(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 790778 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 790778

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.03.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.09.1979**

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

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

09.03.1978 SE 7802686-1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • AB Hässle, Mölndal Sweden, TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Berntsson, Peder Bernhard, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden synteettiseksi valmistamiseksi ja tällaisista synteeseistäsaadut välituotteet.

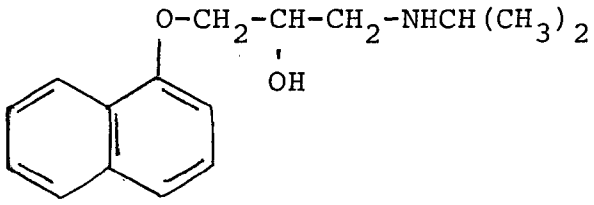
Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva föreningar och mellanprodukter erhållna vid sådasynteser.

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

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden synteettiseksi valmistamiseksi ja tällaisista synteeseistä saadut välituotteet - Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva föreningar och mellanprodukter erhållna vid sådana synteser

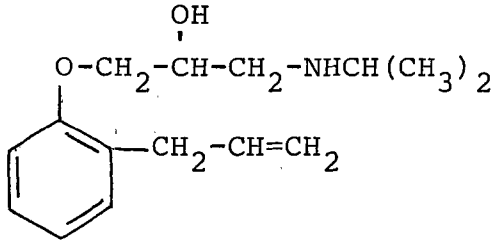
Esillä oleva keksintö koskee menetelmiä β-reseptoreja salpaavien parasubstituoitujen fenoksihydroksipropyyliamiinien valmistamiseksi ja välituotteita, joita käytetään näiden yhdisteiden valmistuksessa.

β-reseptoreja salpaavilla aineilla kuten propanololilla



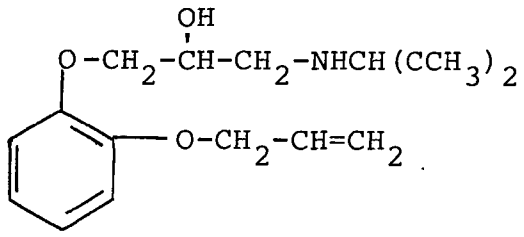
(I)

alprenololilla



(II)

ja oksprenololilla



(III)

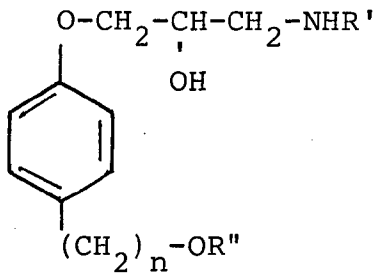
on osoittautunut olevan hyvä terapeuttinen vaikutus käsiteltäessä sydänsairauksia ja verisuonisairauksia, kuten angina pectorista, korkeata verenpainetta, vasoregulatorista neurasteniaa ja määrättyjä arytmian muotoja.

Näiden yhdisteiden terapeuttisessa käytössä on esiintynyt määrättyjä haittoja, koska ne eivät salpaa ainoastaan β-reseptoreja sydämessä, mikä aikaansaa terapeuttisen vaikutuksen, vaan myös verisuonissa ja keuhkoputkissa olevat β-reseptorit. Viimemainittu salpausvaikutus aikaansaa haitallisia sivuvaikutuksia määrätyissä potilaissa, joilla on taipumus astmaan tai joilla on latenttinen astma. Keuhkoputkissa olevien β-reseptorien salpaaminen voi näissä tapauksissa aiheuttaa keuhkoputkikouristuksen ja astmakohtauksia. Tästä syystä astma on vastaindikaatio käsiteltäessä sydänsairauksia tunnetuilla β-reseptoreja salpaavilla yhdisteillä, kuten propranololilla, alprenololilla ja oksprenololilla. Näiden yhdisteiden β-reseptoreja salpaava vaikutus verisuonissa aiheuttaa sen, että lisämunuaisten ytimestä vapautuva adrenaliini aiheuttaa verenpaineen huomattavan kohoamisen eikä tasapainoitettua verenpaineen kohottavaa ja alentavaa vaikutusta, joka normaalisti on seurauksena adrenaliinin lisäyksestä.

Tästä johtuen esillä olevan keksinnön päätarkoituksena on aikaansaada menetelmiä parasubstituoitujen fenoksihydroksipropyyliamiiniyhdisteiden synteettiseksi valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on erilaisia farmakologisia ominaisuuksia ja joita käytetään sydänsairauksien käsittelyssä.

Keksinnön toisena tarkoituksena on aikaansaada välituotteita sellaisten yhdisteiden synteettiseksi valmistamiseksi, joilla on terapeuttinen vaikutus sydänsairauksia käsiteltäessä, aiheuttamatta sellaisia komplikaatioita, jotka johtuvat β-salpautumisesta keuhkoputkissa ja verisuonissa.

Tämä ja muita senkaltaisia keksinnön päämääriä aikaansaadaan annostelemalla sellaisia parasubstituoituja fenoksihydroksipropyyliamiinijohdannaisia, joilla on seuraava yleinen kaava:



(IV)

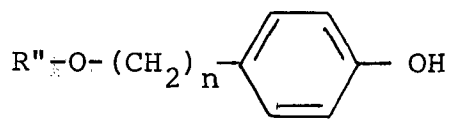
ja niiden farmaseuttisesti sopivia myrkyttömiä happoadditiosuoloja, jossa kaavassa R' on isopropyyli- tai tertiäärinen butyyliradikaali, R" on suora tai haarautunut alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja n on 1, 2 tai 3.

Keksinnön mukaiset para-substituoidut fenoksi-hydroksipropyyliamiini-yhdisteet sisältävät epäsymmetrisen hiiliatomin ja esiintyvät tämän johdosta optisesti aktiivisissa muodoissa. Raseeminen seos voidaan luonnollisesti hajoittaa optisiin antipodeihinsa hyvin tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi käyttämällä optisesti aktiivisia happoja, kuten viinihappoa, kamferi-10-sulfonihappoa, dibentsoyyli-viinihappoa yms. Esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat: 1-isopropyyliamino-3-/p-(β-metoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2, 1-isopropyyliamino-3-/p-(β-etoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2, 1-isopropyyliamino-3-/p-(etoksimetyyli)-fenoksyyli-propanoli-2, 1-isopropyyliamino-3-/p-(γ-metoksipropyyli)-fenoksi/-propanoli-2.

1-isopropyyliamino-3-/p-(β-metoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2 on edullinen sekä rasemaattina että farmaseuttisten ja optisesti aktiivisten isomeeriensä muodossa.

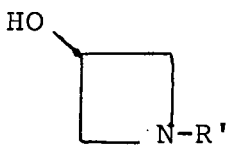
Kaavan IV mukaisia para-substituoituja fenoksi-hydroksipropyyli-amiineja voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä.

I. Reaktio sellaisen yhdisteen, jolla on kaava



(V)

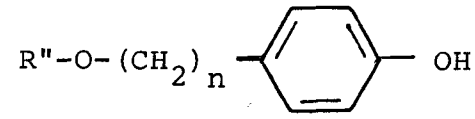
ja sellaisen yhdisteen välillä, jolla on kaava



(VI)

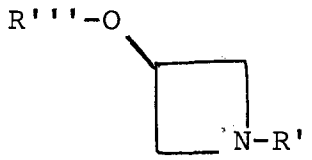
joissa kaavoissa R' on isopropyyli- tai tertiäärinen butyyliradikaali, R" on suora tai haarautunut alempi alkyyliradikaali, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja n on 1, 2 tai 3.

II. Reaktio sellaisen yhdisteen, jolla on kaava



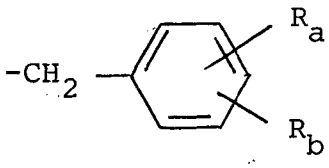
(V)

ja sellaisen yhdisteen välillä, jolla on kaava



(VII)

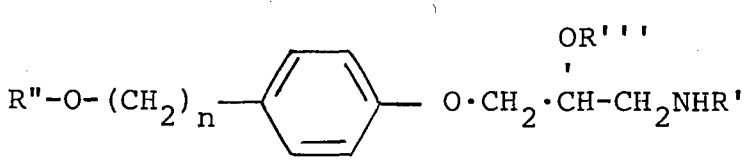
joissa kaavoissa R' ja R" tarkoittavat samaa kuin edellä kohdassa I ja R''' on valittu ryhmästä, jonka muodostavat



$-CH_2-O-R_c$, ja

$-R_d$

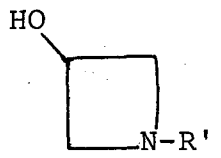
joissa kaavoissa R_a ja R_b voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin niistä on valittu ryhmästä, jonka muodostavat -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -Cl, $-OCH_3$ ja OC_2H_5, ja R_c on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-(n)C_3H_7$, $-(iso)C_3H_7$, $-(tert)C_4H_9$, $-CH_2CH_2OCH_3$, ja joissa edelleen R_d on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-(tert)C_4H_9$ ja $-(tert)C_5H_{11}$, jonka jälkeen täten muodostettu keksinnön mukainen välituote



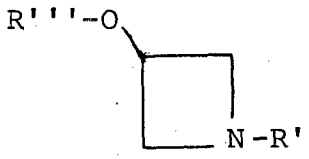
(VIII)

saatetaan de-esteröimisreaktioon, kuten esimerkiksi hydrauskäsittelyyn, käyttäen katalysaattorina Pd-C tai Raney-Ni, tai käsittelemällä pyridiinihydrobromidilla useita tunteja korotetussa lämpötilassa, tai käsittelemällä HCl:llä tai HBr:llä vedessä tai metanolissa.

III. Lähtöaine, jolla on kaavat

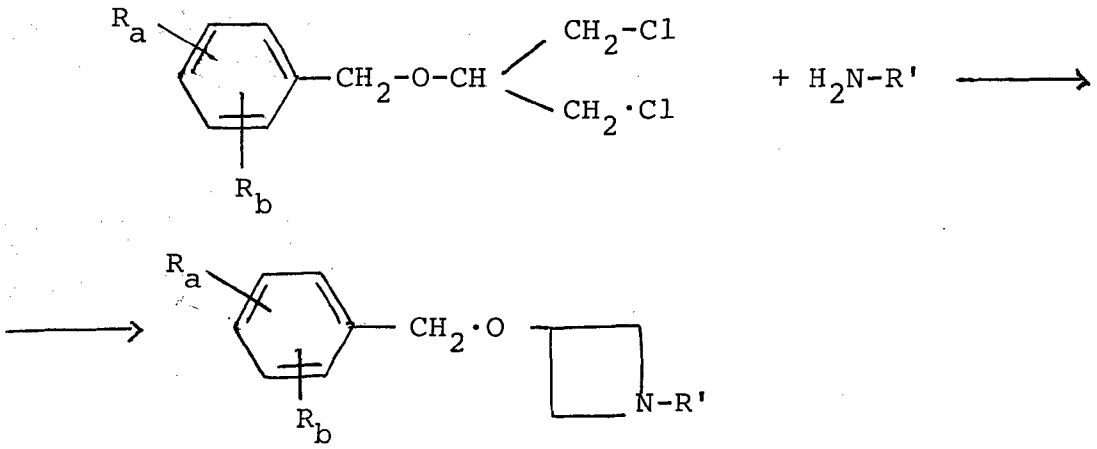


(VI) ja



(VII)

voidaan valmistaa synteettisesti seuraavalla tavalla käyttäen bentsyylioksijohdannaista, esimerkiksi seuraavan esimerkin mukaisesti:



(IX)

Kaavan (VII) ja (IX) mukaiset atsetidiiniyhdisteet, joiden asema 3 on substituoitu eetteriryhmällä, voidaan muuttaa kaavan VI mukaisiksi atsetidinoleiksi pelkistämällä vedyn avulla.

Vedyllä pelkistäminen voidaan toteuttaa lämpötila-alueella, joka on huoneen lämpötilasta lämpötilaan 100°C, edullisesti lämpötilassa 40-50°C, vetypaineen ollessa 1-100 ilmakehää, edullisesti 1-50 kp/cm^2, metallikatalyyttiä, kuten Raney-nikkeliä, Raney-kobolttia, U-nikkeliä, palladiumia tai platinaa käyttäen.

Pelkistys voidaan toteuttaa ilman liuotinta, mutta on edullista suorittaa tämä pelkistäminen käyttäen polaarista liuotinta, esimerkiksi vesipitoisia tai vedettömiä alkoholeja, kuten esim. metanolia tai etanolia, ja eettereitä, esimerkiksi dietyylieetteriä.

Kaavan IX mukaisista yhdisteistä ei ole aina helppoa poistaa selektiivisesti ainoastaan bentsyyliryhmää atsetidiinirenkaan reaktiivisuuden johdosta ja sen steerisen estymisen johdosta, joka johtuu 3-asemassa olevasta bentsyylistä ja 1-asemassa olevista alkyyliryhmistä atsetidiinirenkaassa. Tämän johdosta on vaikeata poistaa bentsyyliryhmää epäorgaanisen hapon avulla. Käytettäessä hiilellä olevaa

palladiumkatalyyttiä ja suoritettaessa reaktio huoneenlämpötilassa ja ilmakehän paineessa, saadaan tulokseksi pääasiallisesti ainoastaan lähtöainetta. Hiilellä olevaa palladiumkatalyyttiä käytettäessä on tämän johdosta välttämätöntä käyttää huomattavasti voimakkaampia reaktio-olosuhteita. Ne katalyytit, jotka voivat aikaansaada edullisesti vetypelkistyksen suhteellisen lievissä reaktio-olosuhteissa, ovat Raney-nikkeli ja U-nikkeli.

Haluttaessa voidaan saatu rasemaatti hajoittaa optisesti aktiivisiksi antipodeiksi. Haluttaessa farmaseuttisesti sopivaa myrkytöntä happoadditiosuolaa saatetaan muodostunut yhdiste reagoimaan jonkin sopivan hapon kanssa.

Näiden uusien para-substituoitujen fenoksihydroksipropyyliamiinien ominaisuudet, erikoisesti niiden selektiivisyys mitä tulee β-reseptorien salpaamiseen sydämessä, tekee ne käyttökelpoisiksi sydänsairauksien käsittelyyn eläimissä ihminen mukaanlukien. Kliinisessä käytössä annostellaan keksinnön mukaisia yhdisteitä tavallisesti oraalisesti, rektaalisesti tai injektoimalla sellaisten farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät aktiivisena aineosana ainakin yhtä kaavan IV mukaista yhdistettä. Aktiivista aineosaa voidaan käyttää joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti sopivana myrkyttömänä happoadditiosuolana, esimerkiksi hydrokloridina, laktaattina, asetaattina, sulfamaattina yms. yhdessä jonkin farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa. Ne termit, jotka koskevat keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä, käsittävät tämän johdosta riippumatta siitä, ovatko ne yleisiä tai spesifisiä, sekä vapaan amiiniemäksen että vapaan emäksen happoadditiosuolat mikäli se yhteys, jossa näitä termejä käytetään erikoisesti esimerkeissä, ei ole ristiriidassa tämän laajan määritelmän kanssa. Kantaja voi olla kiinteä, puolikiinteä tai juokseva laimennusaine tai kapseli.

Tällaiset farmaseuttiset valmisteet muodostavat keksinnön erään lisätoteuttamismuodon. Tällainen aktiiviinen aine käsittää tavallisesti 0,1-95 paino-% valmisteesta, edullisesti 0,5-20 paino-%, injektioon tarkoitetuissa valmisteissa ja 0,2-50 paino-% oraaliseen annosteluun tarkoitetuissa valmisteissa.

Sellaisten farmaseuttisten valmisteiden muodostamiseksi, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä annosyksikön muodossa oraalista käytäntöä varten, sekoitetaan valitut yhdisteet kiinteän, jauhemaisen kantajan, esim. laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen, kuten perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin, selluloosajohdannaisen tai gelatiinin ja voiteluaineen, kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, polyetyleeniglykolivahojen yms. kanssa ja puristetaan sitten tablettien muodostamiseksi. Päällystettyjä tabletteja valmistettaessa voidaan edellä mainitulla tavalla valmistetut sydänosat päällystää väkevällä sokeriliuoksella, joka voi sisältää esimerkiksi arabikumia, gelatiinia, talkkia, titaanidioksidia yms. Tabletti voidaan vaihtoehtoisesti päällystää lakalla, joka on liuotettu helposti haihtuvaan orgaaniseen liuottimeen, tai orgaanisten liuottimien seoksella. Näihin päällysteisiin voidaan lisätä värejä, jolloin voidaan helposti erottaa toisistaan tabletit, jotka sisältävät erilaisia aktiivisia aineita tai aktiivisten yhdisteiden erilaisia määriä.

Pehmeiden gelatiinikapseleiden (helmimäiset suljetut kapselit) valmistamiseksi, jotka on muodostettu gelatiinista ja esimerkiksi glyserolista, tai tämäntapaisten suljettujen kapseleiden valmistamiseksi, voidaan aktiivinen aine sekoittaa kasvisöljyjen kanssa. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen aineen rakeisteen yhdessä kiinteiden jauhemaisten kantajien, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen (esimerkiksi perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin), selluloosajohdannaisen tai gelatiinin kanssa.

Rektaalista annostelua varten tarkoitetut annosyksiköt voidaan valmistaa peräpuikkojen muodossa, jotka sisältävät aktiivisen aineen seoksena neutraalin perusrasvan kanssa, tai rektaalisten gelatiinikapselien muodossa, jotka sisältävät aktiivisen aineosan seoksena kasvisöljyn tai parafiiniöljyn kanssa.

Oraaliseen käyttöön tarkoitetut juoksevat valmisteet voivat olla siirappien tai suspensioiden muodossa, esimerkiksi liuoksina, jotka sisältävät 0,2 - noin 20 paino-% aktiivista ainetta, jolla on kaava IV jäljellä olevan osan muodostuessa sokerista ja etanolin, veden, glyserolin ja propyleeniglykolin seoksesta. Tällaiset juoksevat valmisteet voivat mahdollisesti sisältää myös väriaineita, makuaineita

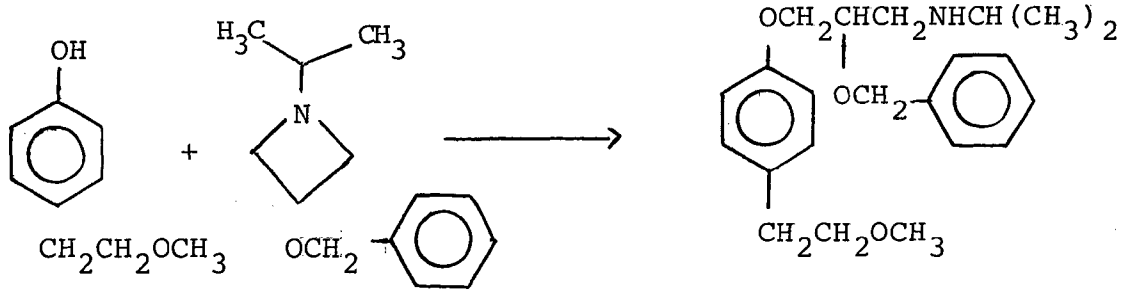
sakkariinia ja sakeutusaineena karboksimetyyliselluloosaa.

Parenteraaliseen annosteluun injektion avulla tarkoitettuja liuoksia voidaan valmistaa aktiivisen aineen farmaseuttisesti sopivan suolan vesiliuoksena edullisesti väkevyydessä noin 0,5-10 paino-%. Nämä liuokset voivat myös sisältää stabiloimisainetta ja/tai puskuroimisainetta ja niitä voidaan sopivasti pitää kaupan eri suuruisten annosyksikköampullien muodossa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat periaatteita keksinnön toteuttamiseksi eivätkä ole tarkoitetut rajoittamaan millään lailla keksinnön suojapiiriä. Kaikki prosenttimäärät ovat painoprosentteja ellei muuta ole mainittu.

Esimerkki 1

N-isopropyyli-/2-bentsyylioksi,3-/4-(2-metoksietyyli)fenoksi//-propyyliamiini



I II XIII

8,3 g (0,055 moolia) yhdistettä I, 10,25 g (0,05 moolia) yhdistettä II ja 0,005 moolia kiinteätä KOH:ta, sekoitetaan keskenään ja kuumennetaan lämpötilassa 160° 20 tuntia käyttäen argon-kaasua reaktioseoksen suojaamiseksi kosketukselta ilman kanssa. Tämän jälkeen seos jäähdytetään ja lisätään 150 ml eetteriä ja tämän jälkeen 100 ml vettä. Vesikerroksen pH säädetään arvoon 2. Eetterikerros sisältää reagoimatonta yhdistettä I (4,2 g; 0,07 moolia). Vesikerrokseen lisätään 0,08 moolia NaCl ja pH säädetään arvoon 2,0 H_2SO_4:n avulla. Vesifaasi uutetaan $CHCl_3$:lla. Saanto 9 g kaavan XIII mukaista hydrokloridia. Uuttamistuote on ei-tislautuva neste.

Alkuaineanalyysi	C	H	N	O
Todettu:	73,92	8,74	3,92	13,42
Laskettu:	74,02	8,68	3,92	13,44

Sekä H- että ^{13}C-NMR-spektrit vastaavat teoreettista rakennetta.

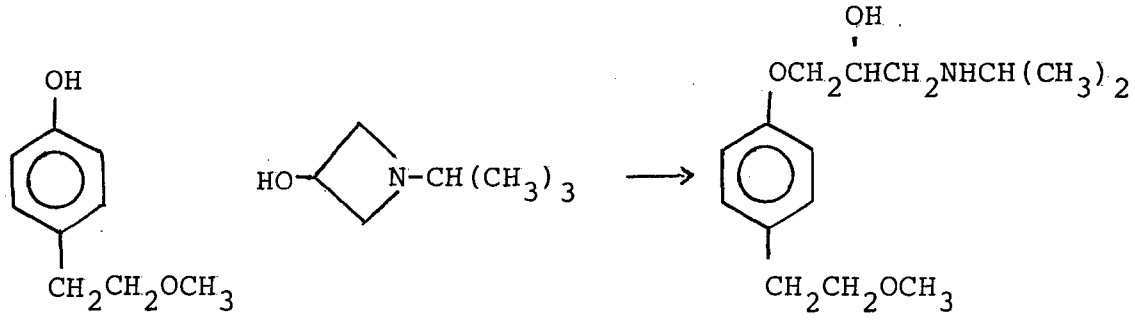
Esimerkki 2

Meneteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 lisäämättä kuitenkaan KOH:ta.

Saanto: 5,6 g. Kun on lisätty NaCl:ää ja uutettu $CHCl_3$:lla ei saatu enempää lopputuotetta.

Esimerkki 3

Metoprololin synteesi atsetidinolia käyttäen



I II III

5,75 g (0,05 moolia) yhdistettä II, 8,3 g (0,055 moolia) yhdistettä I ja 0,32 g (0,005 moolia) KOH sekoitetaan keskenään ja kuumennetaan argonkehässä lämpötilassa 160° 20 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään tämän jälkeen ja lisätään 150 ml eetteriä ja 100 ml vettä. Vesifaasin pH säädetään arvoon 2 1 N HCl:n avulla. Eetterifaasi haihdutetaan ja jäännöksen muodostaa 3,6 g reagoimatonta yhdistettä I.

Vesikerroksen pH säädetään tämän jälkeen arvoon 10 2 N NaOH-liuoksella ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi haihdutetaan, jolloin saadaan 6,6 g (50 %) yhdistettä III.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden synteettistä valmistusta käytettäessä esimerkin 1 ja 3 mukaisia menetelmiä.

Esimerkki 4

1-isopropyyliamino-3-/p-(β-etoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2-hydrokloridi. Sp. 102°C. Ekvivalenttipaino: todettu 323,0, laskettu 317,8.

Esimerkki 5

1-isopropyyliamino-3-(p-etoksimetyyli-fenoksi)-propanoli-2. Sp. 94°C. Ekvivalenttipaino: todettu 304,0, laskettu 303,8.

Esimerkki 6

1-tertiäärinen butyyliamino-3-/p-(β-metoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2-hydrokloridi, sp. 116°C. Ekvivalenttipaino: todettu 319, laskettu 318.

Esimerkki 7

Valmistetaan 1-isopropyyliamino-3-/p-(γ-metoksipropyyli)-fenoksi/-propanoli-2, sp. 89°C (hydrokloridi).

Esimerkki 8

Valmistetaan 1-isopropyyliamino-3-/p-(β-metoksietyyli)-fenoksi/-propanoli-2-hydrokloridi. Sp. 83°C.

Farmakologinen tutkimus

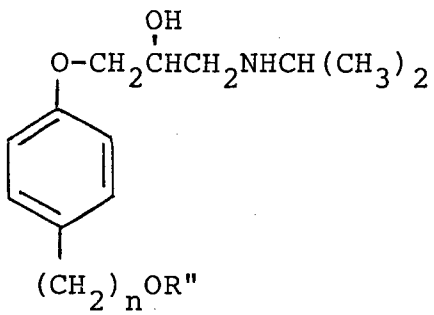
Edellä olevien esimerkkien mukaisesti valmistettuja yhdisteitä tutkittiin kissojen avulla vaikutuksen (ominaisaktiivisuus) ja salpaavan vaikutuksen suhteen sydämen lyöntinopeuteen sekä pintaverisuonien laajenemisen suhteen isoprenaliiniä käyttäen. Akuuttinen LD_{50}-arvo määrättiin hiiristä. Alprenololia käytettiin vertailuaineena.

Kissat, joiden paino oli välillä 1,8 ja 2,8 kg, anestetoitiin 30 ml/kg natriumpentobarbitalilla intraperitoneaalisesti. Näitä kissoja oli esikäsitelty käyttäen 5 mg/kg reserpiiniä intramuskulääriisesti noin 18 tuntia ennen koetta. Bilateraalinen vagotomia suoritettiin ennen kokeen alkua.

Sydämen lyöntinopeus rekisteröitiin Offner-kardiotakometrillä, jota ohjattiin EKG-kompleksin avulla. Valtimon verenpaineen keskiarvo todettiin kaulavaltimosta. Perifeerinen vastus mitattiin kissan yhdestä jalasta seuraavalla tavalla. Reisivaltimo avattiin nivus-

alueella ja jalkaan perfundoitiin verta, jota johdettiin sigma-moottoripumpun avulla vakionopeudella. Virtausvastus (paine) rekisteröitiin painetransduktorin avulla, joka oli liitetty kateetteriin pumpun toiselle puolelle. Verenkierto estettiin tassussa kovan suonisiteen avulla. Intravenööttisesti injektoitu isoprenaliini kohotti sydämen lyöntinopeutta ja pienensi läpivirtauspainetta. Se isoprenaliiniannos, joka aikaansai 70-80 % maksimaalisesta kronotrooppisesta vaikutuksesta, määrättiin sitten. Tämä annos (tavallisesti 0,1 µg/kg) lisättiin sitten 20 minuutin väliajoin. 10 minuuttia ennen jokaista isoprenaliini-injektiota lisättiin koeaine intravenööttisesti 2 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ollessa 0,01 mg/kg ja jokainen seuraava annos lisättiin nelinkertaiseksi. Sitten määrättiin koeaineen ominaisvaikutus. Se annos, joka aikaansai 50 %:sen isoprenaliinivaikutuksen salpautumisen, määrättiin piirretystä logaritmisesta annos-salpausprosenttikäyrästä.

Taulukko I kuvaa näiden kokeiden tuloksia mitä tulee stimuloimisvaikutukseen kissojen sydämen lyöntinopeuteen, β-salpausvaikutukseen, sydämen lyöntitiheyteen ja verisuonten perifeeriseen vastustukseen kissoissa sekä LD_{50}-arvoon, kun hiirille oli annettu intraperitoneaalisena annoksena keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla oli kaava



(X)

Taulukko I

Kokeillut yhdisteet	Reserpinisoitu kissa			Hiiri
$-(CH_2)_n-OR''$ (allyyliä lukuunottamatta)	Ominaisvaikutus, % maksimaalisesta isoprenaliinivaikutuksesta sydämen lyöntinopeuteen	β-salvattu lyöntinopeus, ED_{50} mg/kg	β-salvattu perifeerinen verisuonten vastus, ED_{50} mg/kg	LD_{50} i.p. mg/kg
o-allyyli (alprenololi)	20	0,1	0,05	100
$CH_3OCH_2CH_2-$ (esim. 3)	0	0,4	3	200
$C_2H_5OCH_2CH_2-$ (esim. 4)	0	0,3	4	150
$C_2H_5OCH_2-$ (esim. 5)	0	0,4	6	175

Taulukon I tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset fenoksihydroksipropyyliamiini-koeyhdisteet olivat 3-4 kertaa vähemmän aktiivisia kuin alprenololi eli vertailuaine mitä tulee β-reseptorien salpautumiseen sydämessä. Koeyhdisteiden perifeerinen β-salpausvaikutus verisuonissa oli 60-120 kertaa alhaisempi kuin alprenololin vastaava vaikutus. Nämä tulokset osoittavat, että koeyhdisteet aikaansaavat β-reseptorien suhteellisesti voimakkaamman salpautumisen sydämessä kuin sileissä lihaksissa. Tämän kardioselektiivisyytensä johdosta aikaansaavat keksinnön mukaiset yhdisteet terapeuttisen vaikutuksen sydänverisuonisairauksia käsiteltäessä aikaansaamatta minkäänlaista keuhkoputkissa ja verisuonissa tapahtuvan β-salpautumisen aiheuttamaa komplikaatiovaaraa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat menetelmiä määrättyjen farmaseuttisten valmisteiden muodostamiseksi.

Esimerkki 9

Siirappi, joka sisältää 2 % (paino per tilavuus) keksinnön mukaista aktiivista ainetta, valmistettiin seuraavista aineosista:

1-isopropyyliamino-3-(p-metoksietyyli-fenoksi)-propanoli-2/HCl/	2,0 g
Sakkariinia	0,6 g
Sokeria	30,0 g
Glyserolia	5,0 g
Makuaineita	0,1 g
Etanolia (96 %)	10,0 ml
Tislattua vettä (loput)	100,0 ml:aan saakka

Sokeri, sakkariini ja eetterisuola liuotettiin 60 g:aan kuumaa vettä. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin glyseroli ja tämän jälkeen makuaineiden etanoliliuos. Seos saatettiin sitten 100 ml:n tilavuuteen veden avulla.

Tässä valmisteessa oleva aktiivinen aine voidaan korvata muilla farmaseuttisesti sopivilla myrkyttömillä happoadditiosuoloilla.

Esimerkki 10

1-isopropyyliamino-3-(p-etoksietyylifenoksi)-propanoli-2-hydrokloridia (250 g) sekoitettiin laktoosin (175,8 g), perunatärkkelyksen (169,7 g) ja kolloidaalisen piioksidin (32 g) kanssa. Seos kostutettiin 10 %:sella gelatiiniliuoksella ja rakeistettiin 12-silmukkaisen seulan lävitse. Kuivaamisen jälkeen tähän sekoitettiin perunatärkkelystä (160 g), talkkia (50 g) ja magnesiumstearaattia (2,5 g) ja saatu seos puristettiin tableteiksi (10 000), jotka sisälsivät 25 milligrammaa aktiivista ainetta, joka on sopivaa käytettäväksi tableteissa. Tabletit merkittiin murtoviivalla sen seikan mahdollistamiseksi, että voitiin annostella muita annoksia kuin 25 mg tai sen kerrannaisannoksia.

Esimerkki 11

Rakeiste valmistettiin 1-isopropyyliamino-3-(etoksimetyylifenoksi)-propanoli-2-hydrokloridista (250 g), laktoosista (175,9 g) ja polyvinyylipyrrolidonin (25 g) alkoholiliuoksesta. Kuivaamisen jälkeen sekoitettiin rakeisteeseen talkkia (25 g), perunatärkkelystä (40 g) ja magnesiumstearaattia (2,50 g) ja puristettiin 10 000 kaksoiskuperaksi tabletiksi. Nämä tabletit päällystettiin ensin 10 %:sella shellakkaliuoksella ja sitten vesiliuoksella, joka sisälsi sakkaroosia (45 %), arabikumia (5 %), gelatiinia (4 %) ja väriä (0,2 %). Talkkia ja puuterisokeria käytettiin sirotepuuterina 15 ensimmäisen päällysteen jälkeen. Päällysteelle annettiin sitten viimeistely käyttäen 66 %:sta sokerisiirappia ja kiillotettiin 10 %:sella carnauba-vahan hiilitetrakloridiliuoksella.

Esimerkki 12

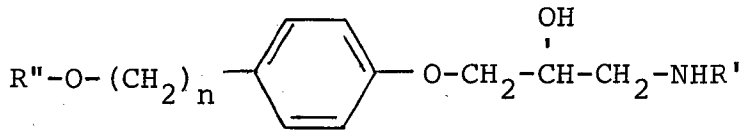
1-isopropyyliamino-3-(p-metoksietyylifenoksi)-propanoli-2-hydrokloridia (1, g), natriumkloridia (0,8 g) ja askorbiinihappoa (0,1 g) liuotettiin tislattuun veteen tilavuudessa, joka oli riittävä aikaansaamaan 100 ml liuosta. Tätä liuosta, josta jokainen millilitra

sisälsi 10 mg aktiivista ainetta, käytettiin ampullien täyttämiseksi, jotka steriloitiin kuumentamalla 20 minuuttia lämpötilassa 120°C.

Useat muunnokset keksinnön kuvauksessa ovat ilmeisiä alan asiantuntijalle. Edellä oleva keksinnön selitys ei kuitenkaan ole tarkoitettu keksinnön rajoittamiseksi sellaisena kuin se on määritelty patenttivaatimuksissa.

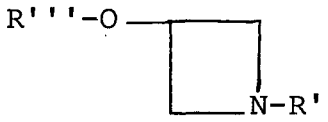
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen amiinin valmistamiseksi, jolla on kaava



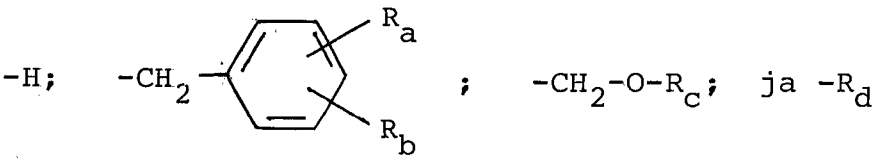
(IV)

ja sen farmaseuttisesti sopivien myrkyttömien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R' on isopropyyli- tai tertiäärinen butyyliradikaali, R" on suora tai haarautunut alempi alkyyliradikaaliketju, jossa on 1-3 hiiliatomia, ja n on 1, 2 tai 3, t u n n e t t u siitä, että atsetidiini, jolla on kaava

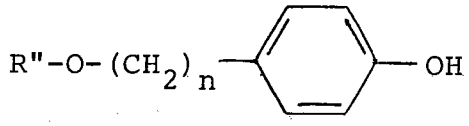


(VII)

jossa kaavassa R' tarkoittaa samaa kuin edellä ja R''' kuuluu ryhmään, jonka muodostavat

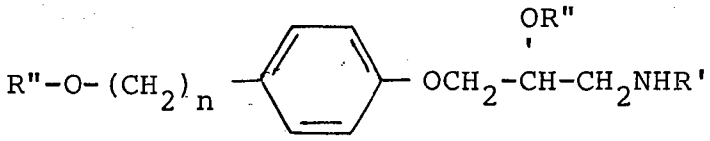


joissa kaavoissa R_a ja R_b voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on valittu ryhmästä, jonka muodostavat -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -Cl, $-OCH_3$ ja $-O-C_2H_5$, ja R_c on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ (normaali), $-C_3H_7$ (iso), $-C_4H_9$ (tertiäärinen) ja $-CH_2CH_2OCH_3$, ja jossa edelleen R_d on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-C_4H_9$ (tertiäärinen) ja $-C_5H_{11}$ (tertiäärinen), saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(V)

sellaisen yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava



(VIII)

jossa kaavassa R', R" ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa suojaava ryhmä R''' poistetaan sellaisen amiinin muodostamiseksi, jolla on kaava (IV).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen (IV) valmistamiseksi, jossa R''' ei ole vety, t u n n e t t u siitä, että R''' poistetaan hydrolyyttisesti.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R''' poistetaan katalyyttisen hydrauksen avulla.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan käyttäen katalyyttinä Pd-C.

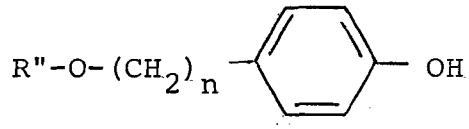
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan käyttäen Raney-Ni katalyyttinä.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R''' poistetaan reaktion avulla pyridiinihydrobromidin kanssa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R' on isopropyyli, R" on metyyli, n on 2 ja R''' on vety.

8. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,että hydraus suoritetaan lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilasta aina 100°C, vetypaineessa 1-50 ilmakehää.

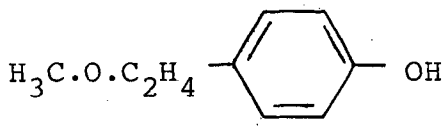
9. Yhdiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi lähtöaineena jossain patenttivaatimuksen 1-8 mukaisessa menetelmässä, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava



(V)

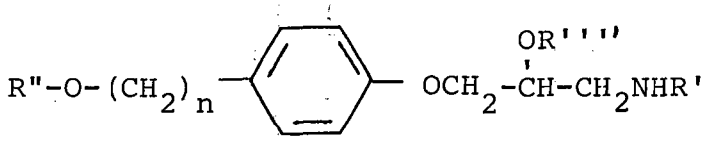
jossa kaavassa R" ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava



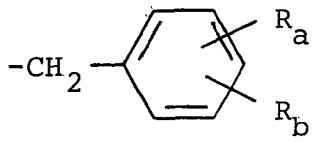
(X)

11. Yhdiste, joka on valmistettu patenttivaatimusten 1-8 mukaisesti ja jolla on kaava



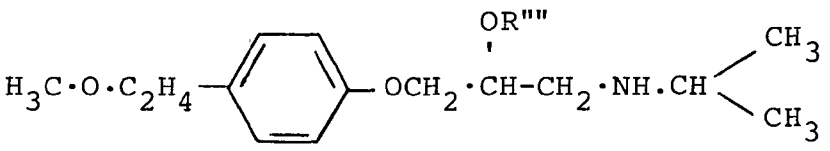
(XI)

jossa kaavassa R', R" ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R"" on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

 ; $-CH_2-O-R_c$ ja R_d, joissa kaavoissa R_a ja R_b

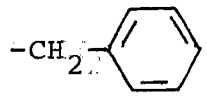
voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on valittu ryhmästä, jonka muodostavat -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -Cl, $-OCH_3$ ja $-O-C_2H_5$, ja R_c on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ (normaali), $-C_3H_7$ (iso), $-C_4H_9$ (tertiäärinen) ja $-CH_2CH_2OCH_3$, ja jossa edelleen R_d on valittu ryhmästä, jonka muodostavat $-C_4H_9$ (tertiäärinen) ja $-C_5H_{11}$ (tertiäärinen).

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava



(XII)

jossa kaavassa R"" tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 11.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R"" on  .

14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R"" on $-CH_2OCH_3$.

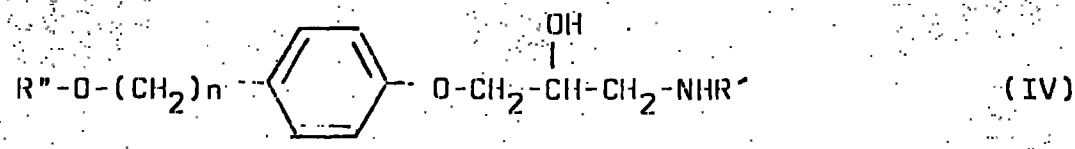
15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R"" on $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

16. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1-15 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se on pääasiallisesti sellainen kuin edellä on esitetty.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 9-15 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on pääasiallisesti sellainen kuin edellä on kuvattu.

Patentkrav

1. Ett förfarande för framställning av en amin med formeln



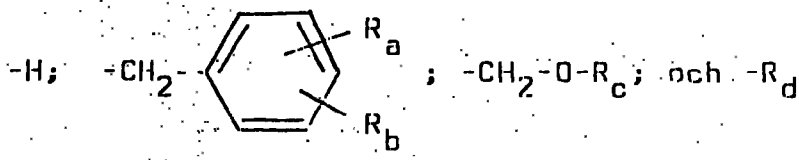
(IV)

och farmaceutiskt acceptabla, icke-toxiska syraadditionssalter därav, vari R' betecknar en isopropyl eller tertiär butylradikal R" betecknar en rak eller grenad lägre alkylradikalkedja med 1 till 3 kolatomer; och n är 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav att en azetidin med formeln

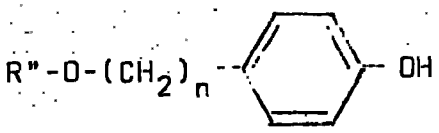


(VII

vari R' har den betydelse som angivits ovan och vari R''' är en medlem av den grupp som består av

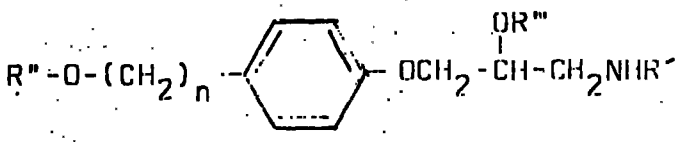


vari R_a och R_b kan vara lika eller olika och vardera är vald ur den grupp som består av -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -Cl, $-OCH_3$ och $-O-C_2H_5$; och vari R_c är vald ur den grupp som består av $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ (normal), $-C_3H_7$ (iso), $-C_4H_9$ (tertiär) och $-CH_2CH_2OCH_3$; och vari vidare R_d är vald ur den grupp som består av $-C_4H_9$ (tertiär) och $-C_5H_{11}$ (tertiär) bringas att reagera med en förening av formeln



(V)

till bildning av en förening med formeln



(VII

vari R', R" och R"' har ovan angiven betydelse och, om så erfordr. den skyddande gruppen R"' avlägsnas till bildning av en amin med formeln (IV).

2. Ett förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av förening (IV) då R"' icke är väte, k ä n n e t e c k n a t därav att R"' avlägsnas hydrolytiskt.

3. Ett förfarande enligt krav 2 vari R"' avlägsnas medelst katalytisk hydrering.

4. Ett förfarande enligt patentkrav 3 varvid hydreringen utföres med användning av Pd-C som katalysator.

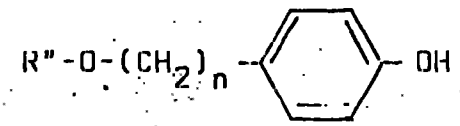
5. Ett förfarande enligt patentkrav 3 varvid hydreringen utföres med användning av Raney-Ni som katalysator.

6. Ett förfarande enligt krav 2 vari R"' avlägsnas medelst en reaktion med pyridinhydrobromid.

7. Ett förfarande enligt krav 1 vari R' är isopropyl; R" är metyl; n är 2 och R"' betyder väte.

8. Ett förfarande enligt krav 3 vari hydreringen utföres vid en temperatur sträckande sig från rumstemperatur till 100°C och under ett vätetryck av 1 till 50 atmosfärer.

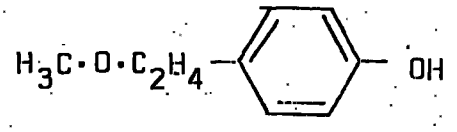
9. En förening för användning som utgångsmaterial vid ett förfarande enligt kraven 1 till 8 med formeln



(V)

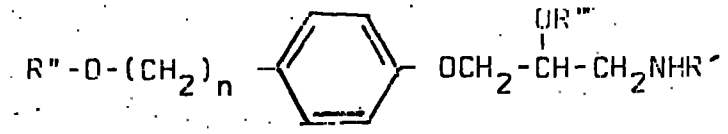
vari R" och n har samma betydelse som i krav 1.

10. En förening enligt krav 9 med formeln



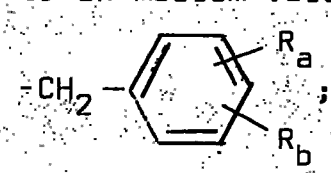
(X)

11. En förening framställd i enlighet med kraven 1 till 8 med formeln



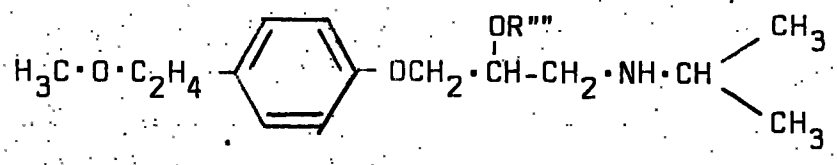
(XI)

vari R', R" och n har samma betydelse som i krav 1 och vari R"" är en medlem vald ur den grupp som består av



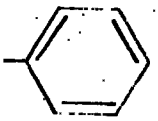
; $-CH_2-O-R_c$; och R_d vari R_a och R_b kan vara lika eller olika och var är vald ur den grupp som består av -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, -Cl, $-OCH_3$, och $-O-C_2H_5$; och vari R_c är vald ur den grupp som består av $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ (normal), $-C_3H_7$ (iso), $-C_4H_9$ (tertiär och $-CH_2CH_2OCH_3$; och vari vidare R_d är vald ur den grupp som består av $-C_4H_9$ (tertiär) och $-C_5H_{11}$ (tertiär).

12. En förening enligt krav 11 med formeln



(XII)

vari R"" har den mening som anges i krav 11.

13. En förening enligt krav 12 vari R"" betyder 

14. En förening enligt krav 12 vari R"" är $-CH_2OCH_3$.

15. En förening enligt krav 12 vari R"" är $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

16. Ett förfarande för framställning av en förening enligt definitionen av något av kraven 1 till 15 i huvudsak såsom beskrives häri.

17. En förening i enlighet med vad som angives i något av kraven 9 till 15 i huvudsak som beskrivits häri.

Hak. n:o 790778

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige K 354851 ja K 378102

Saksa - BRD - Tyskland

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

7.8.84

Allekirjoitus