

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853584 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853584**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D401/12
C07D211:90
C07D217:04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.09.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.09.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.03.1986**

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

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

28.09.1984 AT 22898_A/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •POLI Industria Chimica S.p.A., Piazza Agrippa 1 Milano, Italy, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Massaroli, Giangiacomo, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

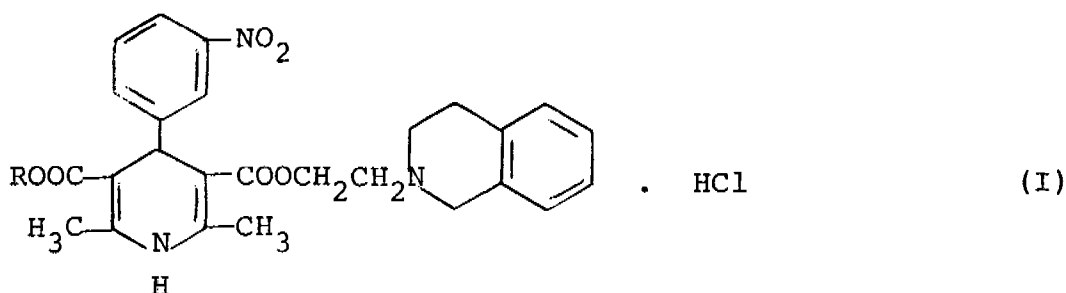
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten 1,4-dihydropyridiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva 1,4-dihydropyridiner.

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten 1,4-dihydropyridiinien valmistamiseksi

Keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisia 1,4-dihydropyridiini johdannaisia



jossa R on metyyli, etyyli tai isopropyyli.

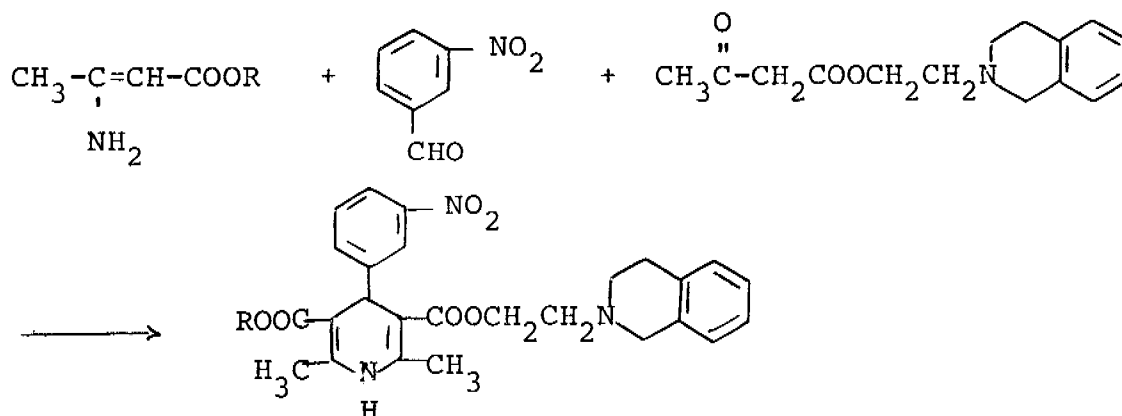
Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on Ca^{++} -antagonistinen in vitro aktiivisuus, joka on verrattavissa tunnettujen kalsiumantagonistien nifedipiinin ja nikardipiinin aktiivisuuksiin (ks. US-patentit 3 485 847 ja 3 644 627 ja JP-patentti 74-109384).

Otsikon yhdisteillä on lisäksi merkittävä ja pitkäaikainen hypotensiivinen aktiivisuus in vivo, huomattavasti pitkäaikaisempi kuin nifedipiinin ja yhtä pitkäaikainen kuin nikardipiinin aktiivisuus; nifedipiiniin ja nikardepiiniin verrattuna niillä on huomattavasti alhaisempi toksisuus.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on siten, verrattuna kahteen yllä mainittuun yhdisteeseen, parempi terapeuttinen indeksi ja niitä voidaan käyttää ihmisen lääkitykseen koronaari- ja perifeerisiä suonia laajentavina, hypotensiivisinä ja antianginaalisina lääkeaineina.

Keksinnön toisena kohteena ovat farmaseuttiset koostumukset, joilla on verisuonia laajentava, hypotensiivinen ja antianginaalinen aktiivisuus, ja jotka sisältävät aktiivisena aineena yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä.

Otsikon yhdisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla reagoittamalla kiehuvaan alkoholiliuokseen ekvimolekulaariset määrät alkyyli-3-aminokrotonaattia ($\text{CH}_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}=\text{CH}-\text{COOR}$, R on metyyli, etyyli tai isopropyyyliryhmä), 3-nitrobentsaldehydiä ja 2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)etyyli)asetoasetaattia seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



Seuraava esimerkki kuvaa keksintöä sitä millään tavoin rajoittamatta.

Esimerkki

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini-dikarboksylihapon 3-metyyli-, 5-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)etyyli)diesterin monohydrokloridi (I, R=CH₃)

Seosta, joka sisälsi 13,05 g (0,05 moolia) 2-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)etyyli)asetoasetaattia, 5,75 g (0,05 moolia) metyyli-3-aminokrotonaattia ja 7,55 g (0,05 moolia) 3-nitrobentsaldehydiä refluksoitettiin 7 tuntia 40 ml:ssa isopropanolia. Liuotin haihdutettiin vakuuissa ja jäännös puhdistettiin liuottamalla 20 ml:aan etyyliasetaattia ja alumiinikolonnikromatografioimalla (eluenttina etyyliasetaatti). Jakeet, jotka sisälsivät haluttua tuotetta sekoitettiin, haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja öljymäinen jäännös liuotettiin 70 ml:aan kloroformia. Saatua liuosta sekoitettiin 30 ml:ssa 2N-HCl:n vesiliuosta ja orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös kitey-

tettiin etanolista, jolloin saatiin kellertävä kiteinen tuote, jonka sulamispiste oli 210-212°C.

Saanto 12,4 g (47 %).

Alkuaineanalyysi, $C_{27}H_{29}N_3O_6 \cdot HCl$

Laskettu % C 61,41, H 5,53, N 7,95

Havaittu % C 61,29, H 5,64, N 7,86

Samalla tavalla valmistettiin kaavan I mukainen yhdiste, jossa $R = C_2H_5$; sp. 192-194°C (EtOH).

Alkuaineanalyysi, $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

Laskettu % C 62,04, H 5,76, N 7,75

Havaittu % C 61,88, H 5,71, N 7,56

$R = CH(CH_3)_2$; sp. 169-171°C (EtOH-Et₂O).

Alkuaineanalyysi, $C_{29}H_{33}N_3O_6 \cdot HCl$

Laskettu % C 62,64, H 5,98, N 7,55

Havaittu % C 62,70, H 5,92, N 7,43

Seuraavassa kuvataan otsikkoyhdisteiden farmako-toksikologisia ominaisuuksia.

Ca⁺⁺-antagonistinen aktiivisuus

Ca⁺⁺-antagonistinen aktiivisuus in vitro, joka määritettiin rotan rinta-aortan spiraalimaisilla segmenteillä T. Godfraind'in julkaisussa J. Pharm. Exptl. Ther. 224, 443 (1983) kuvaaman menetelmän mukaisesti, ilmaistiin IC₅₀-arvoina (pitoisuus, joka vähensi 50 % CaCl₂:lla aiheutettua supistumista). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 1.

Taulukko 1 - Ca⁺⁺-antagonistinen aktiivisuus CaCl₂:lla stimuloitulle eristetylle rotan aortalle

<u>Yhdiste</u>	<u>IC₅₀ (Mg/l)</u>
I, R = CH ₃	2,4
I, R = C ₂ H ₅	2,7
I, R = CH(CH ₃) ₂	3,1
nifedipiini	2,8
nikardipiini	2,5

Antihypertensiivinen aktiivisuus

Antihypertensiivinen aktiivisuus määritettiin annostelemalla otsikon yhdisteitä oraalisesti karboksimeetyyliselluloosasuspensionä, jossa oli 0,5 prosentista suolaliuosta, rotille, jotka kärsivät spontaanisesti ylipaineesta, ja mittaamalla häntävaltimon systolinen paine 15 minuutin, 1 tunnin, 3 tunnin ja 5 tunnin kuluttua tutkittavan yhdisteen annostelusta.

Tulokset on esitetty taulukossa 2 ilmaistuna käsittelyn jälkeisen systolisen paineen laskun prosenttiosuuksina.

Taulukko 2 - Antihypertensiivinen aktiivisuus per os

Yhdiste	mg/kg annos	Eläinten lukumäärä	Paine alkutilanteessa (mm Hg)	Paineen vaihtelut (paine lähtötilanteessa - paine annostuksen jälkeen)			
				15 min	1 h	3 h	5 h
I, R = CH ₃	3	5	185 +6,4	54 +7,3	86 +12,8	73 +9,2	49 +8,7
I, R = C ₂ H ₅	3	5	207 +10,2	43 +7,1	31 +9,4	22 +5,8	11 +6,9
I, R = CH(CH ₃) ₂	3	5	192 +8,2	39 +7,6	38 +6,9	18 +6,1	2 +3,1
nifedipiini	3	5	184 +8,3	41 +5,4	23 +6,1	12 +4,3	9 +5,6
nikardipiini	3	5	188 +4,6	49 +11,3	52 +9,7	36 +6,2	21 +5,8

Akuutti toksisuus

Akuutti toksisuus määritettiin molempia sukupuolia olevilla hiirillä tutkittavien yhdisteiden annostuksen jälkeen kokeen 14. päivänä ja ilmaistiin LD₅₀-arvoina. Annostus tapahtui oraalisesti karboksimeetyyliselluloosassa 0,5 prosentin suspensioina suolaliuoksessa. Tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 - Akuutti toksisuus hiirillä

<u>Yhdiste</u>	<u>LD₅₀ per os (mg/kg)</u>
I, R = CH ₃	> 1000
I, R = C ₂ H ₅	> 1000
I, R = CH(CH ₃) ₂	> 1000
nifedipiini	700
nikardipiini	350

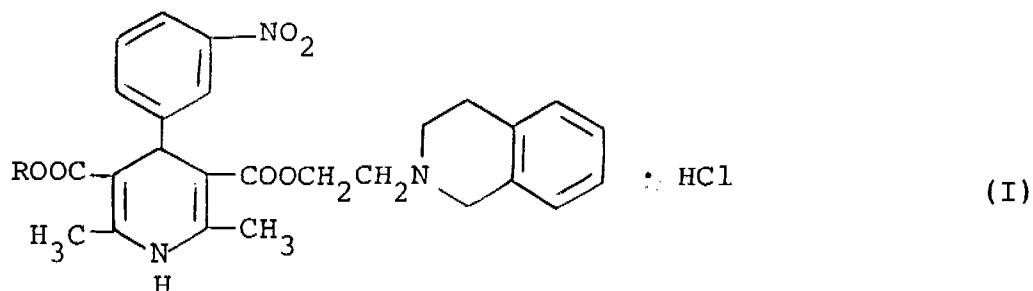
Keksintö koskee myöskin kaikkia teollisesti käyttökelpoisia sovellutusmuotoja, jotka liittyvät otsikon yhdisteiden käyttöön antihypertensiivisinä, antianginaalisina ja koronaari- ja perifeerisiä suonia laajentavina aineina. Eräs keksinnön oleellinen sovellutusmuoto on tällöin farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät ainakin yhtä otsikon yhdistettä yksinään tai sekoitettuna farmaseuttiseen apuaineeseen tablettien, kapseleiden, jauheiden, oraalisiksi liuoksiksi tai suspensioiksi valmistettävien granulaattien tai siirappien muodossa.

Aktiiviset ainesosat voivat olla yksin kapseleissa. Muutoin ne voidaan formuloida käyttäen tavanomaisia farmaseuttisia apuaineita kuten laktoosin tai talkin tapaisia kantaja-aineita magnesiumstearaatin ja steariinihapon tapaisia granulointiapuaineita, suspensioaineita kuten metyyliiselluloosa ja/tai pintaaktiivisia aineita kuten polyoksietyleenistearaatti; säilöntäaineita kuten etyyli-p-hydroksibentsoaattia ja hajusteita voidaan myöskin käyttää.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset yhdisteet formuloidaan edullisesti yksikköannoksiksi, jotka sisältävät 10-500 mg kaavan I mukaista yhdistettä sekoitettuna farmaseuttiseen apuaineeseen. Tällaisia yksikköannoksia voidaan annostella yhdestä kolmeen kertaan päivässä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen farmaseuttisesti aktiivisen 1,4-dihydropyridiini johdannaisen,



jossa R on metyyli, etyyli tai isopropyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava $\text{CH}_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}=\text{CH}-\text{COOR}$, jossa R on yllä määriteltä reagoitetaan 3-nitrobentsaldehydin ja 2-2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)7etyyli7asetoasetaatin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini dikarboksyyliliapon 3-metyyli-, 5-2-2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)7etyyli7diesterin monohydrokloridi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini dikarboksyyliliapon 3-etyyli-, 5-2-2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)7etyyli7diesterin monohydrokloridi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini dikarboksyyliliapon 3-isopropyyli-, 5-2-2-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyyli)7etyyli7diesterin monohydrokloridi.