

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813919 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813919**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.09.1982**

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

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

02.03.1981 US 239,813

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmacia AB, 171 97 Stockholm, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Lambert, Howard Jules, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Pitzele, Barnett Sylvain, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä uuden terapeuttisesti käytettävän 5,5'-atsobis- salisyylihapon ja sen suolojen valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av ny terapeutiskt användbar 5,5'-azobis-salicylsyra och salter därav.

5,5'-atsobis-salisyylihapo ja sen farmakologisesti
hyväksyttäviä suoloja

Käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa uusia yhdis-
5 teitä ja uuden menetelmän suolistontulehduksen (Inflamma-
tory Bowel Disease) hoitamiseksi määrätyillä atsobentsee-
niyhdisteillä. Erityisesti se tarjoaa 5,5'-atsobis-sali-
syylihapon, jonka kaava I ilmenee kaavalehdeltä A, ja
sen farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka eräät
10 suolistobakteerit pilkkovat pelkistävästi 5-aminosalisyy-
lihapoksi, sekä menetelmän suolistontulehduksen hoitami-
seksi ja ehkäisemiseksi mainittujen yhdisteiden avulla.

Lisäksi keksintö tarjoaa uusia yhdisteitä, jotka
ovat kaavaa V kaavalehdellä A, eli 5,5'-atsobis-salisyyli-
15 hapon kaksiarvoisia maa-alkalimetallisuoloja. Keksintö tar-
joaa myös 5,5'-atsobis-salisyylihapon uuden kolmiarvoisen
alumiinisuelan, joka on kaavaa VI kaavalehdellä A.

Suolistontulehdus on paksunsuelen krooninen, epä-
spesifinen, tulehduksellinen ja haavainen sairaus, jolle
20 on tunnusomaista verinen ripuli. Eräs esimerkki on haavai-
nen koliitti. Haavainen koliitti alkaa rektosigmoideum-
alueella ja voi laajeta lähialueille ja lopuksi koko paksu-
suoli tulehtuu tai koko paksusuoli voi tulehtua välittö-
mästi. Kts. Cecil, Textbook of Medicine, 1568-1578.

25 Suolistontulehdusta on hoidettu useita farmakolo-
gisia teitä. Nykyään käytetään erityisesti adrenokorti-
kosteroideja, belladonna-alkaloideja, belladonnajohdannai-
sia, vismuttisubkarbonaattia, kaoliinia ja sulfasalatsii-
nia. Adrenokortikosteroidit voivat peittää suolenpuhkea-
30 misen ja peritoniitin aiheuttamat oireet ja yleensä nii-
tä käytetään vain lyhytaikaisesti (Goodman & Gilman, 4:s
painos, s. 1634 (1970)) ja kortikosteroidihoidosta huoli-
matta voi esiintyä vaikeahkoja komplikaatioita. Yleinen
näkemyks on, että belladonna-alkaloidit ja -johdannaiset
35 ovat tehottomia suolistontulehduksessa (Goodman & Gilman,

4:s painos, s. 544 (1970)). Vismuttikarbonaatti on mekaaninen suoja-aine ja estää vain tilan pahenemisen vaikuttamatta välittömästi itse tilaan. Kaoliini on absorboiva aine, joka absorboi paksusuoleessa bakteereja ja myrkkyjä, mutta jouduttuaan suoliston loppupäähän sen vaikutus lie-
 5 nee lähes olematon. (Goodman & Gilman, 4:s painos, s. 990 (1970)). Nykyään suolistontulehdusta hoidetaan sulfasalatsiinilla (SS). Sen rakenne ilmenee kaavasta II kaavalehdellä A. SS on pro-lääkeaine, so. annon jälkeen määrätty biologi-
 10 giset prosessit vaikuttavat siihen ja näin syntyy halutun biologisen tehon omaava lääkeaine. Annettaessa suun kautta ohutsuolessa absorboituu noin kolmannes SS:n antomäärästä. Bakteriflooran muodostama atsoireduktaasi hajottaa loput kaksikolmasosaa sulfapyridiiniksi (SP), kaava III kaava-
 15 lehdellä A, ja 5-aminosalisyylisäureiksi (5-ASA), kaava IV kaavalehdellä A. (Physicians's Desk Reference 31:n painos, 1250 (1977), ks. myös Klotz, New England J. of Med. 303, 1499 (1980). On osoitettu, että SS:n aktiivisuus johtuu muodostuneesta 5-ASA:sta. SS on tehokas pro-lääkeaine, sillä sen
 20 suhteellinen liukenemattomuus estää sen täydellisen absorboitumisen ohutsuolessa, jolloin SS:n kulkeutuminen antokohteeseen, so. paksusuoleen, mahdollistuu. Annettuina erikseen SP ja 5-ASA absorboituvat lähes täysin ohutsuolessa. SS on tehokas, mutta siihen liittyy monia pahoja sivuvaikutuksia, mm. veren yleishäiriöitä ja yliherkistysreaktioita. Tämä SS:n myrkyllisyys johtuu lähes yksinomaan muodostuneesta SP:stä.

Kuten yllä on mainittu suolistontulehduksen farmakologinen hoito on hyvin tunnettu. SS:ää on kuvattu US-patentissa nro 2 296 145 (1946). 5,5'-Atsobis-salisyylihappoa on
 30 kuvattu brittiläisessä patentissa nro 408 676 (1934). Ainoa kuvattu käyttö on väriaineena. Joukossa artikkeleita on kuvattu 5-ASA:n ja SS:n terapeutista tehoa, tarkoituksenmukaisuutta ja SS:ään liittyviä myrkyllisyysongelmia. Artikkeleista mainittakoon Khan et al., The Lancet, 292, lokakuu 29, (1977); Hees et al., Gut, 21, 632-635 (1980) sekä Klotz et

al., N. Engl. J. Med. 303, 1499-1502 (1980).

Erityisesti käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa menetelmän suoliston tulehduksen hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi nisäkkäissä, jotka potevat suolistontulehdusta tai ovat alttiita sen saamiselle, tunnettu siitä, että annetaan hoidollisesti tehokas määrä 5,5'-atsobis-salisyylihappoa tai sen farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja. Lisäksi keksintö tarjoaa uusia kaavaa V olevia yhdisteitä eli 5,5'-atsobis-salisyylihapon maa-alkalimetallisuoloja, jossa kaavassa M^{++} tarkoittaa kaksiarvoisia maa-alkalimetalleja. Lisäksi keksintö tarjoaa 5,5'-atsobis-salisyylihapon uuden alumiinisuolan, kaava VI kaavalehdellä A.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteiden käyttökelpoisuus perustuu siihen, että paksusuolen eräät suolistobakteerit pelkistävät ne helposti 5-ASA:ksi ja itse asiassa 5-ASA on ainoa pelkistystuote. Keksinnön mukaisen yhdisteen jokaisesta moolista syntyy kaksi moolia 5-ASA:aa. Tämä pelkistyminen tapahtuu ilman että syntyy potentiaalisesti myrkyllinen sulfaattiyhdiste. Siten voidaan antaa annos keksinnön mukaisia yhdisteitä ja vapautuu terapeutti-
nen määrä 5-ASA:aa. Lisäksi 5,5'-atsobis-salisyylihapon uudet emäksiset maa-alkalimetalli- ja alumiinisuolat yllättävien liukoisuusominaisuuksiensa, so. pienemmän liukoisuutensa vuoksi eivät absorboidu ohutsuolessa yhtä helposti kuin 5,5'-atsobis-salisyylihapo. Tämä on toivottavaa, sillä pienemmällä antomäärällä saavutetaan lopullinen, haluttu annos 5-ASA:aa ja tästä syystä systeemiset, ei-toivotut sivuvaikutukset vähenevät.

Uudet emäksiset maa-alkalimetallisuolat valmistetaan vapaasta haposta kuumentamalla pystyjäähdyttämällä happoa ja sopivaa oksidia tai hydroksidia kuten kalsiumhydroksidia vedessä, jonka jälkeen suodatetaan, pestään ja kuivataan.

Uusi alumiinisuola valmistetaan kuumentamalla pystyjäähdyttämällä kaksi moolia alumiinihydroksidia ja yksi mooli 5,5'-atsobis-salisyylihappoa sopivan pitkän ajan.

Suoliston tulehduksen vastaisen tehonsa vuoksi 5,5'-atsobis-salisyylihapo ja sen farmakologisesti aktiiviset suolat ovat käyttökelpoisia suolistontulehduksen hoitamiseksi ihmisessä ja eläimissä. Normaalin ammattitaidon omaava lääkäri pystyy helposti havaitsemaan suolistontulehduksen oireet potilaassa. Valitusta antotiestä riippumatta keksinnön mukaisista yhdisteistä valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviä annostusmuotoja farmasian tuntemin tavanomaisin menetelmin.

10 Yhdisteitä voidaan antaa suun kautta yksikköannoksina kuten tabletteina, kapseleina, pillereinä, jauheina, suspensioina tai liuoksina tai rakeina. Niitä voidaan myös antaa peräsuoleen esim. peräpuikkoina, voiteina, salvoina tai peräruiskeina farmasian tuntemina muotoina. Suosittelava antotapa on suun kautta.

Hoidossa käytetään tehokasta, mutta myrkytöntä yhdistemäärää. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä tapahtuva annostus suolehtulehduksen hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi valitaan useiden tekijöiden perusteella, joita ovat nisäkkään laji, ikä, paino, sukupuoli ja terveydentila, suolistontulehduksen vakavuusaste ja antotie. Normaalin ammattitaidon omaava lääkäri tai eläinlääkäri voi ensin käyttää suhteellisen pieniä annoksia ja sitten vähitellen lisätä annosta maksimivasteen saavuttamiseen saakka.

25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden alkuannokset voivat olla alueella arvosta 5 mg/kg arvoon vähintään 100 mg/kg suun kautta.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös antaa farmakologisesti hyväksyttävinä yksi- tai moniarvoisina kationisuoloina kuten natrium-, kalsium-, magnesium-, strontium-, alumiini- ja vastaavina suoloina. Lisäksi käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteitä voidaan antaa sopivassa hydratoituneessa muodossa.

35 Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia suolistontulehduksen hoidossa, kuten yksi tai useampi seuraavista testeistä osoittaa.

Esimerkki 1 - in vitro

Suolistontulehduksen hoitoa varten ei ole ole-
massa eläinmalleja hoitotavan tarkoituksenmukaisuuden
testaamiseksi. Seuraava testi määrittää suolistobakteerien
5 kyvyn pelkistää atsoyhdisteitä vapautuvaksi 5-ASA:ksi.

A. Bakteerien inkubointi in vitro

1. Näytteenvalmistus

Käytettiin kahden normaalisti paksusuolessa olevan
bakteerin puhtaita viljelmiä: Klebsiella pneumoniae (ATCC
10 4352) tryptikaasi-soijaliemessä ja Bacteroides fragilis
(ATCC 23745) nestemäisessä tioglykolaattiravintoalustassa.
Lisättiin DMSO:hon liuotettuja tai suspendoituja yhdistei-
tä 5 ml:aan steriilejä ravinto-alustoja tai 5 ml:aan ravin-
toalustoja, joihin 24 tuntia aikaisemmin oli siirrostettu
15 bakteereja. Rinnan yhdiste-inkuboinnin kanssa inkuboitiin
myös 5-ASA:aa ja SS:ää sisältäviä siirrosteita. Jokaisessa
100 ml:ssa DMSO:ta oli sama mooliekvivalenttimäärä 5-ASA:aa.
Viljelmät ja kontrolliravintoalustat inkuboitiin 45-48 tun-
tia 37°C:ssa.

2. Näytteiden analyysi

Bakteeriviljelmät ja kontrollielatusalustat suoda-
tettiin suodattimen viimeisen huokoskoon ollessa 0,45 μ m.
Suodokset siirrettiin suoraan TLC-silikalevyille Merck-
GF-254 (EM Laboratories, Darmstadt, Saksa) ja lisäksi le-
25 vyille siirrettiin 5-ASA-standardeja, joiden konsentraa-
tio oli 50 ng ... 450 ng/5 μ l. Näiden lisäksi TLC-levyille
siirrettiin SS:stä ja jokaisesta yhdisteestä valmistettuja
standardeja. Levyt kehitettiin 16 cm:iin saakka kylläste-
tyissä tankeissa, joita oli kolmea tyyppiä:

- 30 a) etanoli:NH₄OH (99:1, t/t)
- b) butanoli: butanoli:H₂O (40:40:20, t/t)
- c) isopropanoli:H₂O:NH₄OH (70:20:10, t/t)

Levyt tutkittiin 10 minuuttia kehityksen jälkeen pit-
kääaltoisessa (365 nm) UV-valossa ja 5-ASA:n (muodostunut
35 keksinnön mukaisten yhdisteiden atsopelkistymisessä) syn-
nyttämän vihreän fluoresenssin voimakkuutta verrattiin

5-ASA-standardien, bakteerien kera inkuboidun 5-ASA:n ja bakteerien kera inkuboidun SS:n intensiteetteihin.

Tässä testissä 5-ASA:n määrä, joka on muodostunut inkuboinnissa bakteerien kera, ilmoittaa atsopelkistymis-
 5 asteen bakteerien pelkistäessä keksinnön mukaisen yhdisteen 5-ASA:ksi. Näillä yhdisteillä ja SS:llä saatujen arvojen vertailu paljastanee yhdisteet, joista samoissa olosuhteissa vapautuu ekvivalenttimääriä 5-ASA:aa. Kontrollien tehtävänä oli osoittaa, että ilman bakteereja ei tapahtunut atsopelkistymistä ja että yhdisteellä tai sen
 10 hajoamistuotteilla ei esiintynyt vihreää fluoresenssiä samalla R_f -arvolla kuin 5-ASA:lla. Siten nämä arvot osoittavat, että 5-ASA:aa vapautuu pelkistymällä 5,5'-atsobis-salisyylihaposta ja sen suoloista.

15

Taulukko 1

5-ASA:n muodostumismäärä prosentteina¹

	Yhdiste	5-ASA:n muodostumismäärä prosentteina ¹	
		Bakteroides-viljelmä	Klebsiella-viljelmä
20	Sulfasalatsiini (SS)	100	100
	5,5'-atsobis-salisyylihappo	100	75
	5,5'-atsobis-salisyylihapon dikalsiumsuola	100	100
25	5,5'-atsobis-salisyylihapon dimagnesiumsuola	100	75

¹5-ASA:n muodostuminen verrattiin vastaavaan vapautumiseen SS:stä, joka merkittiin 100 %.

Esimerkki 2 - in vivo

30 Tämän testin tarkoituksena oli osoittaa, että esimerkin 1 testauksessa käytetystä yhdisteestä muodostuu sama määrä 5-ASA:aa kuin rotan paksusuolella SS:n suun kautta annon jälkeen.

Valittujen yhdisteiden anto rotille:

35

1. Eläimet:

Naarasrotat, jotka painoivat 240-270 g, saivat

paastota yli yön. Kuuden rotan ryhmälle annettiin suun kautta 125 mg SS:ää ja toiselle ryhmälle annettiin suun kautta 63 mg 5,5'-atsobis-salisyylihappoa. Nämä määrät olivat ekvimoooliset 5-ASA:n suhteen, joten molempien yhdisteiden atsosidosten kokonaispelkistymisessä pitäisi kummankin ryhmän jokaisessa rotassa muodostua 47,5 mg 5-ASA:aa. Yhdisteet suspendoitiin seokseen, jossa oli 0,5 % metyylliselluloosaa ja 0,1 % Tween 80:aa. Jokaisen rotan ulosteet kerättiin 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua.

10 2. Näytteiden valmistus ja analyysi:

Näytteet analysoitiin kahdesti. Ensimmäistä analyysiä varten yhdistettiin jokaisen hoitoryhmän kaikkien rottien ja keräysajankohtien jokaisesta ulostenäytteestä 50 %. Toista analyysiä varten yhdistettiin jokaisen ryhmän yksittäisrottien ulosteet ajalta 0-72 tuntia ja jokaisen rotan ulosteet analysoitiin erikseen. Rottien, joille oli annettu 5,5'-atsobis-salisyylihapon dikalsiumsuolaa tai SS:ää, ulosteista otettiin 10 g:n määräosa, sekoitettiin 10 ml:aan vettä ja uutettiin 300 ml:lla metanolia soxhletlaitteessa.

20 Samaan määrään ulosteita lisättiin vaihtelevia määriä 5-ASA ja käsiteltiin samalla tavoin. Lisäksi ulosteisiin lisättiin SS:ää, 5,5'-atsobis-salisyylihapon dikaliumsuolaa ja 5-ASA:aa, seisotettiin 24 tuntia huoneenlämpötilassa ja käsiteltiin sitten kuten näytteitä. Tällä tavoin jäljiteltiin

25 aikaa, jonka ulosteet ovat keräyslaitteessa.

Kaikkien ulostenäytteiden metanoliuutteet säädettiin määrätilavuuteen. Jokaisesta uutteesta otettiin 2 ml, haihduutettiin ilmavirrassa kuiviin ja rekonstituoitiin 100 μ L:ssa metanolia. Jokaisesta uutteesta asetettiin sama tilavuus täplänä TLC-levyille, jotka kehitettiin ja luettiin samanaikaisesti. Verrattiin visuaalisesti näytteitä ja kontrollinäytteitä, joihin oli lisätty 1-20 mg.

3. Tulokset

Kontrolliulosteilla, joihin oli lisätty 1-20 mg

35 5-ASA:aa, saadut tulokset osoittivat, että pitoisuudet voitiin erottaa toisistaan ja että intensiteetti kasvoi

ulosteisiin lisätyn 5-ASA:n määrän kasvaessa. Lisäksi
 voitiin havaita 5-ASA:n, SS:n ja 5,5'-atsobis-salisyyli-
 hapon dikalsiumsuolan merkityksetöntä hajoamista kontrol-
 linäytteissä, joihin oli lisätty näitä yhdisteitä. Lisäk-
 5 si ulostenäytteillä saatiin samat tulokset riippumatta
 siitä, analysoitiinko ulosteet kokonaisuutena, yhdistetty-
 nä keräymänä tai jokaisen rotan kohdalla erikseen.

5-ASA:n määrä, joka havaittiin SS:llä annosteltujen
 eläinten ulosteissa, näytti olevan sama kuin kontrollilla,
 10 johon oli lisätty 3 mg. Tämä viittaa siihen, että 6 % teo-
 reettisesta määrästä 5-ASA:aa, joka syntyy annostetun SS:n
 pilkkoutuessa täysin, eliminoitui ulosteissa. 5-ASA:n mää-
 rä, joka havaittiin 5,5'-atsobis-salisyylihapon dikalsium-
 suolalla annosteltujen eläinten ulosteissa, oli suurempi
 15 kuin kontrollilla, johon oli lisätty 3 mg, mutta pienempi
 kuin 7 mg:n kontrollilla. Tämä osoittaa, että 6-15 % teo-
 reettisesta määrästä 5-ASA:aa eliminoitui eläinten ulos-
 teissa, joille oli annettu 5,5'-atsobis-salisyylihapon di-
 kalsiumsuolaa. Tämä osoittaa, että 5-ASA:n vapautuminen
 20 5,5'-atsobissalisyylihaposta ja sen suoloista on kvalita-
 tiivisesti sama tai parempi kuin SS:llä saavutettu vapau-
 tuminen. Näiden kokeiden kirjallisuusviitteinä mainitta-
 koon Eastwood, Therap. Drug monit. 2:149-152 (1980);
 Peppercorn et al., Gastroenterology 64:240-245, (1973);
 25 Peppercorn et al., J. Pharm. and Exper. Therap. 181:555-
 562, (1972); Kirsner, JAMA 243:557-564, (1980), sekä yllä
 tekniikan tason yhteydessä mainitut viitteet.

Esimerkki 3

5,5'-atsobis-salisyylihapon dikalsiumsuola (kaava V:
 30 M^{++} on kalsium $^{++}$).

Asetettiin 3,03 g (9,75 mmol) 5,5'-atsobis-salisyyli-
 happoa ja 19,5 mmol CaO:ta (joka analysoitiin ekvivalentti-
 painoon vaikuttavan $Ca(OH)_2$:n toteamiseksi) 100 ml:n pää-
 rynänmuotoiseen kolviin ja lisättiin 35 ml vettä. Suspen-
 35 siota sekoitettiin magneettisekoittimella ja keitettiin
 pystyjäähdyttämällä 16 tuntia. Seos sai hieman jäähtyä ja suo-

datettiin lämpimänä. Kiintoainesta pestiin tislattulla vedellä ja kuivattiin 102°C:ssa vakuumilämpökaapissa yli yön. Muodostunut kiintoaines jauhettiin vihreänmustaksi jauheeksi, joka analysoitiin (C, H, N, Ca), halutun tuotteen saamiseksi monohydraattina, $C_{14}H_6N_2O_6Ca_2 \cdot 1 H_2O$, mp. 396,39. UV:n ja näkyvän spektri-arvot: pH-arvossa 7-7,5 $\lambda_x = 360$ nm, $\epsilon = 2,2 \times 10^4$.

Esimerkki 4

5,5'-atsobis-salisyylihapon dimagnesiumsuola (kaava V: M^{++} on magnesium $^{++}$)

10 Asetettiin 5,0 g (16,55 mmol) 5,5'-atsobis-salisyylihappoa ja 33,09 mmol MgO:ta (joka analysoitiin ekvivalenttipainoon vaikuttavan $Mg(OH)_2$:n toteamiseksi), kevyttä jauhetta, 100 ml:n päärynämuotoiseen, magneettisekoittimella varustettuun kolviin. Lisättiin 60 ml vettä, muodostunutta seosta sekoitettiin ja keitettiin pystyjäähdyttämällä 1,5 tuntia. Seos suodatettiin kuumana. Kiintoainesta pestiin vedellä. Suodos ja pesunesteet hylättiin ja kiintoaines suspendoitiin uudelleen 50 ml:aan tislattua vettä ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön. Lisättiin vielä 20 ml tislattua vettä sekoitettuun seokseen, jota sitten keitettiin pystyjäähdyttämällä kaksi tuntia. Seos suodatettiin kuumana ja kiintoainesta pestiin tislattulla vedellä. Sitten kiintoaines kuivattiin yli yön vakuumilämpökaapissa (102°C) halutun tuotteen saamiseksi, joka oli $Mg(OH)_2$:n ja H_2O :n kanssa muodostuva kompleksi $C_{14}H_6N_2O_6Mg_2 \cdot 1/2 H_2O$, mp. 421,02 (C, H, N, Mg). UV:n ja näkyvän spektri-arvot: pH-arvossa 7-7,5 $\lambda_x = 361$ nm, $\epsilon = 2,2 \times 10^4$.

Esimerkki 5

5,5'-atsobis-salisyylihapon distrontiumsuola (kaava V: M^{++} on strontium $^{++}$)

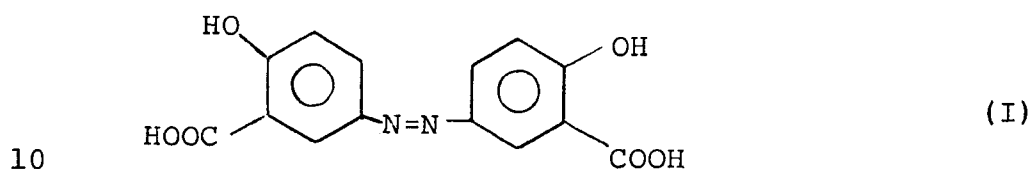
30 Asetettiin 6,24 g (20,65 mmol) 5,5'-atsobis-salisyylihappoa ja 41,3 mmol hydratoitunutta $Sr(OH)_2$:ta analysoitiin $Sr(OH)_2$ -pitoisuus hydratoitumisasteen ja siten molekyyli-

35 painon määrittämiseksi), 500 ml:n pyörökolviin, joka varus-

tettiin magneettisekoittimella ja lisättiin 200 ml tislattua vettä. Seosta sekoitettiin ja keitettiin pystyjäähdyttään 16 tuntia. Sitten seos suodatettiin kuumana ja kiintoainesta pestiin tislatulla vedellä. Suodos ja pesu-
5 nesteet hylättiin ja kiintoaines suspendoitiin uudelleen 100 ml:aan tislattua vettä ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Sitten seos kiehausutettiin ja suodatettiin kuumana. Kiintoainesta pestiin tislatulla vedellä ja kuivattiin sitten vakuumilämpökaapissa 105°C:ssa yli
10 yön. Muodostunut, haluttu tuote oli $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot n$ ja veden kompleksi $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{Sr}_2 \cdot 1/12 \text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 1 1/2 \text{H}_2\text{O}$, sp. 510,61 (C, H, N, Sr). UV:n ja näkyvän spektri-arvot: $\lambda_x = 360 \text{ nm}$, $\epsilon = 2,1 \times 10^4$.

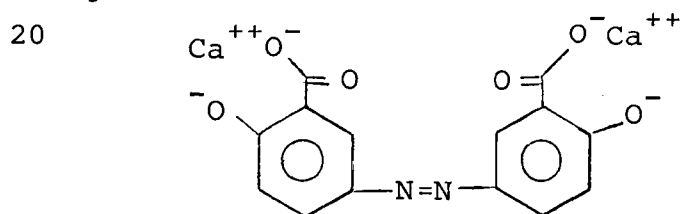
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen 5,5'-atsobis-salisyylihapon terapeuttisesti käyttökelpoisten maa-alkalimetallisuolojen valmistamiseksi



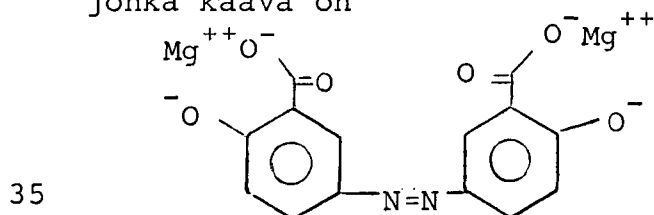
t u n n e t t u siitä, että 5,5'-atsobis-salisyylihappoa keitetään maa-alkalimetallioksidin tai -hydroksidin kanssa vedessä palautusjäähdyttäen, minkä jälkeen tuote suodatetaan, pestään ja kuivataan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 5,5'-atsobis-salisyylihapon dikalsiumsuolan valmistamiseksi, jonka kaava on



t u n n e t t u siitä, että 5,5'-atsobis-salisyylihappoa keitetään palautusjäähdyttäen kalsiumkloridin kanssa.

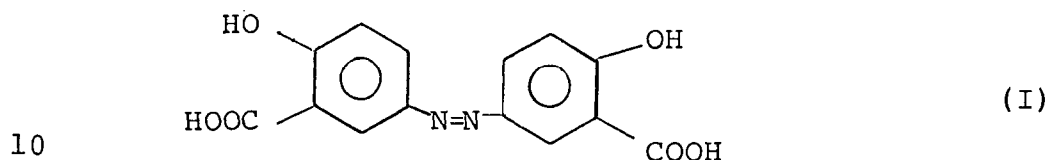
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 5,5'-atsobis-salisyylihapon dimagnesiumsuolan valmistamiseksi, jonka kaava on



t u n n e t t u siitä, että 5,5'-atsobis-salisyylihappoa keitetään palautusjäähdyttäen magnesiumoksidin kanssa.

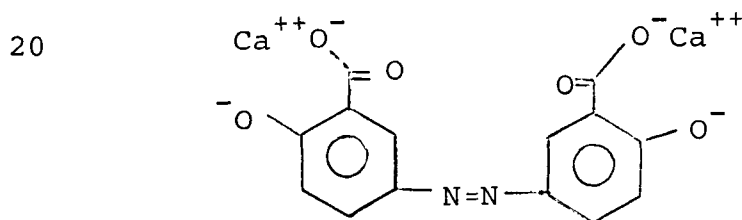
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara alkaliska jordartsmetallsalter av 5,5'-azobis-salicylsyra med formeln I



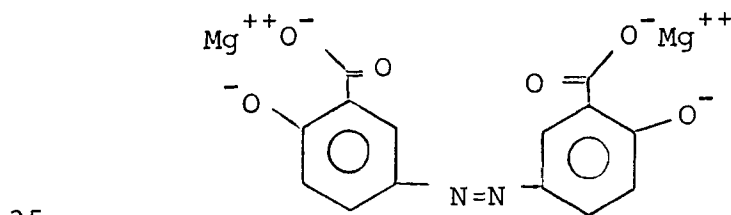
k ä n n e t e c k n a t därav, att man återflödeskokar 5,5'-azobis-salicylsyra med en oxid eller hydroxid av en alkalisk jordartsmetall i vatten, varefter man filtrerar, tvättar och torkar produkten.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av ett 5,5'-azobis-salicylsyra-dikalciumsalt med formeln



25 k ä n n e t e c k n a t därav, att man återflödeskokar 5,5'-azobis-salicylsyra med kalciumoxid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av ett 5,5'-azobis-salicylsyra-dimagnesiumsalt med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att man återflödeskokar 5,5'-azobis-salicylsyra med magnesiumoxid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI H 810928, C07C 107/06 (PL 2 § 2 mom. 3 virke)

CH

DE

DK

FR

GB P 408676

NO

SE

US

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

WP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

11.2.57

J. - Nello

Allekirjoitus