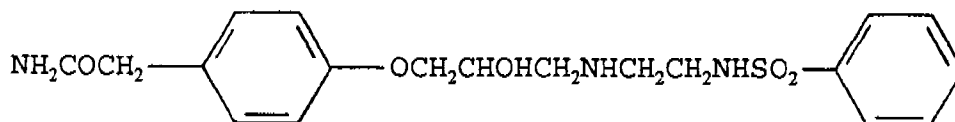


20 jossa R^1 on esimerkiksi alkyyli- tai sykloalkyyli- tai sykloradikaali tai aryyliradikaali, R^2 on esimerkiksi halogeeni-, CN - tai NO_2 -radikaali, A on alkyleeniradikaali, jossa on 2 - 6 hiili-atomia ja X on -S-, -SO- tai -SO₂-radikaali.

25 Näillä yhdisteillä mainitaan olevan β -adrenergistä salpaus-
vaikutusta.

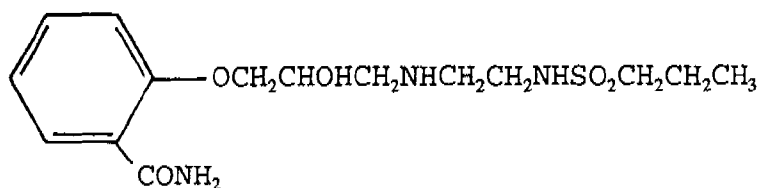
GB-1 457 876 esittää mm. yhdisteet, joilla on kaava

30



ja

35



5

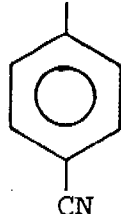
Näillä yhdisteillä mainitaan olevan β -adrenergistä salpausvaikutusta.

10 Keksinnön kuvaus

Tämä keksintö liittyy uusiin yhdisteisiin, jotka ovat hyödyllisiä hoitamaan akuutteja kuten myös pitkäaikaisia erisyistä johtuvia sydämen rytmihäiriöitä.

15 Keksinnön eräänä tarkoituksena on antaa käyttöön sydämen rytmihäiriön vastaisia aineita, joilla on vähäisempiä sivuvaikutuksia kuin olemassa olevilla sydämen rytmihäiriön vastaisilla lääkkeillä. Yhdisteillä ei esimerkiksi saisi olla negatiivista inotrooppista vaikutusta ja yhdisteiden olisi
 20 jopa oltava positiivisesti inotrooppisia. Yhdisteiden olisi edelleen pidettävä erillään sydämen rytmihäiriöiden vastaiset vaikutukset keskushermosto- ja ruoansulatuskanavavaikutuksista.

25 Keksintö koskee näin ollen menetelmää terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



I

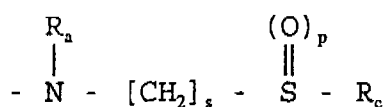
35

ja silloin kun se on soveliaista, raseemisen seoksen muodossa tai stereoisomeerisen komponentin muodossa ja niiden farma-

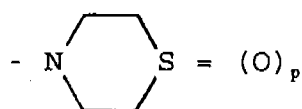
seuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

X on O, CH₂, CHOH, CONH tai NH,
 5 n on kokonaisluku 0, 1 tai 2,
 Y on [CH₂]_m tai CHOH,
 m on kokonaisluku 0 tai 1, ja

A on ryhmä
 10



15



20

jossa

R_a on suoraketjuinen tai haaroittunut hydroksialkyyli- tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia,

25

R_c on tyydyttynyt suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä fluori, hydroksi, CONH₂,

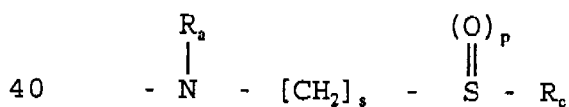
30

p on kokonaisluku 0, 1 tai 2,
 s on kokonaisluku 2, 3, 4 tai 5,

sillä ehdolla, että kun X on O ja

35

A on ryhmä



40

niin R_1 on substituoitumaton fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä fluori, hydroksi, CONH_2 .

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa jollakin oheisessa patenttivaatimuksessa 1 esitetyistä menetelmistä a) - d). Näitä menetelmiä kuvataan myös yksityiskohtaisemmin ot-sikon Valmistusmenetelmät alla.

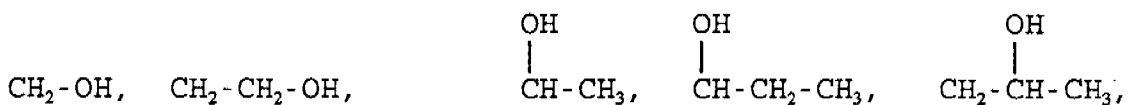
10 Suoraketjuiset ja tyydyttyneet alkyyliryhmät kaavassa I ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli ja n-butyli.

Haaroittuneet ja tyydyttyneet alkyyliryhmät kaavassa I ovat esimerkiksi i-propyyli, s-butyli, i-butyli ja t-butyli.

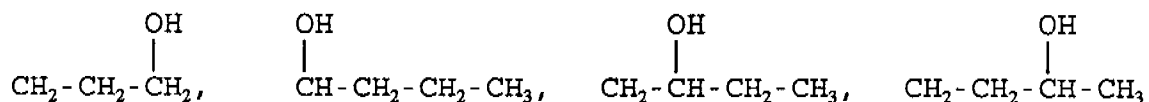
15

Kaavassa I olevat alkyyliryhmät, jotka on substituoitu hydroksilla, ovat esimerkiksi

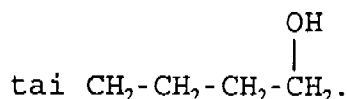
20



25



30



Substituoidut fenyyli-ryhmät kaavassa I olisi substituoitu yhdellä substituentilla orto-, meta- tai para-asemaan tai kahdella substituentilla - samoilla tai erilaisilla - 2,3-asemaan, 2,4-asemaan, 2,5-asemaan, 2,6-asemaan, 3,4-asemaan tai 3,5-asemaan, tai kolmella substituentilla - samoilla tai erilaisilla - 2,3,4-asemaan, 2,3,5-asemaan, 2,3,6-asemaan
40 tai 3,4,5-asemaan.

Edulliset keksinnön mukaisten yhdisteiden ryhmät saadaan, kun

X on O, CH₂, CHOH, CHNH, NH,

n on 0 tai 1,

Y on CHOH tai (CH₂)_m, jossa m on 0 tai 1,

5

A on ryhmä
$$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-(CH_2)_s-S- \\ || \\ (O)_p \end{array} R_c$$
, jossa

R_a on CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH₂CH₂OH, CH₂CHOHCH₃,

10

s on 3 tai 4, p on 0 tai 1,

R_c on C₂H₅, C₃H₇ tai substituoitumaton fenyyli tai fenyyli-
15 mää, joka on substituoitu ryhmällä OH, F.

Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä saadaan,
kun

20

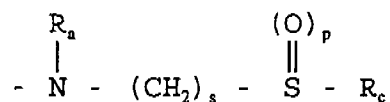
X on O

n on 1,

Y on CHOH tai (CH₂)_m, jossa m = 1,

A on ryhmä

25



30

jossa R_a on CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH₂CH₂OH,

s on 3,

p on 0 tai 1,

R_c on substituoitumaton fenyyli- tai fenyyli-
35 on substituoitu ryhmällä OH, F.

35

Muita edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä saadaan, kun

X on CH₂,

n on 0 tai 1,

Y on CHOH, (CH₂)_m, jossa m on 0 tai 1,

40

A on ryhmä



jossa R_a on CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CH_2CH_2OH , $CH_2CHOHCH_2$,

s on 3,

p on 0 tai 1,

10 R_c on C_2H_5 tai C_3H_7

Edullisia yhdisteitä ovat

4-[3-[etyyli[3-(fenyyilitio)propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili,

15 4-[3-[etyyli[3-(fenyyლისulfinyyli)propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili,

4-[2-[etyyli[3-(propyyilitio)propyyli]amino]-1-hydroksietyyli]bentsonitriili,

20 4-[2-[etyyli[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]amino]-1-hydroksietyyli]bentsonitriili,

2-[3-[3-(4-syanofenoksi)-2-hydroksipropyyli]etyyliamino]-propyyli]tio]bentsamidi,

4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenoksi)tio]propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili,

25 4-[2-hydroksi-3-(4-tiomorfolinyyli)propoksi]bentsonitriili,
4-[2-hydroksi-3-(4-tiomorfolinyyli)propoksi]bentsonitriili-S-oksidi,

4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyilitio)propyyli]amino]-butyyli]bentsonitriili,

30 4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]amino]butyyli]bentsonitriili,

4-[3-[etyyli[3-(propyyilitio)propyyli]amino]-2-hydroksipropyyli]amino]bentsonitriili,

35 4-[3-[etyyli[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]amino]-2-hydroksipropyyli]amino]bentsonitriili,

4-syano-N-[N'-isopropyyli-N'-(3-propyyilitio)propyyli]amino-etyyllibentsamidi,

4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenyyli)sulfinyyli]propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili,

4- [3- [etyyli [3- [(3-fluorifenyyli) tio] propyyli] amino] -2-hydroksipropoksi] bentsonitriili.

Edullisempia yhdisteitä ovat

- 5 4- [3- [etyyli [3- (fenyyli) tio] propyyli] amino] -2-hydroksipropoksi] bentsonitriili,
 4- [3- [etyyli [3- (fenyyli) sulfinyyli] propyyli] amino] -2-hydroksipropoksi] bentsonitriili,
 4- [3- [etyyli [3- [(4-hydroksifenyyli) tio] propyyli] amino] -2-
 10 hydroksipropoksi] bentsonitriili,
 4- [4- [(2-hydroksietyyli) [3- (propyyli) tio] propyyli] amino] -
 butyyli] bentsonitriili,
 4- [4- [(2-hydroksietyyli) [3- (propyyli) sulfinyyli] propyyli] amino] butyyli] bentsonitriili,
 15 4- [3- [etyyli [3- [(4-hydroksifenyyli) sulfinyyli] propyyli] amino] -2-hydroksipropoksi] bentsonitriili.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat

- 4- [4- [(2-hydroksietyyli) [3- (propyyli) tio] propyyli] amino] -
 20 butyyli] bentsonitriili ja
 4- [4- [(2-hydroksietyyli) [3- (propyyli) sulfinyyli] propyyli] amino] butyyli] bentsonitriili.

- Useissa tapauksissa kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät
 25 stereoisomeerisissä muodoissa, tällaisten muotojen johtuessa optisesta isomeriasta, geometrisesta isomeriasta ja molekyylien konformaatioista.

- Tämän keksinnön uusia yhdisteitä voidaan käyttää terapeut-
 30 tisesti stereokemiallisena seoksena tai stereokemiallisissa puhtaissa muodoissa.

Farmaseuttiset valmisteet

- Tämän keksinnön yhdisteitä käytetään kliinisesti sovellet-
 35 taessa tavallisesti oraalisesti, rektaalisesti tai ruiskeina farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät vaikuttavan aineen joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä, ei-toksisena happolisäyssiä, esimerkiksi

hydrobromidina, hydrokloridina, fosfaattina, sulfaattina, sulfonaattina, sulfamaattina, sitraattina, laktaattina, maleaattina, tartraattina, asetaattina ja sellaisena yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Sen mukaisesti tämän keksinnön uusiin yhdisteisiin joko yleisesti tai erityisesti liittyvät käsitteet on tarkoitettu käsittämään sekä vapaan amiiniemäksen ja vapaan emäksen happolisäys-suolat, paitsi jos yhteys, jossa tällaisia käsitteitä käytetään, esimerkiksi erityisissä esimerkeissä, olisi ristiriidassa laajan käsitteen kanssa.

Kantaja saattaa olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen laimennusaine tai kapseli. Vaikuttava aine käsittää tavallisesti välillä 0,1 ja 99 paino-% valmisteesta, erityisemmin välillä 0,5 ja 20 paino-% valmisteissa, jotka on tarkoitettu ruiskeina annettaviksi ja välillä 2 ja 50 paino-% oraaliseen antoon sopivissa valmisteissa.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät keksinnön yhdisteen yksikköannosmuodossa oraaliseen antoon, voidaan valittu yhdiste sekoittaa kiinteän jauhemaisen kantajan kanssa, esimerkiksi laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelysten kuten perunatärkkelys, maisitärkkelys tai amylopektiini, selluloosajohdannaisten, gelatiinin tai muiden sopivien tablettitäyteaineiden kanssa ja voiteluaineen kuten magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti, natriumstearyylifumaraatti, polyetyleeniglykolivahat ja muut sellaiset, ja puristaa sitten muodostamaan tabletteja. Vaadittaessa päällystettyjä tabletteja edellä kuvatulla tavalla valmistetut ytimet voidaan päällystää sokerilla tai kalvopäällystää tavanomaisilla kalvopäällystyspolymeereillä.

Näihin päällyksiin voidaan lisätä väriaineita erilaisia vaikuttavia aineita tai vaikuttavaa ainetta erilaisia määriä sisältävien tablettien toisistaan erottamisen helpottamiseksi.

Pehmeiden gelatiinikapseleiden (helmimäisten suljettujen kapseleiden), jotka käsittävät gelatiinia ja esimerkiksi glyserolia, tai samanlaisten suljettujen kapselien valmistamiseksi vaikuttava aine voidaan sekoittaa kasviöljyn kanssa.

- 5 Kovat gelatiinikapselit saattavat sisältää vaikuttavan aineen rakeisena yhdessä kiinteän, jauhemaisen kantajan kanssa kuten laktoosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset (esimerkiksi perunatärkkelys, maissitärkkelys tai amylopektiini), selluloosajohdannaiset tai gelatiini tai muut
10 sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät aineosat.

- Annosteluyksiköt rektaaliseen antoon voidaan valmistaa peräpuikkojen muotoon, jotka käsittävät vaikuttavan aineen seoksena neutraalin rasvapohjan kanssa, tai gelatiiniperäpuikkokapseleiden muotoon, jotka käsittävät vaikuttavan aineen
15 seoksena kasviöljyn tai parafiiniöljyn kanssa.

- Nestevalmisteet oraaliseen antoon voivat olla siirappien tai suspensioiden muodossa, esimerkiksi liuoksina, jotka sisältävät noin 0,2 - noin 20 paino-% tässä kuvailtua vaikuttavaa
20 ainetta, lopun ollessa sokerialkoholeja ja vettä mahdollisesti sekoitettuna etanolin, glyserolin tai propyleeniglykolin kanssa. Sellaiset nestevalmisteet saattavat sisältää valinnaisesti väriaineita, aromiaineita, sakkariinia ja sakeutusaineita, kuten karboksimeetyyliselluloosaa, hydroksi-
25 propyylimetyyliselluloosaa tai muuta sellaista.

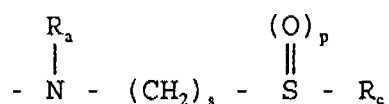
- Liuokset ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon ruiskeena voidaan valmistaa vaikuttavan aineen vesiliukoisen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan vesiliuokseksi edullisesti
30 konsentraatioon noin 0,5 - noin 10 paino-%. Nämä liuokset saattavat sisältää myös stabilointiaineita ja/tai puskurointiaineita, ja ne annetaan mukavasti käyttöön erilaisissa annosyksikköampulleissa.

- 35 Keksinnön yhdisteiden sopivat annokset oraaliseen antoon ovat 1 - 300 mg 1 - 4 kertaa päivässä, edullisesti 20 - 80 mg 1 - 4 kertaa päivässä.

Valmistusmenetelmät

Keksinnön yhdisteet voidaan saada millä hyvänsä seuraavista menetelmistä.

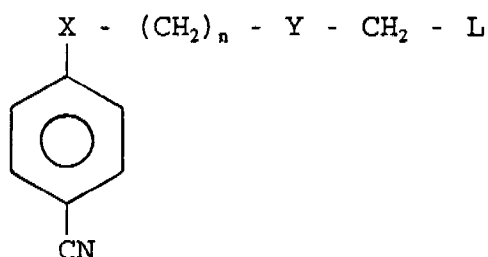
- 5 A. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa A on



10

jossa X, Y, n, s, p, R_a ja R_c ovat edellä esitetyt, voidaan saada saattamalla reagoimaan yhdiste, jolla on kaava

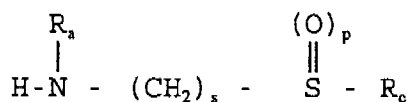
15



20

jossa on L korvautuva ryhmä kuten Br, Cl, I, mesyylioksi tai tosylioksi, yhdisteen kanssa, jolla on kaava

25



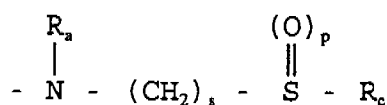
30

Reaktio suoritetaan tyypillisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriili tai N,N-dimetyyliformamidi. Lisätään sopivaa orgaanista tai epäorgaanista emästä kuten trietyyliamiini tai kaliumkarbonaatti. Sitten seos kuumentaan lämpötilaan alueella 40 - 100°C kunnes reaktio on edennyt loppuun, minkä jälkeen tuotteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä.

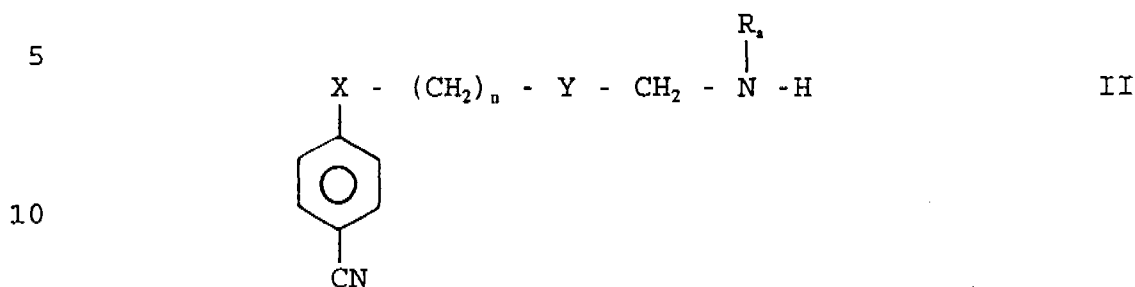
35

- B. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on

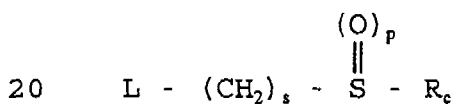
40



ja symbolit X, Y, n, s, p, R₁ ja R₂ ovat edellä esitetyt, voidaan saada saattamalla kaavan II mukainen yhdiste



15 reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa L on korvautuva ryhmä kuten Br, Cl, I, mesyylioksi tai tosyylioksi ja s, p ja R₂ ovat edellä esitetyt.

25 Reaktio suoritetaan tyypillisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriili, isopropanoli tai N,N-dime-
tyyliformamidi. Seokseen lisätään sopivaa orgaanista tai
epäorgaanista emästä (hapon vastaanottajaa) kuten trietyy-
liamiini tai kaliumkarbonaatti. Sitten seos kuumennetaan
30 lämpötilaan alueella 40 - 100°C kunnes reaktio on edennyt
loppuun, minkä jälkeen tuotteet voidaan eristää ja puhdistaa
tavanomaisilla menetelmillä.

35 C. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa p on kokonaisluku 1
tai 2 voidaan saada hapettamalla kaavan I mukainen yhdiste,
jossa p on kokonaisluku 0.

Kun lähtöaine on amiini, se voitaisiin neutralisoida sopi-
valla hapolla, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapolla sopivas-
40 sa liuottimessa, johon suola on liukoinen, esimerkiksi eta-
nolissa. Kun on valmistettava sulfoksidi (p = 1), olisi läm-
pötila pidettävä välillä -20 - 0°C. Kun on valmistettava
sulfony (p = 2), saatettaisiin käyttää lämpötilaa alueella
20 - 80°C.

D. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

X = O,

n = 1,

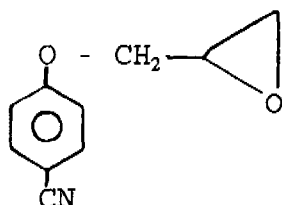
Y = CHOH,

5 p = 0, 1 tai 2,

R_a, R_c ja s ovat edellä mainitut,

voidaan valmistaa yhdisteestä, jolla on kaava

10



15 reaktiolla yhdisteen kanssa, jolla on kaava

A - H

jossa A on edellä esitetty.

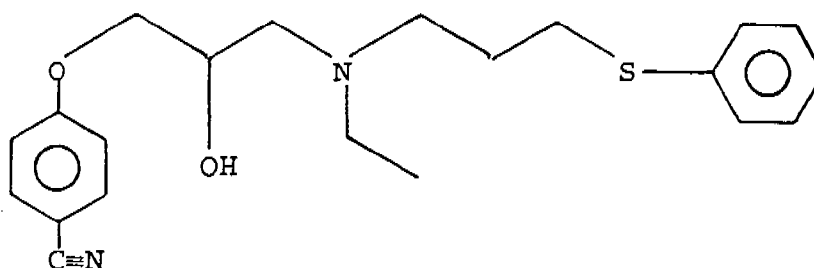
20

Suoritus-esimerkit

Esimerkki 1

4-[3-[etyyli[3-(propyyllitio)propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili

25



30

a) 4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili

86,0 g 4-(oksiranyylimetoksi)bentsonitriiliä liuotettiin 250 ml:aan asetonitriiliä ja sekoitettiin 29,7 g etyyliamiinin kanssa autoklaavissa. Seosta kuumennettiin kiehuvalle vesihautteelle yön yli, haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 2 M suolahappoon. Tämä hapan vesikerros pestiin kahdesti eetterillä, säädettiin pH emäksiseksi 10 M natriumhydroksidilla ja uutettiin 3 erällä dikloorimetaania.

Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös uudelleenkiteytettiin kahdesti di-isopropyylieetteri/asetonitriili-seoksesta (9:1). Saatiin 57 g 4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksipropoksilbentsonitriiliä.

NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 14,88, 43,93, 51,28, 67,60, 70,77, 104,31, 115,26, 119,00, 133,93, 161,93 ppm.

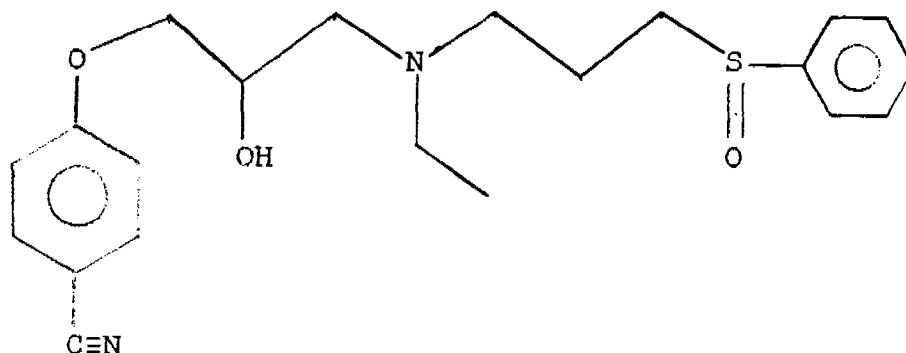
10 b) 4-[3-[etyyli[3-(fenyyliitio)propyyli]amino]-2-hydroksipropoksilbentsonitriili

5,0 g 4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksipropoksilbentsonitriiliä ja 4,0 g 1-kloori-3-(fenyyliitio)propaania liuotettiin 70 ml:aan asetonitriiliä ja sekoitettiin 6,4 g kaliumkarbonaatin 15 ja 8,0 g natriumjodidin kanssa. Seosta refluksoitiin yön yli, suodatettiin, haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin 2 M suolahappoon. Tämä hapan vesikerros pestiin 2 erällä dietyylieetteriä, pH säädettiin emäksiseksi 10 M natriumhydroksidilla ja uutettiin 3 erällä dikloorimetaania. Yhdistetyt dikloori- 20 metaanikerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä. Saanto: 2,1 g otsikkoyhdistettä.

NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,04, 25,86, 31,42, 47,90, 52,32, 56,48, 25 65,66, 70,50, 104,22, 115,25, 119,02, 126,05, 128,88, 129,23, 133,88, 133,95, 161,90 ppm.

Esimerkki 2

30 4-[3-[etyyli[3-(fenyylisulfinyyli)propyyli]amino]-2-hydroksi-
propoksilbentsonitriili



4 g 4-[3-[etyyli[3-(fenyylitio)propyyli]aminol]-2-hydroksi-
propoksilbentsonitriiliä ja 1 g p-tolueenisulfonihappoa se-
koitettiin 50 ml:ssa etanolia. Seos jäähdytettiin -10 °C:een
ja lisättiin pieninä erinä 2,1 g m-klooriperbentsoehappoa.
5 Seosta sekoitettiin 0,5 h -10 °C:ssa ja 1 h huoneenlämpöti-
lassa ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin
ja pestiin 3 erällä natriumkarbonaattia ja kahdesti vedellä
ja kuivattiin sen jälkeen natriumsulfaattilla, suodatettiin ja
haihdutettiin. Jäännös, 3,8 g öljyä, eristettiin pylväskroma-
10 tografialla, jolloin saatiin 3,1 g otsikkoyhdistettä.

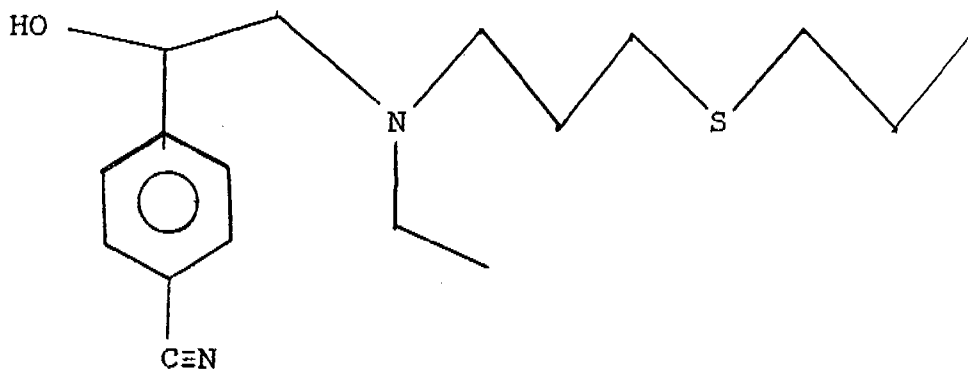
NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,37, 11,49, 19,97, 20,19, 47,52, 52,14,
52,48, 54,72, 55,02, 56,25, 56,32, 66,08, 66,14, 70,55,
70,62, 115,26, 119,03, 123,84, 129,19, 130,92, 133,87,
15 144,03, 144,21, 162,00 ppm.

Esimerkki 3

4-[2[etyyli[3-(propyylitio)propyyli]aminol]-1-hydroksietyyli]- bentsonitriili

20

25



30 1,5 g 4-[2-(etyyliamino)-1-hydroksietyyli]bentsonitriiliä,
2,1 g kaliumkarbonaattia, 1,7 g 1-bromi-3-(propyylitio)pro-
paania sekoitettiin 50 ml:ssa asetonitriiliä ja refluksoi-
tiin yön yli. Seos suodatettiin ja haohdutettiin ja jäännös
liuotettiin 2 M suolahappoon. Hapan kerros pestiin kahdesti
35 eetterillä, pH säädettiin emäksiseksi 10 M natriumhydroksi-
dilla ja uutettiin kolmella erällä dikloorimetaania.

Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla,

suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy, 2,2 g, eristettiin pylväskromatografialla. Saanto: 1,7 g otsikkoyhdistettä.

5 NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,31, 13,05, 22,51, 26,68, 29,43, 33,92, 47,04, 51,81, 61,85, 68,54, 110,51, 118,39, 126,05, 131,60, 147,92 ppm.

Esimerkki 4

10 4-[2-[etyyli[3-(propyyliisulfinvyli)propyyliilaminol]-1-hydroksietyyli]bentsonitriili

0,9 g 4-[2-[etyyli[3-(propyyliitio)propyyliilaminol]-1-hydroksietyyli]bentsonitriiliä hapetettiin 0,7 g:lla m-klooriperbentsoehappoa esimerkin 2 tavalla. Saanto: 0,7 g otsikkoyhdistettä.

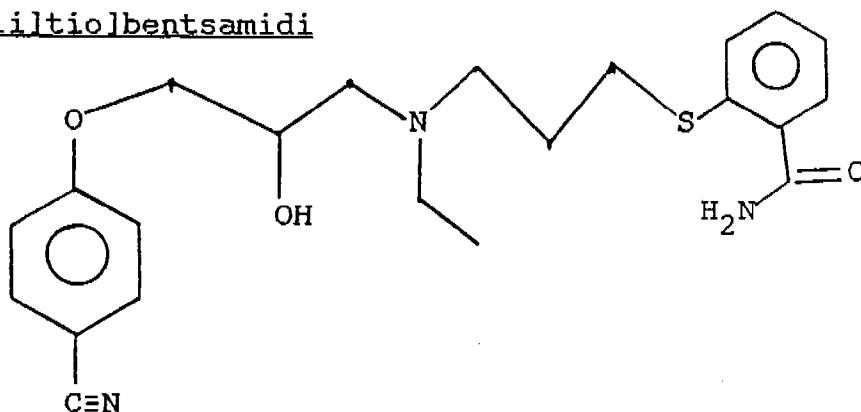
NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 10,95, 11,07, 12,93, 15,84, 20,10, 20,22, 47,03, 49,35, 49,63, 51,64, 51,98, 54,01, 54,11, 61,49, 68,94, 110,36, 118,42, 126,17, 131,55, 148,04, 148,14 ppm.

20

Esimerkki 5

2-[[3-[[3-(4-svanofenoksi)-2-hydroksipropyyli]etyyliaminol]-propyyli]tiolbentsamidi

25



30

5,5 g 2-(3-klooripropyyliitio)bentsamidia, 5,3 g 4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksipropoksi]bentsonitriiliä, 6,6 g kaliumkarbonaattia ja 7,2 g natriumjodidia sekoitettiin 100 ml:ssa asetonitriiliä ja kuumennettiin refluksoitumaan 2 päiväksi. Seos suodatettiin ja haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 1 M rikkihappoon. Sitten hapan kerros pestiin kahdesti eetteril-

35

lä, pH säädettiin emäksiseksi 10 M natriumhydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, käsiteltiin aktiivihiilellä, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös, 8,7 g, eristettiin pylväskromato-
5 grafialla. Saanto: 4,5 g otsikkoyhdistettä.

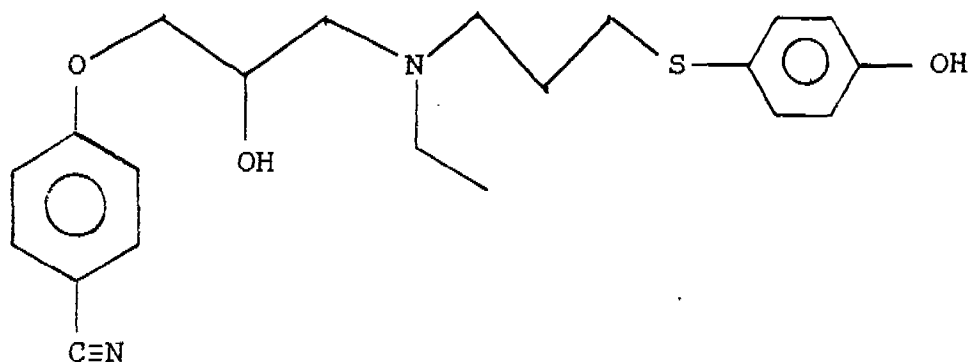
NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,10, 26,90, 41,48, 47,37, 50,28, 58,04, 66,07, 70,38, 103,56, 114,99, 118,81, 120,09, 124,22, 125,17, 126,15, 131,45, 133,49, 139,72, 161,79, 164,98 ppm.

10

Esimerkki 6

4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenvyli)tio)propyyli]aminol]-2-hyd-
roksipropoksilbentsonitriili

15

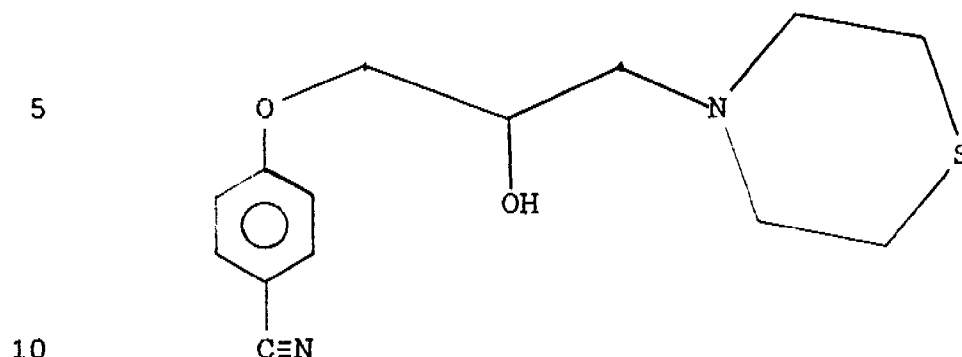


20

5,0 g 4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksipropoksilbentsonitriiliä ja 4,0 g 4-[(3-klooripropyli)tio]fenolia liuotettiin 70

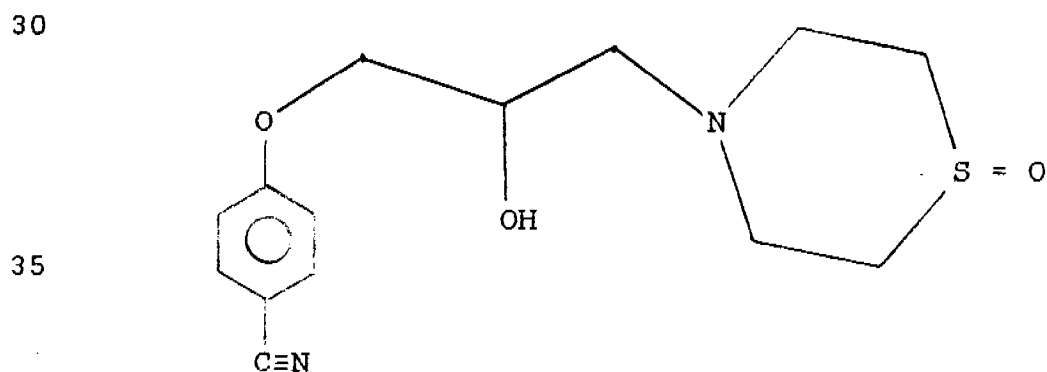
25 ml:aan asetonitriiliä ja sekoitettiin 6,4 g kaliumkarbonaatin ja 8,0 g natriumjodidin kanssa. Seosta refluksoitiin yön yli, suodatettiin, haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 2 M suolahappoon. Tämä hapan vesikerros pestiin kahdella eetterierällä, pH säädettiin emäksiseksi 10 M natriumhydroksidilla ja
30 uutettiin 3 dikloorimetaanierällä. Yhdistetyt dikloorimetaanikerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla sili-
kageelillä. Saanto: 3,6 g otsikkoyhdistettä.

35 NMR ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,56, 26,46, 33,76, 47,60, 51,94, 55,90, 65,90, 70,52, 103,95, 115,33, 116,15, 118,97, 125,46, 133,32, 134,08, 155,71, 162,07 ppm.

Esimerkki 74-[2-hydroksi-3-(4-tiomorfolinyyli)propoksi]bentsonitriili

4-(oksiranyylimetoksi)bentsonitriilin (10 g, 56,8 mmol) ja tiomorfoliinin (7 g, 67,8 mmol) liuosta 2-propanolissa (100 ml) sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin haih-
 15 dutettiin, öljymäinen jäännös liuotettiin suolahappoon (2 M, 50 ml) ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Hapan vesiliuos käsiteltiin natriumkarbonaattiliuoksella. Emäksinen vesiliuos uutettiin kolmesti metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuo-
 20 tin haihdutettiin. Raaka öljy kiteytettiin di-isopropyylieetteri/metyleenikloridista (9:1). Otsikkoyhdistettä saatiin 8,85 g (56 %) värittöminä kiteinä, sp. 94 - 95 °C.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 27,80, 55,17, 60,81, 65,11, 70,35,
 25 104,15, 115,18, 118,90, 133,81, 161,84 ppm.

Esimerkki 84-[2-hydroksi-3-(4-tiomorfolinyyli)propoksi]bentsonitriili, S-oksidi

Jääkylmään sekoitettuun 4-[2-hydroksi-3-(4-tiomorfolinyyli)-propoksilbentsonitriilin (5,57 g, 20 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (50 ml) lisättiin tolueeni-4-sulfonihappoa (3,80 g, 20 mmol) ja 5 min kuluttua 3-klooriperbentsoehappoa (3,80 g, 22 mmol). Liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Saatu suspensio käsiteltiin haihduttamalla liuotin. Jäännös käsiteltiin suolahapolla (2 M, 20 ml) ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Hapan vesiliuos käsiteltiin natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 12 ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Saatiin 5,3 g väritöntä kiinteää ainetta. Uudelleenkiteyttämällä metyleenikloridista di-isopropyylieetteriä lisäten antoi otsikkoyhdisteen (4,7 g, 80 %) värittöminä kiteinä, sp. 130 - 131 °C.

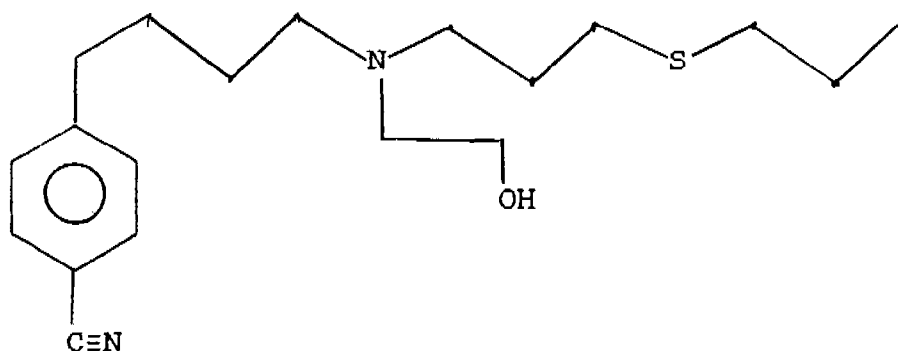
15

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 43,75, 45,06, 46,15, 46,21, 60,10, 65,81, 70,19, 104,18, 115,17, 118,88, 133,83, 161,76 ppm.

Esimerkki 9

20 4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyliitio)propyyli]aminol]butyyli]bentsonitriili

25



30

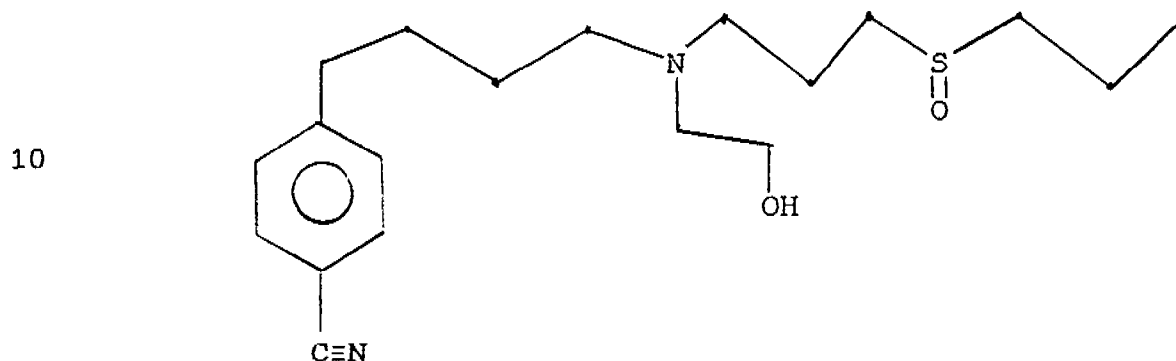
5,0 g 4-[4-[(2-hydroksietyyli)aminol]butyyli]bentsonitriiliä ja 4,9 g 1-bromi-3-(propyyliitio)propania liuotettiin 50 ml:aan isopropanolia. Lisättiin 6,3 g kaliumkarbonaattia ja seosta refluksoitettiin yön yli ja suodatettiin sen jälkeen ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla. Saanto: 4,3 g otsikkoyhdistettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 13,17, 22,64, 26,76, 28,35, 29,64, 34,04,

35,59, 52,44, 53,32, 55,52, 58,40, 109,32, 118,69, 128,67,
131,80, 147,77 ppm.

Esimerkki 10

5 4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]ami-
no]butyyli]bentsonitriili



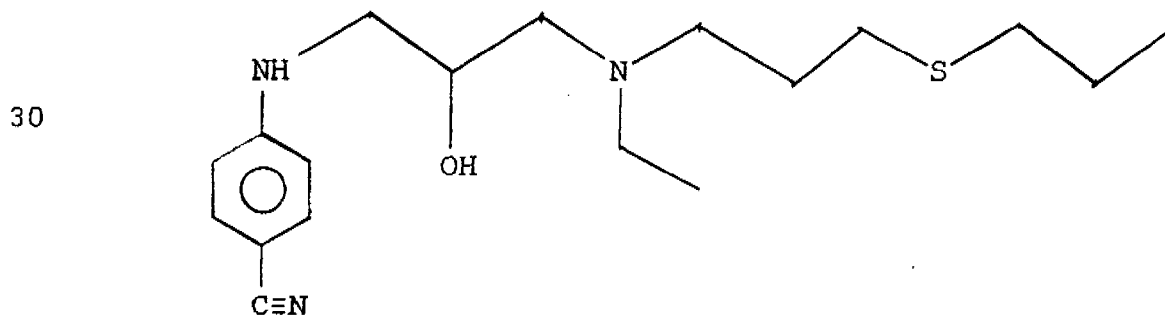
3,1 g 4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]aminol]butyyli]bentsonitriiliä hapetettiin 2,2 g:lla m-klooriperbentsoehappoa esimerkin 2 tavalla. Saatiin 0,8 g otsikkoyhdistettä.

20

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 13,27, 16,18, 20,45, 26,48, 28,52, 35,75, 50,01, 52,84, 54,57, 55,82, 58,70, 109,54, 118,88, 129,02, 132,01, 147,84 ppm.

25 Esimerkki 11

4-[[(3-etyyli[3-(propyyლისulfinyyli)propyyli]aminol]-2-hydroksipro-
pyyli]bentsonitriili



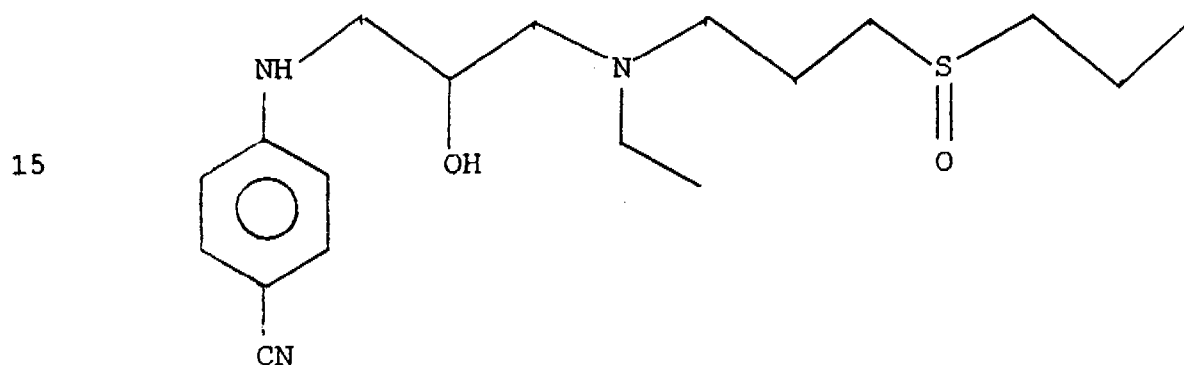
4-[(oksiranyylimetyyli)aminol]bentsonitriilin (4,7 g, 27 mmol) ja N-etyyli-3-(propyyლისulfinyyli)-1-propaaniamiinin (4,4 g, 27 mmol) liuosta 2-propanolissa (50 ml) refluksoitiiin yön yli.

Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä. Saanto: 3,2 g otsikkoyhdistettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,50, 13,25, 22,70, 26,86, 29,67, 34,15, 46,55, 47,44, 52,26, 57,33, 65,62, 98,15, 112,17, 120,30, 133,38, 151,47 ppm.

Esimerkki 12

4-[[3-[etyyli[3-(propyylisulfinvyli)propyyliilaminol-2-hydrok-
10 sipropyyli]bentsonitriili]



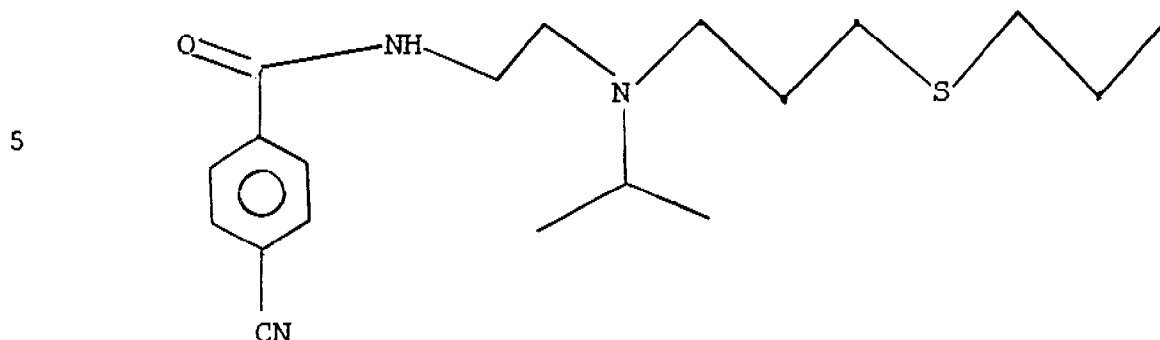
20

4-[[3-[etyyli[3-(propyylisulfinvyli)propyyliilaminol-2-hydrok-
siproppyyli]bentsonitriiliin (2,0 g, 5,9 mmol) ja tolueeni-4-
sulfonihapon (2,3 g, 11,9 mmol) liuosta etanolissa (50 ml)
sekoitettiin 0,5 h huoneenlämpötilassa. Seos jäähdytettiin
25 -10 °C:een ja lisättiin kiinteää 3-klooriperbentsoehappoa 0,5
h aikana. Liuosta sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Li-
sättiin kiinteää kalsiumhydroksidia (1,2 g, 16,4 mmol), jonka
jälkeen sekoitettiin 15 min. Suodattamalla ja haihduttamalla
saatiin öljymäinen jäännös. Puhdistamalla pylväskromatogra-
30 fialla silikageelillä saatiin 1,0 g otsikkoyhdistettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,17, 11,34, 13,15, 16,09, 20,47, 46,58, 46,64, 47,52, 47,60, 49,79, 50,00, 52,21, 52,40, 54,40, 54,46, 57,40, 57,43, 65,96, 66,02, 97,98, 112,13, 120,33,
35 133,33, 151,56 ppm.

Esimerkki 13

4-syano-N'-[N'-isopropyyli-N'-(3-propyyliitio)propyyli]amino-

etvylibentsamidia) N-asetyyli-N'-isopropyyli-N'-bentsyylidiaminoetaani

19,2 g (0,1 mol) N-asetyyli-N'-bentsyylidiaminoetaanin ja
 12,3 g (0,1 mol) 2-bromipropaanin liuosta 150 ml:ssa aseto-
 nitriiliä refluksoitettiin yhdessä 15 g hienojakoisen K_2CO_3 :n
 15 kanssa yön yli. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin.
 Saatiin 23,5 g (0,1 mol, 100 %) keltaista öljyä.

NMR: ^{13}C $CDCl_3$:ssa: 17,89, 23,03, 37,40, 48,06, 49,87, 53,69,
 126,85, 128,29, 128,48, 140,75, 169,71 ppm.

b) N-asetyyli-N'-isopropyylidiaminoetaani

23,5 g N-asetyyli-N'-isopropyyli-N'-bentsyylidiaminoetaanin
 liuokseen 200 ml:ssa etanolia lisättiin 1,5 g Pd/C (5-%), ja
 liuos hydrogenoitiin ilmakehän paineessa (2,3 l H_2 :ta absor-
 25 boitui). Liuos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin
 14,5 g (0,1 mol, 100 %) vaaleankeltaista öljyä.

NMR: ^{13}C $CDCl_3$:ssa: 21,07, 23,13, 38,09, 45,67, 49,74, 171,09
 ppm.

c) N-asetyyli-N'-isopropyyli-N'-(3-propyyliitio)propyylidiami-
noetaani

14,5 g (0,1 mol) N-asetyyli-N'-isopropyylidiaminoetaanin ja
 19,8 g (0,1 mol) 1-bromi-(3-propyyliitio)propaanin liuosta
 35 refluksoitettiin yön yli 18 g (0,13 mol) K_2CO_3 :n kanssa 200
 ml:ssa asetonitriiliä. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin
 kuiviin. Saatiin 15,0 g (58 mmol, 58 %) ruskeankeltaista
 öljymäistä nestettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 13,44, 17,89, 22,93, 23,25, 28,60, 29,90, 34,41, 37,54, 48,00, 48,54, 49,54, 169,85 ppm.

d) N-isopropyyli-N-(propyylitio)propyylidiaminoetaani

5 15,0 g N-asetyyli-N'-isopropyyli-N'-(3-propyylitio)propyyli-diaminoetaanin ja 3,83 g (58 mmol; 85-%) KOH:n liuosta 100 ml:ssa n-butanolia refluksoitiin 20 h. Butanoli poistettiin haihduttamalla ja jäännös liuotettiin veteen. Vesiliuos uu-
tettiin 4 x 50 ml:lla eetteriä. Eetterikerros kuivattiin
10 (NaSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Saanto 10,2 g (47 mmol, 81 %) keltaista öljyä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 13,35, 17,94, 23,11, 28,97, 29,72, 34,11, 40,53, 48,85, 49,96, 52,58 ppm.

15

e) 4-syano-N-[N'-isopropyyli-N'-(3-propyylitio)propyyli]ami-
noetyylibentsamidi

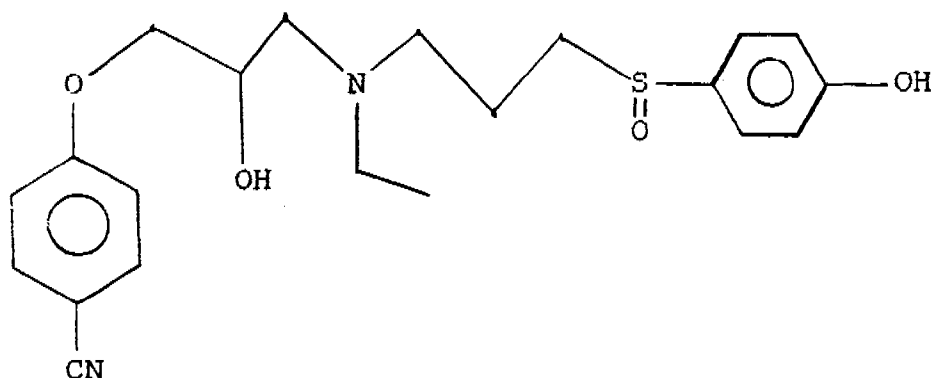
Jäähdytettyyn (-5 °C) 6,8 g (46,2 mmol) 4-syanobentsoehapon
suspensioon 100 ml:ssa etyyliasetaattia lisättiin 6,32 g
20 (46,2 mmol) isobutyliklooriformiaattia 0,5 h aikana. Muodos-
tunutta suspensiota sekoitettiin vielä 0,5 h, sitten lisät-
tiin 10,1 g (46,2 mmol) N-isopropyyli-N-(propyylitio)propyy-
lidiaminoetaania -5 °C:ssa. 1 h sekoituksen jälkeen kirkas
liuos kaadettiin veteen, ja seos uutettiin 4 x 50 ml:lla
25 eetteriä. Eetteriliuos kuivattiin (NaSO_4) ja haihdutettiin.
Tuote puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli,
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1). Saatiin 10,1 g (29,1 mmol, 63 %) vaalean-
keltaista öljymäistä nestettä.

30 NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 13,37, 17,82, 22,82, 28,30, 29,90, 34,39, 37,67, 47,55, 48,45, 49,46, 114,74, 117,99, 127,52, 132,31, 138,65, 165,23 ppm.

Esimerkki 14

35 4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenvyli)sulfinyylilpropyyli]ami-
nol]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili

5



10

a) 4-[3-[[3-[(4-asetylylioksi)fenvyli)tiolpropyyli]etyyliamino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili

Natriumhydroksidin liuokseen (0,9 g 25 ml:ssa dioksaania) lisättiin 4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenvyli)tiolpropyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriiliä (3,4 g, 8,8 mmol) ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia. Liuokseen lisättiin tipoittain asetyylikloridia (0,78 g, 10 mmol) liuotettuna dioksaaniin (10 ml). Liuosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Suodatuksen ja haihdutuksen jälkeen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin, käsiteltiin aktiivihiehillä ja suodatettiin seliitin läpi. Liuotin haihdutettiin. Saatiin 3,8 g otsikkoyhdistettä.

b) 4-[3-[etyyli[3-[(4-hydroksifenvyli)sulfinyyli]propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili

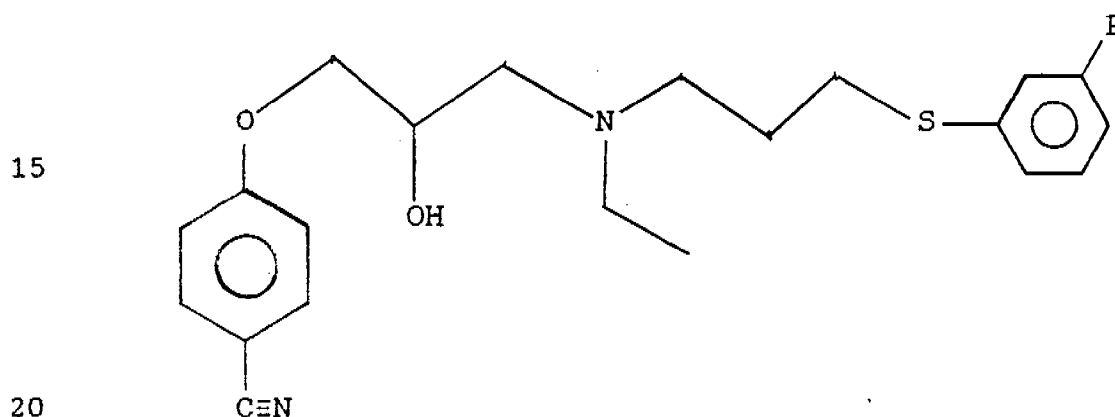
4-[3-[[3-[(4-asetylylioksi)fenvyli)tiolpropyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriilin (3,80 g, 8,8 mmol) ja tolueeni-4-sulfonihapon (1,67 g, 8,8 mmol) liuosta etanolissa (100 ml) sekoitettiin ja jäähdytettiin -15 °C:een. Jäähdytettyyn liuokseen lisättiin 3-klooriperbentsoehapon (2,05 g, 8,8 mmol) liuos etanolissa (10 ml). Liuosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Lisättiin natriumhydroksidia (8,8 g, 0,22 mol) ja liuosta sekoitettiin 1 h. Säädettiin pH arvoon noin 7 suolahapolla. Haihduttamisen jälkeen jäännös käsiteltiin 2 m suolahapolla ja pestiin dietyylieetterillä. Happaman vesikerroksen pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 9 ja uutettiin kolmella erällä etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattijakeet kuivattiin natriumsulfaattilla ja haih-

dutettiin. Öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä. Saatiin 0,9 g otsikkoyhdistettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,29, 11,40, 20,34, 20,52, 47,53, 52,09, 52,37, 54,47, 54,72, 56,06, 66,21, 70,42, 70,46, 104,09, 115,28, 116,70, 119,08, 126,35, 131,68, 131,94, 133,94, 160,41, 186,69 ppm.

Esimerkki 15

10 4-[3-[etyyli[3-[(3-fluorifenyyli)tiolpropyyli]aminol]-2-hydroksipropoksilbentsonitriili



a) 1-kloori-3-[(3-fluorifenyyli)tiolpropani

1-bromi-3-klooripropanin (6,5 g, 41 mmol), 3-merkaptofluoribentseenin (5,3 g, 41 mmol) ja kaliumkarbonaatin (11,3 g) suspensiota asetonitriilissä (60 ml) refluksoitiin yön yli. Suspensio suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin, pestiin natriumhydroksidilla, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Saatiin 8,4 g otsikkoyhdistettä.

30

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 30,29, 31,55, 43,12, 112,76, 112,84, 113,01, 115,44, 115,63, 124,36, 130,15, 130,21, 138,32, 138,90, 161,89, 162,88 ppm.

35 b) 4-[3-[etyyli[3-[(3-fluorifenyyli)tiolpropyyli]aminol]-2-hydroksipropoksilbentsonitriili

4-[3-(etyyliamino)-2-hydroksilbentsonitriilin (5 g, 23 mmol) ja 1-kloori-3-[(3-fluorifenyyli)tiolpropanin (4,65 g, 23

mmol) ja kaliumkarbonaatin (6,35 g) suspensiota asetonitriilissä (70 ml) refluksoitiin yön yli. Suspensio suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 2 M suolahappoon, pestiin dietyylieetterillä ja uutettiin metyleenikloridilla (43 x 75 ml). Uute käsiteltiin 2 M natriumhydroksidilla, kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Saatiin 6,85 g otsikkoyhdistettä.

NMR: ^{13}C CDCl_3 :ssa: 11,43, 26,22, 30,77, 47,48, 52,13, 56,05, 65,94, 70,43, 103,87, 112,27, 112,44, 114,74, 114,93, 115,08, 118,88, 122,78, 129,22, 129,82, 133,64, 138,99, 161,87, 163,58 ppm.

Esimerkki farmaseuttisesta koostumuksesta

Seuraavat esimerkit kuvaavat farmaseuttisten koostumusten valmistusta. Ilmaisus "vaikuttava aine" tarkoittaa tämän keksinnön mukaista yhdistettä tai sen suolaa.

Valmiste A. Pehmeät gelatiinikapselit

500 g vaikuttavaa ainetta sekoitettiin 500 g maissiöljyn kanssa, minkä jälkeen seos täytettiin pehmeisiin gelatiinikapseleihin, jokaisen kapselin sisältäessä 100 mg seosta (se on, 50 mg vaikuttavaa ainetta).

Valmiste B. Pehmeät gelatiinikapselit

500 g vaikuttavaa ainetta sekoitettiin 750 g maapähkinäöljyn kanssa, minkä jälkeen seos täytettiin pehmeisiin gelatiinikapseleihin, jokaisen kapselin sisältäessä 125 mg seosta (se on, 50 mg vaikuttavaa ainetta).

Valmiste C. Tabletit

50 kg vaikuttavaa ainetta sekoitettiin 20 kg piihapon kanssa, tavaramerkki Aerosil. Sen kanssa sekoitettiin 45 kg perunatärkkelystä ja 50 kg laktoosia, ja seos kostutettiin tärkkelystahnalla, joka oli valmistettu 5 kg:sta perunatärkkelystä ja tislatusista vedestä, minkä jälkeen seos rakeistettiin seulan läpi. Rakeet kuivattiin ja seulottiin, minkä jälkeen niihin sekoitettiin 2 kg magnesiumstearaattia. Lopuksi seos puris-

tettiin tableteiksi, jotka painoivat 172 mg kukin.

Valmiste D. Poretabletit

100 g vaikuttavaa ainetta, 140 g hienojakoista sitruunahappoa, 100 g hienojakoista natriumvetykarbonaattia, 3,5 g magnesiumstearaattia ja aromiaineita (riittävä määrä) sekoitettiin ja seos puristettiin tableteiksi, joista kukin sisälsi 100 mg vaikuttavaa ainetta.

10 Valmiste E. Jatkuvasti vapauttavat tabletit

200 g vaikuttavaa ainetta sulatettiin yhdessä 50 g steariinihapon ja 50 g karnaubavahaa. Näin saatu seos jäähdytettiin ja jauhettiin hiukkaskokoon korkeintaan 1 mm halkaisijaltaan. Näin saatu seos sekoitettiin 5 g magnesiumstearaatin kanssa ja puristettiin tableteiksi, joista kukin painoi 305 g. Jokainen tabletti sisältää siten 200 mg vaikuttavaa ainetta.

Valmiste F. Ruiskeliuos

vaikuttava aine	3,0 mg
20 natriumpyrosulfiitti	0,5 mg
dinatriumedetaatti	0,1 mg
natriumkloridi	8,5 mg
steriiliä vettä ruiskeeseen	1 ml:aan

25 Valmiste G. Kovat gelatiinikapselit

10 g vaikuttavaa ainetta sekoitettiin 400 g laktoosin kanssa ja lopuksi lisättiin 2 g magnesiumstearaattia. Seos täytettiin koviin gelatiinikapseleihin, jokaisen kapselin sisältyessä 206 mg seosta (se on, 5 mg vaikuttavaa ainetta).

30

Valmiste H. Tabletit

50 g vaikuttavaa ainetta sekoitettiin 1500 g laktoosin, 200 g mikrokiteisen selluloosan ja 10 g magnesiumstearaatin kanssa. Lopuksi puristettiin tabletteja, joissa oli 5 mg vaikuttavaa ainetta ja ytimen paino 176 mg.

Farmakologia

Lääkkeiden, jotka aiheuttavat viiveen uudelleenpolarisoitu-

misprosessissa, pidentäen siten ajanjaksoa, jonka aikana sydän ei pysty vastaamaan uuteen ärsykkeeseen (niinkutsuttu refraktaarivaihe), sanotaan saavan aikaan III ryhmän antia-rytmiavaikutuksen (Vaughan Williams, 1970, 1984). Tämä vaikutus voidaan havaita sydänlihassolujen aktiopotentiaalin pidentymänä, ja se voidaan mitata suoraan transmembraanipotentiaolimittauksilla tai epäsuorasti yksivaiheaktiopotentiaalissa. Tähän keksintöön kuuluvat yhdisteet tutkittiin jäljellä tekniikalla.

10

Koiraspuoliset marsut nukutettiin barbituraatilla ja tuuletettiin huoneilmalla verikaasuja tarkkaillen. Sydän otettiin esille rintaontelon avauksella ja kiertäjähermot katkaistiin. Mitattiin tavallinen sydänkäyrä ihoelektrodeilla, ja yksivaiheinen aktiopotentiaali (MAP) mitattiin sydänkammion, tavallisesti vasemman, epikardiaalipinnalta, erityisesti suunnitellulla kaksinapaisella elektrodilla, joka painettiin varovasti epikardiaalista pintaa vasten tai kiinnitettiin imupainetta käyttäen. Otettiin myös paikallinen sydänkäyrä MAP-elektrodin alueelta (ääreiselektrodin ja ihoelektrodivertailun välinen). Valtimoverenpaine mitattiin valtimokatetrin kautta yhdestä reisivaltimosta, ja käytettiin laskimonsisäistä reittiä barbituraatin ja testattavien aineiden ruiskuttamiseen. Koska sydänsolujen depolarisaation kesto (MAP:n kesto) riippuu sydämen lyöntitaajuudesta, on lääkkeen vaikutuksen arviointi suoritettava vakio-lyöntitaajuudella. Tähän tarkoitukseen vasempaan eteiseen kiinnitettiin tahdistinelektrodi, ja sydäntä ärsytettiin sähköisesti vakio-lyöntitaajuudella, joka oli jonkin verran tavallista sinussolmuketaajuutta korkeampi.

30

Ensimmäiseen seulontaan käytettiin yksivaiheaktiopotentiaalin kestoa 75-% uudelleenpolarisoitumisella. Kaikki kokeet suoritettiin β -adrenoreseptorisalpauksen aikana, joka aiheutettiin esikäsittelemällä 0,5 mg/kg propranololilla.

35

Testattavat aineet annettiin laskimonsisäisesti 30 sekunnin aikana nostaen annoksia tarkasti etukäteen määrätyn ajanjaksoin ja rekisteröinnit suoritettiin tarkoin aikaväleihin annos-

telun jälkeen, sekä Mingograph-piirturilla että nauhalle signaalien myöhempää analyysiä varten tilaustyönä tehdyllä tietokoneohjelmalla. Tehtiin annos/vaste-käyrät eri muuttujille, ja annokset, jotka tarvitaan 10- ja 20-% MAP:n keston saavuttamiseen, määritettiin interpolaatiolla. Annosta, joka antaa 20 % lisäyksen MAP:n kestoon (D_{20} -MAP), käytettiin mittana tehosta.

Valikoituja yhdisteitä käytettiin edelleen muihin kokeisiin nukutuksenalaisissa ja pitkällisesti mittalaitteisiin kiinnitetyillä tajuissaan olevilla koirilla, joilla rekisteröitiin myös vaikutukset eteis- ja kammiorefraktaarisuuteen.

Taulukko 1

15 aine esimer-

kistä no.	D_{20} -MAP	VERP
esim. 2	7,2	e.t.
20 esim. 9	7,2	e.t.

D_{20} -MAP = -log annos (mol/kg), joka antaa 20-% kasvun MAP:n kestossa nukutetuissa marsuissa (katso seulontamenetelmää).

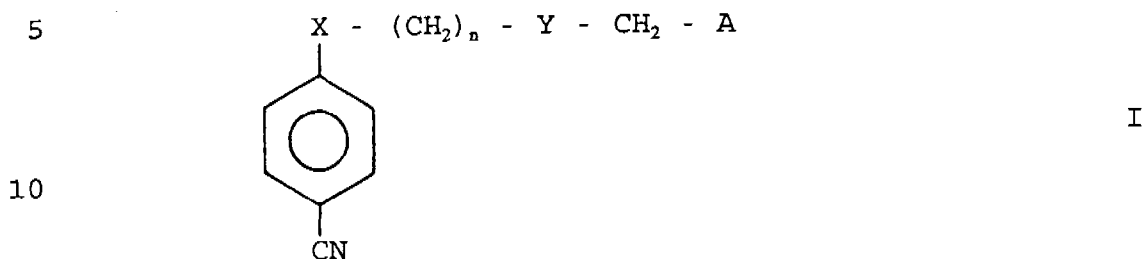
25 Muutos kammiorefraktaarisuudessa (VERP) nukutetuissa ja tajuissaan olevissa koirissa annostasolla, jotka vastasivat D_{20} -MAP-annosta marsuissa.

+ = pidentynyt VERP

30 e.t. = ei testattu

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



ja silloin kun se on soveliaista, raseemisen seoksen muodossa tai stereoisomeerisen komponentin muodossa ja sen farmaseut-

15

tisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

X on O, CH₂, CHOH, CONH tai NH,

20

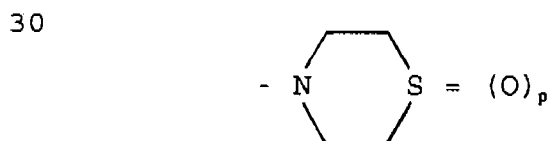
n on kokonaisluku 0, 1 tai 2,

Y on [CH₂]_m tai CHOH,

m on kokonaisluku 0 tai 1, ja

A on ryhmä

25



35 jossa

R_a on suoraketjuinen tai haaroittunut hydroksialkyyli- tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 5 hiiliatomia,

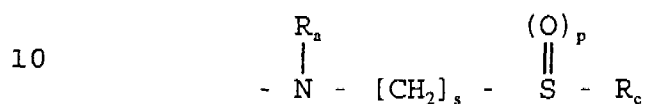
40 R_c on tyydyttynyt suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä fluori, hydroksi, CONH₂,

p on kokonaisluku 0, 1 tai 2,

s on kokonaisluku 2, 3, 4 tai 5,

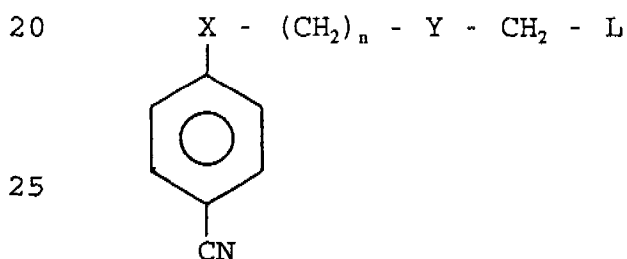
5 sillä ehdolla, että kun X on O ja

A on ryhmä

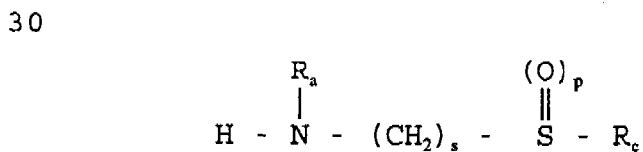


niin R_c on substituoitumaton fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä,
15 joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla
ryhmästä fluori, hydroksi, $CONH_2$, **tunnettu** siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava



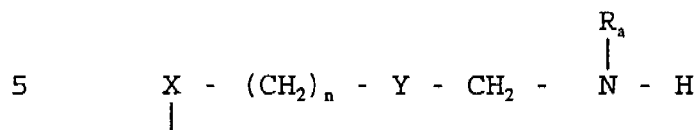
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



35

jossa X, n, Y, R_a , s, p ja R_c ovat edellä esitetyt ja L on kor-
vautuva ryhmä kuten Br, Cl, I, mesyylioksi tai tosylioksi,
tai

b) yhdiste, jolla on kaava

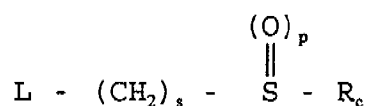


10



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

15



20 jossa X, n, Y, R_a, s, p ja R_c ovat edellä esitetyt ja L on korvautuva ryhmä kuten Cl, Br, I, mesyylioksi tai tosyylioksi, tai

25 c) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa p on 1 tai 2, kaavan I mukainen yhdiste, jossa p on 0, hapetetaan, tai

d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa

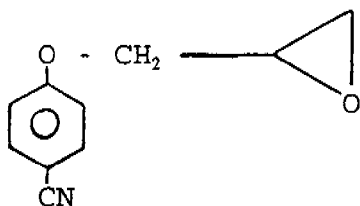
30 X on O,

n = 1,

Y = CHOH,

p = 0, 1 tai 2,

35 R_a, R_c ja s ovat edellä esitetyt, saatetaan yhdiste, jolla on kaava



40

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

A - H

5 jossa A on edellä esitetty,

minkä jälkeen, haluttaessa, jollakin menetelmästä a) - d) saatu yhdiste muutetaan stereoisomeerikseen tai farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

10

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on O, CH₂, CHOH, CONH, NH, n on 0 tai 1,

15 Y on CHOH tai (CH₂)_m, jossa m on 0 tai 1,

A on ryhmä $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ N \end{array} - (CH_2)_s - \begin{array}{c} (O)_p \\ || \\ S \end{array} - R_c$, jossa

20

R_a on CH₃, C₂H₅, C₃H₇ tai CH₂CH₂OH,
s on 3 tai 4,
p on 0 tai 1,

25 R_c on C₂H₅, C₃H₇ tai substituoitumaton fenyyli tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu substituentilla joukosta OH, F.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa

30

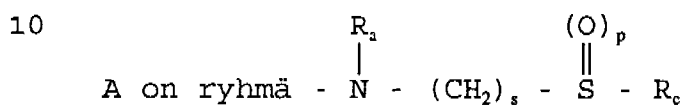
X on O,
n on 1,
Y on CHOH tai (CH₂)_m, jossa m on 1,

35 A on ryhmä $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ N \end{array} - [CH_2]_s - \begin{array}{c} (O)_p \\ || \\ S \end{array} - R_c$

jossa R_a on CH₃, C₂H₅, C₃H₇ tai CH₂CH₂OH,
s on 3,
p on 0 tai 1,

R_c on substituoitumaton fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu substituentilla joukosta OH, F.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä,
 5 että valmistetaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa
 X on CH_2
 n on 0 tai 1,
 Y on CHOH tai $(\text{CH}_2)_m$, jossa $m = 0$ tai 1,



- jossa R_a on CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 tai $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 15 s on 3,
 p on 0 tai 1,
 R_c on C_2H_5 tai C_3H_7 .

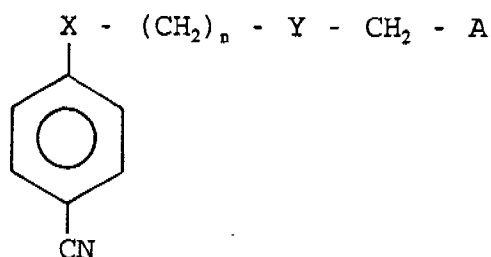
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä,
 20 että valmistetaan 4-[3-[etyyli[3-(fenyylisulfinyyli)propyyli]amino]-2-hydroksipropoksi]bentsonitriili.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä,
 että valmistetaan 4-[4-[(2-hydroksietyyli)[3-(propyyli)propyyli]amino]butyyli]bentsonitriili.
 25

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv
 förening med formeln

30



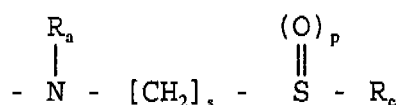
35

I

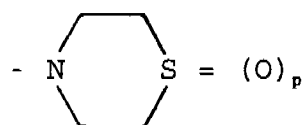
och när tillämpligt i form av en racemisk blandning eller i form av en stereoisomerkomponent och farmaceutiskt godtagbara salter därav, i vilken formel

- 5 X är O, CH₂, CHOH, CONH eller NH,
 n är ett heltal 0, 1 eller 2,
 Y är [CH₂]_m eller CHOH,
 m är ett heltal 0 eller 1, och
 A är en grupp

10



15



vari R_a är en rak eller grenad hydroxialkyl- eller rak eller grenad alkylgrupp innehållande 1-5 kolatomer,

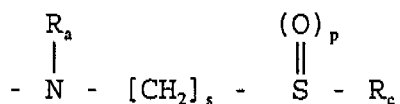
20

R_c är en mättad, rak eller grenad alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer, eller en fenylgrupp eventuellt substituerad med en eller flera substituenten ur gruppen fluor, hydroxi, CONH₂,

- 25 p är ett heltal 0, 1 eller 2,
 s är ett heltal 2, 3, 4 eller 5,

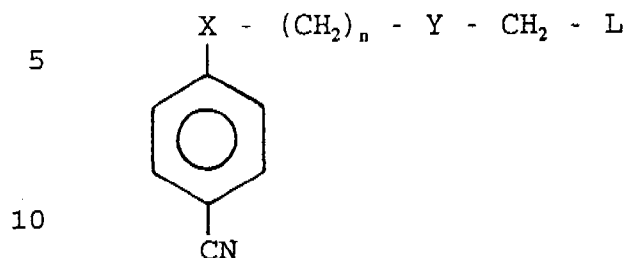
med villkoret att när X är O och
 A är en grupp

30



- 35 är R_c en osubstituerad fenylgrupp eller en fenylgrupp substituerad med en eller flera substituenten ur gruppen fluor, hydroxi, CONH₂, kännetecknat av att

a) en förening med formeln

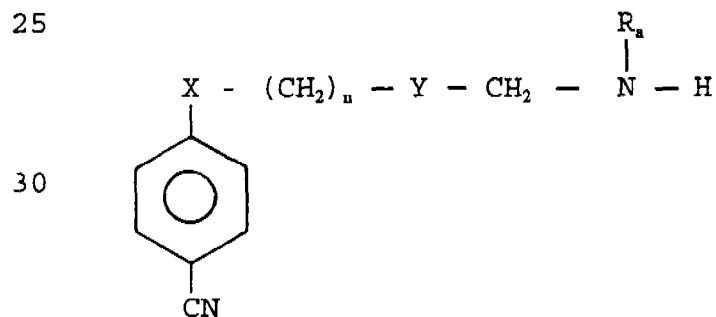


omsättes med en förening med formeln

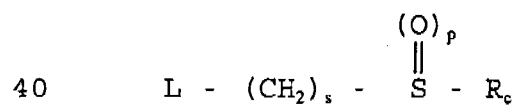


20 vari X, n, Y, R_a, s, p och R_c har ovan angiven betydelse och L är en lämnande grupp, såsom Br, Cl, I, mesyloxi eller tosyl-oxi, eller

b) en förening med formeln



35 omsättes med en förening av formeln



vari X, n, Y, R_a, s, p och R_c har ovan angiven betydelse och L är en lämnande grupp, såsom Cl, Br, I, mesyloxi eller tosyl-oxi, eller

45

c) för framställning av en förening med formeln I, vari p är 1 eller 2, oxideras en förening med formeln I, vari p är 0, eller

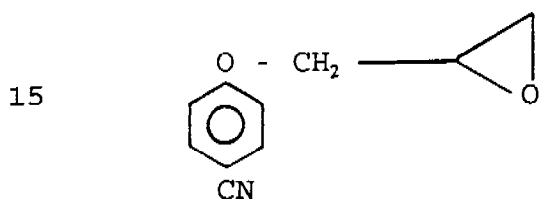
5 d) för framställning av en förening med formeln I, vari X är O,

n = 1,

Y = CHOH,

p = 0, 1 eller 2,

10 R_a , R_c och s har ovan angiven betydelse, omsättes en förening med formeln



20 med en förening med formeln

A - H

25 vari A har ovan angiven betydelse,

varefter, om så önskas, en förening erhållen medelst något av förfarandena a) - d) omvandlas till en stereoisomer eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

30 2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I, vari

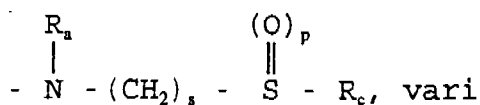
X är O, CH_2 , CHOH, CONH, NH,

n är 0 eller 1,

Y är CHOH eller $(\text{CH}_2)_m$, vari m är 0 eller 1,

35

A är en grupp



40

R_a är CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 eller CH_2CH_2OH ,
 s är 3 eller 4,
 p är 0 eller 1,

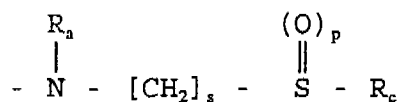
- 5 R_c är C_2H_5 , C_3H_7 eller en osubstituerad fenyl eller en fenylgrupp substituerad med en substituent ur gruppen OH, F.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I, vari

- 10 X är O,
 n är 1,
 Y är $CHOH$ eller $(CH_2)_m$, vari m är 1,

A är en grupp

15



20

- vari R_a är CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 eller CH_2CH_2OH ,
 s är 3,
 p är 0 eller 1,
 R_c är en osubstituerad fenylgrupp eller en fenylgrupp substituerad med en substituent ur gruppen OH, F.

25

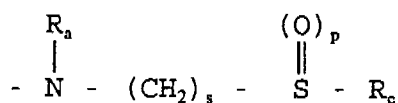
4. Förfarande enligt patentkrav 2, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I, vari

X är CH_2

- 30 n är 0 eller 1,
 Y är $CHOH$ eller $(CH_2)_m$, vari $m = 0$ eller 1,

A är en grupp

35



vari R_a är CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 eller CH_2CH_2OH ,

40

s är 3
 p är 0 eller 1,

R_e är C₂H₅ eller C₃H₇.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att man framställer 4-[3-[etyl[3-(fenylsulfinyl)propyl]amino]-2-hydro-
5 xipropoxi]bensonitril.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att man framställer 4-[4-[(2-hydroxietyl)[3-(propyltio)propyl]amino]-
butyl]bensonitril.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE -A-2503222, CO7C 121/75

DK

FR

GB -A-1433920, CO7C 149/42

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:

16.9.94 L. Heli

Allekirjoitus