

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 821896 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821896

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.05.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.05.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 06.12.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

05.06.1981 US 271,022

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kathawala, Faizulla Gulamhusein, 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

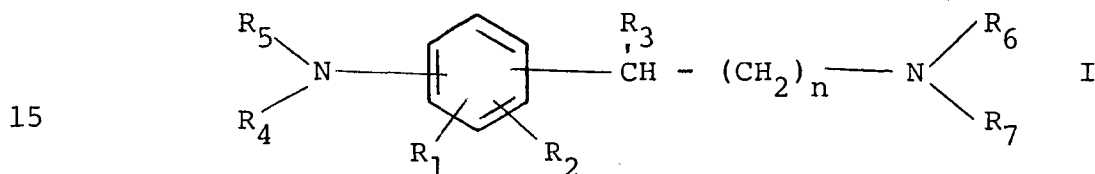
4-amino-bentsyyliamiini-johdannaiset, menettely niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö farmaseuttisina aineaineina.

4- amino-bentsylamin-derivater, förfarande för deras framställning och deras användning som farmaceutifarmaceutiska medel.

4-amino-bentsyyliamiini-johdannaiset, menettely niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö farmaseuttisina aineina

5 Tämä keksintö koskee uusia 4-amino-bentsyyliamiini-johdannaisia, niiden happoadditiosuoloja, menetelmää niiden tuottamiseksi, näitä sisältäviä farmaseuttisia kompositioita ja niiden käyttöä farmaseuttisina tuotteina erikoisesti anti-hyperglykeemisinä vaikutus-

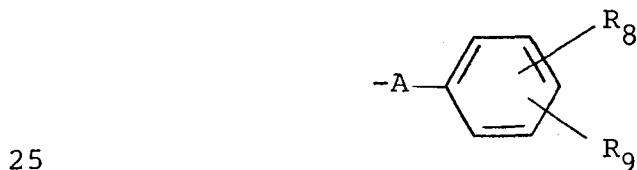
10 aineina. Erikoisesti keksintö koskee farmaseuttisia kompositioita, jotka sisältävät kaavan I



mukaisen yhdisteen

jossa R_1 edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia,

20 R_2 edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä, C_1 - C_4 alkoksia tai kaavan



mukaista ryhmää

jossa A edustaa happea, rikkiä, karbonyyliä tai suoraa sidosta ja

30 R_8 ja R_9 toisistaan riippumatta edustavat vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia

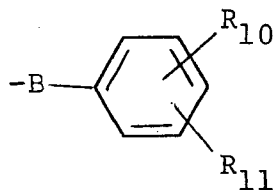
R_3 edustaa vetyä tai C_1 tai C_1 - C_4 alkyyliä
n on 0, 1 tai 2,

R_4 edustaa C_4 - C_{24} alkyyliä,

R_5 edustaa vetyä, C_1 - C_{24} alkyyliä tai ryhmää, joka

fysiologisesti voi degradoitua vetyatomiksi
ja R_6 ja R_7 edustavat toisistaan riippumatta vetyä,
 C_1 - C_{24} alkyyliä, kaavan

5



mukaista ryhmää, jossa

B edustaa C_1 - C_6 alkyleenia ja

10

R_{10} ja R_{11} edustaa, toisistaan riippumatta vetyä,

halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia;

tai fysiologisesti vetyatomiksi degradoituvaa ryhmää;

ja tyypeä sisältävät ryhmät ovat meta- tai para-asemassa

toisiinsa nähden, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttä-

15

vää happoadditiosuolaa,

joka on farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai

liuottimen seoksena.

Halogeeni edustaa fluoria, klooria tai bromia ja

alkyyliosat saattavat olla haarautuneita tai haaraan-

20

tumattomia.

Kaavan I mukaiset aineet omaavat farmakologista
aktiivisuutta.

Erikoisesti niillä on kyky estää hyperglykemiaa,

erikoisesti ruokailun jälkeen esiintyvää hyperglykemiaa

25

kuten on osoitettu oraalisissa tärkkelysrasituskokeissa.

Nämä kokeet on suoritettu uros Wistar rotilla ruumiin-

painoltaan noin 200 g, hankittu Royal-Hart Breeders'iltä,

New York). Eläimet ovat paastonneet yli yön (16 tuntia)

ennen käyttöä. Tunti sen jälkeen kun välitysaine (0,5 %:

30

nen karboksimeetyyliselluloosa (CMC) tai vesi) - kontrol-

li tai lääkeaine (12,5 - 200 mg/kg) rotille on annettu

oraalinen tärkkelyskuormitus (2,5 g/kg keitettyä vehnä-

tärkkelystä 5 %:ssa vettä). Kolmekymmentä minuuttia

tärkkelyksen annostelun jälkeen rotat on nukutettu anta-

35

malla intraperitoneaali natriumheksobarbitaali-injektio

(120 mg/kg). Verta on saatu sitten sydänpunktion avulla ja veri on kerätty koeputkeen, joka sisältää 0,1 ml hepariinia (1000 yksikköä/ml). Heparinisoitu veri käytettiin veren sokerin tason määrittämiseksi automaattisella analyysilaitteella. Veren sokerin prosenttuaalinen muutos on arvioitu vertaamalla keskimääräistä veren sokerin muutosta oraalisen tärkkelyskuormituksen jälkeen kontrolliryhmän muutokseen (4:stä 8:aan rottaan/käsittely).

Yhdisteet ovat täten indikoitu ja käytettäväksi antihyper-glykeemisinä vaikutusaineina, erikoisesti vaikutusaineina estämään ruokailun jälkeen esiintyvää hyperglykemiaa, varsinkin diabeettisillä potilailla.

Indikoitu sopiva päivittäinen annostus hyperglykemian (erikoisesti ruokailun jälkeen esiintyvän) hoitoon on noin 200-3000 mg annettuina sopivasti jaettuina 50-1500 annoksina kahdesta neljään kertaan päivittäin, tai retard muodossa, tai erikoisesti ruokailun jälkeen esiintyvän hyperglykemian tapauksessa kolmasti päivässä ruoka-aikoina.

Sen tähden keksintö koskee myös menetelmää hyperglykemian estämiseksi antamalla kaavan I mukaista yhdistettä, ja myös kaavan I mukaisia yhdisteitä käytettäväksi farmaseuttisina aineina, esim. antihyperglykeemisinä vaikutusaineina, erikoisesti vaikutusaineina estämään ruokailun jälkeen esiintyvää hyperglykemiaa tai käytettäväksi humaani tai eläinkehon terapeuttiseen käsittelyyn.

Kaavan I mukaiset yhdisteet tulee jakaa vapaan emäksen muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina, kuten hydrokloridin muodossa, joilla suolamuodoilla on samanasteinen aktiivisuus kuin vapailla muodoilla.

Kuten yllä on ilmaistu, tulee yhdisteiden sisältää myös ryhmiä, jotka ovat fysiologisesti vetyatomeiksi

degradoituvia. Sellaisten ryhmien tulee olla jotakin sellaista tyyppiä, joka tunnetaan jättävän (esim. hydrolyysissä) tertiäärisen aminoryhmän muodostaakseen sekundäärisen aminoryhmän olosuhteissa, joita kohdataan isäntäeläimen ruuansulatuskanavassa, ja mikä muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdannaisia. Tällaisten ryhmien irtoaminen aiheutuu erikoisesti mahassa hydrolyyttisten entsyymien kuten esteraasien ja amidaasien vaikutuksesta. Tällaisia ryhmiä edustavat karboksimeyli, alemmat alkanoyylit esim. asetyyli, sukkinyyli, 1-(natriumsulfo) alemmat alkyylit, 1-(natriumsulfo) polyhydroksialkyylit ja 1,3-bis(natriumsulfo)aralkyyli; ariylit, joka on esim. fenyyli tai naftyyli ja alkanoyylit, joissa on 2:sta 6:een hiiliatomia. Sellaisia ryhmiä voidaan viedä sisään peräkkäisesti tai samanaikaisesti välituotteisiin tai lopullisiin tuotteisiin tavanomaisella tavalla jolloin reaktiivisten aminoryhmien suojaus vaatii selektiivisen menettelyn.

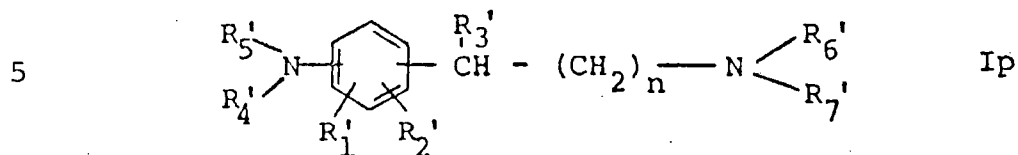
Kaavan I mukaiset yhdisteet tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat tulee jakaa sekoituksena farmaseuttisesti hyväksyttävän liuottimen tai kantajan kanssa tai valinnaisesti muun täyteaineen kanssa, tai annetaan oraalisesti tablettien, eliksiirien, kapseleiden tai suspensioiden muodossa tai parenteraalisesti injektoitavien liuosten tai suspensioiden muodossa.

Helpon valmistuksen ja hoidon kannalta suositeltavia farmaseuttisia kompositioita ovat erikoisesti tabletit ja kiinteällä aineella tai nesteellä täytetyt kapselit.

Yhdiste 4-(N-metyyliheksadekyyliamino)-bentsyyliamiini tunnetaan GB patentista 1,004,281, mutta tietojemme mukaan ei käyttökelpoista farmaseuttista aktiivisuutta ole osoitettu tämän yhdisteen suhteen.

Sentähden keksintö varaa edelleen kaavan I yllä

mukaiset uudet yhdisteet. Sellaisia yhdisteitä ovat
kaavan Ip.

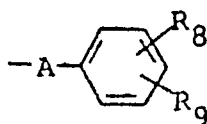


mukaiset yhdisteet
missä

10 R_1' edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä
tai C_1 - C_4 alkoksia,

R_2' edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä,
 C_1 - C_4 -alkoksia tai kaavan

15



mukaista ryhmää
missä

20 A edustaa happea, rikkiä, karbonyyliä tai suoraa
sidosta ja

R_8 ja R_9 toisistaan riippumatta edustavat vetyä, halo-
geenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia,

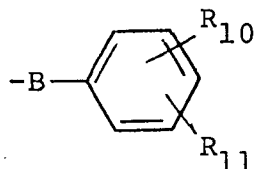
R_3' edustaa vetyä tai C_1 - C_4 alkyyliä

25 n on 0, 1 tai 2,

R_4' edustaa C_4 - C_{24} alkyyliä,

R_5' edustaa vetyä C_1 - C_{24} alkyyliä tai fysiologisesti
vetyatomiksi degradoituvaa ryhmää ja

30 R_6' ja R_7' edustavat toisistaan riippumatta vetyä,
 C_1 - C_{24} alkyyliä, kaavan



35 mukaista ryhmää

missä B edustaa C_1-C_6 alkyleenia ja

R_{10} ja R_{11} edustavat, toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, C_1-C_4 alkyyliä tai C_1-C_4 alkoksia;

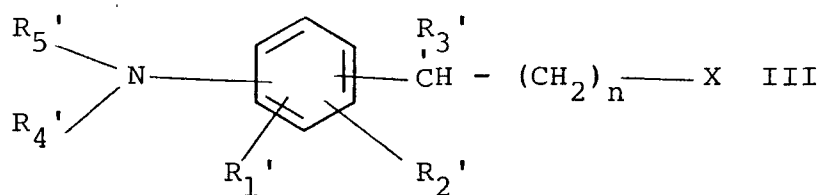
taikka fysiologisesti vetyatomiksi degradoituvaa ryh-

5 mää, ja tyyppä sisältävät ryhmät ovat meta- tai para-
asemassa toisiinsa nähden sillä edellytyksellä, että
kun R_4' on heksadekyyli, R_5' on metyyli ja $n=0$, vähin-
tään yksi ryhmistä R_1' , R_2' , R_3' , R_6' ja R_7' on muu
kuin vety, taikka näiden happoadditiosuolat.

10 Kaavan Ip mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa
keksinnön mukaisesti antamalla kaavan II



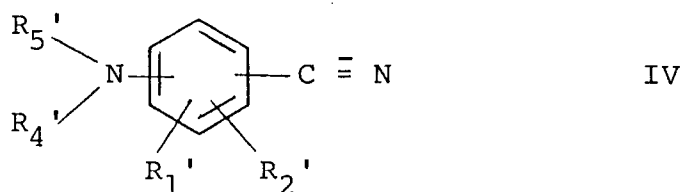
15 mukaisen amiinin reagoida kaava III



20 mukaisen yhdisteen kanssa
missä ryhmät R_1' :stä R_7' :ään ja n ovat yllä
määritellyn mukaisia ja X on lähtevä ryhmä.

25 Reaktio suoritetaan tällaisille reaktioille ta-
vanomaisissa olosuhteissa. Esimerkkejä lähtevistä ryh-
mistä halogeeni esim. kloori, bromi tai jodi tai al-
kyyli- tai aryyli-sulfonyyliryhmät, esim. tosyyliryhmä.

30 Kaavan Ip mukaiset yhdisteet, missä R_3' , R_6'
ja R_7' edustavat vetyä ja n on 0 voidaan keksinnön mu-
kaisesti saada vaihtoehtoisesti pelkistämällä kaavan IV



mukainen yhdiste.

Yhdisteen IV pelkistys vastaavaksi yhdisteeksi Ip suoritetaan tavanomaisesti käytetyin menetelmin pelkistettäessä nitriiliryhmä aromaattisessa renkaassa vastaavaksi primääriksi amiiniksi, esim. käsittelemällä metallihydridillä tai katalyyttisesti pelkistämällä; tulee käyttää harkintaa jotta vältettäisiin minkään muun renkaan substituentin muutosta.

Sopiva menetelmä yhdisteen Ip valmistamiseksi on käsitellä vastaava yhdiste IV pelkistävällä metallihydridillä kuten alkalimetallialuminiumhydridijohdannaisella, esim. LiAlH_4 :llä ehdottoman vedettömissä olosuhteissa, kohtuullisissa lämpötiloissa, esim. noin $10^\circ - 70^\circ\text{C}$:ssa, mieluummin noin $20^\circ - 30^\circ\text{C}$:ssa, tehottomassa orgaanisessa väliaineessa, esim. sykli- sessä eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa (THF).

Kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai voidaan valmistaa tavanmukaisella tavalla.

Yhdisteet IV jotka ovat tunnettuja joko kirjallisuudesta, esim. belgialainen patentti 870,687; Derwent Abstract 23,959B, tai eivät ole tunnettuja, voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin kirjallisuudessa ilmaistut tunnetut yhdisteet. Esimerkiksi yhdisteet IV voidaan valmistaa alkyloimalla, esim. korvaamalla yksi tai peräkkäin kaksi aminoryhmän vetyatomia 4-aminobentsonitriilissä käyttäen tavanomaisia menetelytapoja.

On myös arvostettava, että yhdisteet, jotka sisältävät primaarisiä aminoryhmiä voidaan muuntaa, esim. pelkistävällä aminaatiolla, jota seuraa valinnaisesti lisäalkyyli-ryhmän sisään tuominen tavanomaisella tavalla kaksi sekundaarisiksi tai tertiaarisiksi aminoyhdisteiksi.

Tunnetut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa analogisesti.

Kaavan I (tai Ip) mukaiset yhdisteet eristetään

ja puhdistetaan käyttäen tavanomaista tekniikkaa. Ne saadaan vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa. Vapaita emäsmuotoja ja happoadditiosuolamuotoja voidaan valmistaa tai muuntaa toisikseen tavanomaisella tavalla.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden parhaina pidetyistä substituentteista ovat

$R_1 =$ a) CH_3

b) H

10 $R_2 =$ H

$R_3 =$ a) CH_3

b) H

$n =$ a) 0

b) 1

15 $R_4 =$ a) $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkyyli

b) $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ alkyyli

c) $\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$ alkyyli

$R_5 =$ a) H

b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyyli

20 c) $\text{C}_4\text{-C}_{24}$ alkyyli

d) $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ alkyyli

e) $\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$ alkyyli

$R_6 =$ a) H

b) $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ alkyyli

25 $R_7 =$ a) H

b) $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ alkyyli

Alkyyliiryhmät ovat mieluummin haaraantumattomia.

Parhaana pidettävä fysiologisesti degradoituva ryhmä on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoyyli esim. asetyyli. Kun R_6 ja/tai R_7 edustavat fysiologisesti degradoituvaa ryhmää, mieluummin ainoastaan toinen niistä on samanaikaisesti alkanoyyli.

Kaksi typpeä sisältävää ryhmää ovat mieluummin para-asemassa toisiinsa nähden.

35 Näiden parhaina pidettävien ryhmien yhdistelmät ovat erikoisen kiinnostavat.

Erikoisen ryhmän yhdisteitä käsittävät ne kaavan I_p :n mukaiset yhdisteet, joissa

R_2' , R_3' , R_6' ja R_7' edustavat vetyä,
n on 0

- 5 R_4' kn alkyyli, jossa on 4:stä 24:ään hiiliatomia,
 R_5 on vety tai ryhmä, joka on fysiologisesti vetyatomiksi degradoituva.

Tämän ryhmän sisältävien yhdisteiden parhaimpina pidettävät ovat ne, joissa

- 10 R_1' edustaa vetyä ja/tai
 R_4' on haaraantumaton ja sisältää 8:sta 20:een hiiliatomia ja/tai
 R_5' edustaa vetyä.

- Yllä luetellut parhaina pidettävät ryhmät soveltuvat
15 kaavan I mukaisiin yhdisteisiin ja ovat sopivia niihin, jotka ovat kaavan I_p :n mukaisia.

Kaksi erikoisen kiinnostavaa yksittäistä yhdistettä ovat 4-heksadekyyliamino-bentsyyliamiini ja 4-(n-metyyliheksadekyyliamino)-bentsyyliamiini.

- 20 Seuraavat esimerkit ovat keksinnölle kuvaavia, lämpötilat ovat °C:na.

Esimerkki 1

4-heksadekyyliaminobentsyyliamiinin (yhdiste n: 1) valmistus

- 25 i) 4-heksadekyyliaminobentsyylibromidi

- Liuokseen, jossa on 3,47 g 4-/N-n-heksadekyyliaminobentsyylialkoholia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisätään (0°C:ssa 5,26 g trifenyylifosfiinia ja 6,66 g tetrabromimetaania. Reaktioseosta sekoitetaan sitten huoneen lämpötilassa 2:sta 3:een tuntia.
30 Sitten lisätään seokseen vettä ja täten saatu seos ekstrahoidaan viisi kertaa metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet yhdistetään ja pestään kahdesti vedellä, kuivataan sitten vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin jol-
- 35

lolin saadaan jäännös. Jäännös on sitten flashkromatografoitu metyleenikloridista, jolloin saadaan 4-heksadekyyliaminobentsyylibromidi.

ii) 4-heksadekyyliaminobentsyyliamiini

5 100 ml:aan ammoniakilla kyllästettyä metanoliuosta (sisältäen noin 3,4 g ammoniakkia) lisätään (tipotain) liuos, joka sisältää 4,10 g 4-heksadekyyliaminobentsyylibromidia ja reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 18:sta 24:ään tuntia. Sitten liuotin poistetaan haihduttamalla vakuumissa, jolloin saadaan kuiva tuote. Tämän esimerkin tuote puhdistetaan suodattamalla nopeasti metyleenikloridiliuos silikageelin kanssa (sp. 67-70°).

Esimerkki 2

15 4-heksadekyyliaminobentsyyliamiinin valmistus
 (Yhdiste n:o 1)

(i) 4-heksadekyyliaminobentsonitriili

 Kahden litran nelikaulaiseen pyörökolviin, joka on varustettu mekaanisella sekoittajalla, lisäyssuppilolla ja typen sisäänjohtoputkella, lisätään 21,0 g (0,43 moolia) 50 %:sta natriumhydridiä 600 ml:ssa dime-
 20 tyyliasetamidia asetamidia (DMA) ja sen jälkeen tipotain liuos, joka sisältää 50 g (0,42 moolia) 4-aminobentsonitriiliä 200 ml:ssa DMA:ta. Kun reaktioseosta
 25 on sekoitettu huoneen lämpötilassa 0,5 h, lisätään ti-
 pottain liuos, joka sisältää 129,2 g (0,42 moolia) 1-bromi-
 heksadekaania 300 ml:ssa DMA:ta, ja reaktioseosta se-
 koitetaan huoneen lämpötilassa edelleen 16 h. Reaktio-
 seos kaadetaan sitten veteen, sakka suodatetaan ja kui-
 30 vataan ilmassa. Ilmakuiva kiinteä aine liuotetaan mety-
 leenikloridiin, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatil-
 la, suodatetaan ja liuotin poistetaan vakuumissa. Saa-
 lis on keltaisenruskea, vahamainen kiinteä aine, josta
 heksaanista uudelleen kiteyttämällä saadaan puhdasta
 35 4-heksadekyyliaminobentsonitriiliä, sp. 60-61,5°.

(ii) 4-heksadekyyliamino-bentsyyliamiini

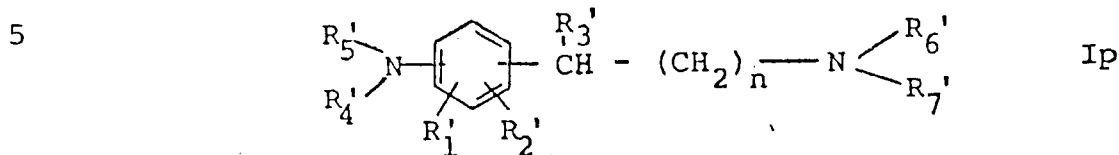
Kahden litran nelikaulaiseen pyörökolviin, joka on varustettu lisäyssuppilolla, palautusjäähdyttimellä ja mekaanisella sekoittajalla, ladataan 12,0 g (0,31 moolia) litium aluminium hydridiä ja 1 l THF:a. Sitten lisätään jatkuvasti sekoittaen tipottain liuos, jossa on 55 g (0,16 moolia) p-heksadekyyliaminobentsonitriiliä 500 ml:ssa THF:a. Reaktioseosta palautusjäähdytetään 5 tuntia ja sekoitetaan edelleen 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hajoitetaan sitten lisäämällä 400 ml väk. natriumsulfaatin vesiliuosta ja uutetaan useita kertoja eetterillä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestään vedellä, kyllästetyllä suolavedellä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin poistetaan vakuumissa, jolloin saadaan jäännös (kuiva otsikkotuote) josta asetonitriilistä kiteytyksen jälkeen saadaan puhdistettua otsikkotuotetta, sp. 67-70^o. Analogisesti esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti sopivalla tai muutoin edellä kuvatulla tavalla ja käyttäen sopivia lähtöaineita, saadaan seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet.

Taulukko I (typeä sisältävät ryhmät para-asemassa
toisiinsa nähden (R_4) (R_5) N-4-asemassa)

Yhd. n:o	R_1	R_2	R_3	n	R_4	R_5	R_6	R_7	Fys.va- kiot s.p.
2	H	H	H	0	$n.C_{12}H_{25}$	H	H	H	
3	H	H	H	0	$n.C_{10}H_{21}$	H	H	H	
4	H	H	H	0	$n.C_{18}H_{37}$	H	H	H	
5	H	H	H	0	$(CH_3)_3CC_{10}H_{21}$	H	H	H	
6	3-Cl	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	H	H	H	
7	2-CH ₃	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	H	H	H	
8	2-CH ₃ O	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	H	H	H	
9	H	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	CH ₃	H	H	35-36°
10	H	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	CH ₃	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-CH_3 \end{array}$	H	71,5-73°
11	H	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	$n.C_{16}H_{33}$	H	H	36-38°
12	H	H	H	0	$n.C_{16}H_{33}$	$n.C_{16}H_{33}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-CH_3 \end{array}$	H	59,6-61°

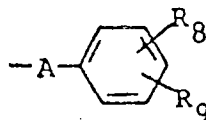
Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jonka kaava on



jossa

- 10 a) R_1' edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia,
 R_2' edustaa vetyä, halogeenia C_1 - C_4 alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia tai kaavan



mukaista ryhmää

missä

A edustaa happea, rikkiä, karbonyyliä tai suoraa si-
dosta ja

- 20 R_8 ja R_9 toisistaan riippumatta, edustavat vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksia,

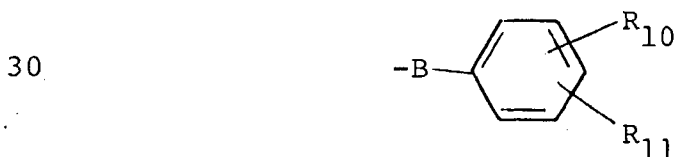
R_3' edustaa vetyä tai C_1 - C_4 alkyyliä

n on 0, 1 tai 2,

R_4' edustaa C_4 - C_{24} alkyyliä,

- 25 R_5' edustaa vetyä, C_1 - C_{24} alkyyliä tai ryhmää, joka fysiologisesti vetyatomiksi degradoituva ja

R_6' ja R_7' edustavat toisistaan riippumatta vetyä, C_1 - C_{24} -alkyyliä, kaavan



mukaista ryhmää

missä B edustaa C_1 - C_6 alkyleenia ja

- 35 R_{10} ja R_{11} edustavat, toisistaan riippumatta, vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksia;

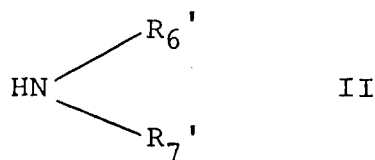
tai fysiologisesti vetyatomiksi degradoituvaa ryhmää, ja tyyppä sisältävät ryhmät ovat meta- tai **para-asemas-**sa toisiinsa nähden sillä edellytyksellä, että kun R_4' on heksadekyyli, R_5' on metyyli ja $n=0$, vähintään yksi R_1' , R_2' , R_3' , R_6' ja R_7' :sta on muu kuin vety, ja näiden happoadditiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R_2' , R_3' , R_6' ja R_7' edustavat vetyä, n on 0, R_4' on alkyyli, jossa on 4:stä 24:ään hiiliatomia, R_5' on vety tai fysiologisesti vetyatomiksi degradoituva ryhmä.

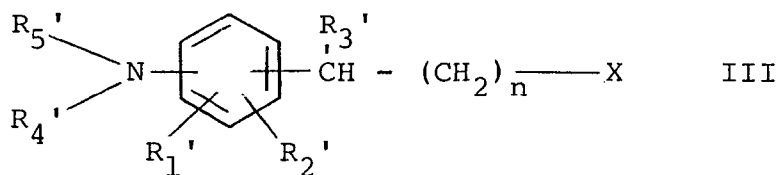
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa R_1' edustaa vetyä ja/tai R_4' on haaraantumaton ja jolla on 8:sta 20:een hiiliatomia hiiliatomia ja/tai R_5' edustaa vetyä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on 4-heksadekyyliaminobentsyyliamiini.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan II



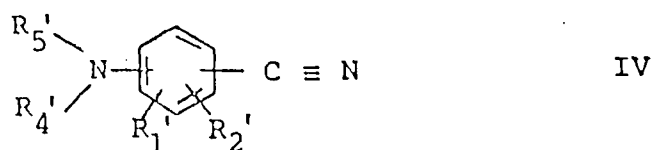
mukainen amiini saatetaan reagoimaan kaavan III



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa $R_1' - R_7'$ ja

n on sama kuin edellä ja

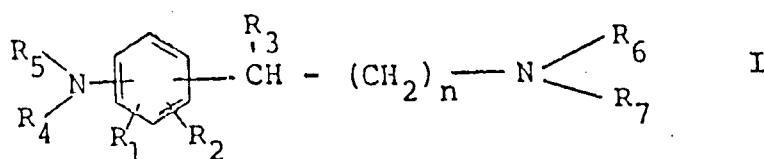
X on lähtevä ryhmä, tai kun R_3' , R_6' ja R_7' edustavat vetyä ja n on 0, pelkistetään kaavan IV



5 mukainen yhdiste ja täten saatu yhdiste otetaan tal-
teen vapaan emäksen tai sen happoadditiosuolan muodos-
sa.

6. Farmaseuttinen kompositio, t u n n e t t u
siitä, että se sisältää kaavan I

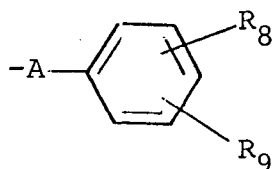
10



mukaista yhdistettä, jossa

15 R_1 edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai
 C_1 - C_4 alkoksia,
 R_2 edustaa vetyä, halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä,
 C_1 - C_4 -alkoksia tai kaavan

20



mukaista ryhmää,

jossa A edustaa happea, rikkiä, karbonyyliä tai suo-
25 raa sidosta ja

R_8 ja R_9 toisistaan riippumatta edustavat vetyä,
halogeenia, C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksia

R_3 edustaa vetyä tai C_1 - C_4 alkyyliä,
n on 0, 1 tai 2,

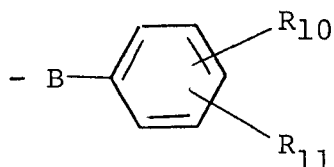
30

R_4 edustaa C_4 - C_{24} alkyyliä,

R_5 edustaa vetyä, C_1 - C_{24} alkyyliä tai fysiologisesti
vetyatomiksi degradoituvaa ryhmää

ja R_6 ja R_7 edustavat toisistaan riippumatta vetyä,
 C_1 - C_{24} alkyyliä, kaavan

35



5 mukaista ryhmää,
 jossa B edustaa C₁-C₆alkyleenia ja
 R₁₀ ja R₁₁ edustavat toisistaan riippumatta
 vetyä, halogeenia, C₁-C₄alkyyliä tai
 C₁-C₄alkoksia;
 10 tai ryhmää, joka on fysiologisesti vetyatomiksi
 degradoituva; ja tyyppiä sisältävät ryhmät ovat meta-
 tai para-asemassa toisiinsa nähden, tai sen farmaseut-
 tisesti hyväksyttävän additiosuolan,
 seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai
 15 liuottimen kanssa.

7. Menetelmä hyperglykemian estämiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että tällaista hoitoa tarvitse-
 valle annetaan jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukais-
 ta yhdistettä tai patenttivaatimuksen 6 mukaista
 20 kompositiota.

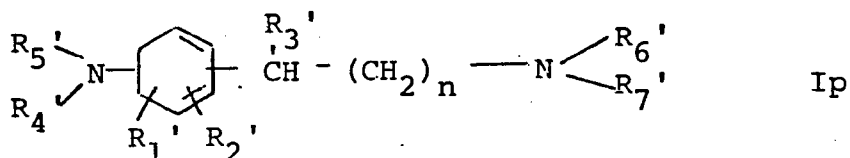
8. Patenttivaatimusten 1-3 mukaisen yhdisteen
 tai patenttivaatimuksen 6 mukaisen komposition kautta
 farmaseuttisena aineena.

9. Patenttivaatimusten 1-3 mukaisen tai
 25 patenttivaatimuksen 6 mukaisen komposition käyttö hyper-
 glykemian, erikoisesti ruokailun jälkeen esiintyvän
 hyperglykemian estämiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen kompositio,
 patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä tai patentti-
 30 vaatimuksen 7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 siitä, että käytetty yhdiste on 4-heksadekyyliamino-
 bentsyyliamiini tai 4-(n-metyyliheksadekyyliamino)-
 bentsyyliamiini.

Patentkrav:

1. Förening med formeln Ip

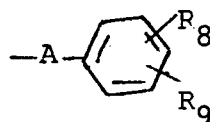


10 vari

R_1' representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxi,

R_2' representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi eller en grupp med formeln

15



20 vari

A representerar syre, svavel, karbonyl eller en direkt binding och

R R_8 och R_9 oberoende representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxi,

25

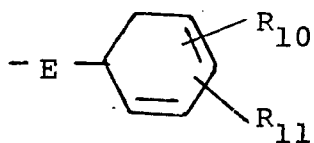
R_3' representerar väte eller C_1 - C_4 -alkyl
 n är 0, 1 eller 2,

R_4' representerar C_4 - C_{24} -alkyl,

R_5' representerar väte, C_1 - C_{24} -alkyl eller en grupp som är fysiologiskt nedbrytningsbar till en väteatom och

30

R_6' och R_7' oberoende representerar väte, C_1 - C_{24} -alkyl, en grupp med formeln



35

vari B representerar C_1-C_6 -alkyl och

R_{10} och R_{11} oberoende representerar väte, halogen, C_1-C_4 -alkyl- eller C_1-C_4 -alkoxi;

eller en grupp som är fysiologiskt nedbrytningsbar till en

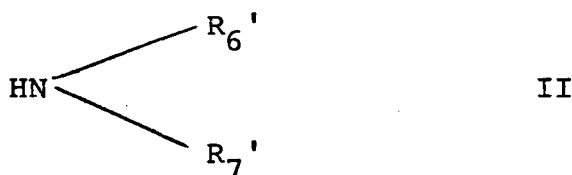
väteatom och de kvävehaltiga grupperna föreligger i meta- eller paraposition i förhållande till varandra med det förbehållet, att när R_4' är hexadecyl R_5' är metyl och $n=0$ minst en av R_1' , R_2' , R_3' , R_6' och R_7' är annat än väte, eller ett syraadditionssalt därav.

2. Förening enligt patentkravet 1, vari R_2' , R_3' , R_6' och R_7' är annat än väte, eller ett syraadditionssalt därav.

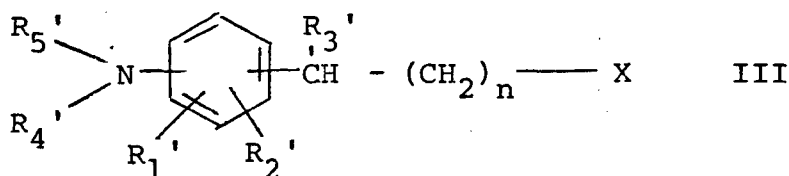
3. Förening enligt patentkravet 2, vari R_1' representerar väte och/eller R_4' är ogrenad och har från 8 till 20 kolatomer och/eller R_5' representerar väte.

4. Förening enligt patentkravet 1, som består av 4-hexadecylaminobesnsylamin.

5. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en amin med formeln II

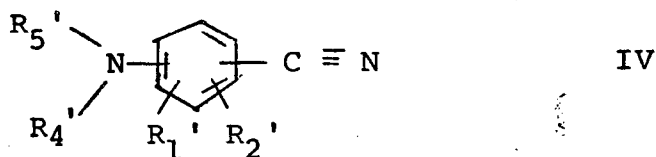


med en förening med formeln III



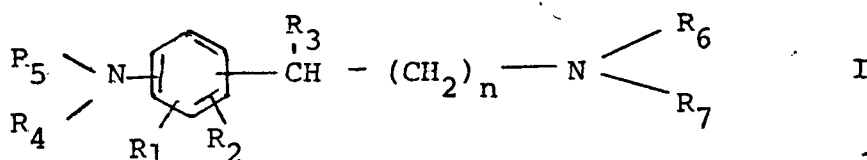
vari R_1' till R_7' och n har ovan angiven betydelse och X är en lämnande grupp, eller när R_3' , R_6' och R_7' representerar väte och n är 0 reducerar en förening med formeln

IV



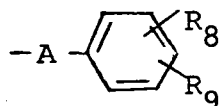
och tillvaratar den sålunda erhållna föreningen i fri basform eller i form av ett syraadditionssalt därav.

6. Farmaceutiska kompositioner innehållande en förening med formeln I



i vilken R_1 representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxi,

R_2 representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi eller en grupp med formeln:



vari A representerar syre, svavel, akybonyl eller en direkt bindning och

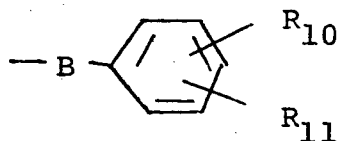
R_8 och R_9 oberoende representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxi

R_3 representerar väte eller C_1 - C_4 -alkyl, n är 0, 1 eller 2,

R_4 representerar C_4 - C_{24} -alkyl,

R_5 representerar väte, C_1 - C_{24} -alkyl eller en grupp som fysiologiskt är nedbrytningsbar till en väteatom och

R_6 och R_7 oberoende representerar väte, C_1 - C_{24} -alkyl, en grupp med formeln



5

vari B representerar C_1 - C_6 -alkylen och

R_{10} och R_{11} oberoende representerar väte, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxi;

10

eller en grupp som är fysiologiskt nedbrytningsbar till en väteatom; och de kvävehaltiga grupperna föreligger i meta- eller para-position i förhållande till varandra, eller ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditionssalt därav, i blandning med en farmaceutiskt acceptabel bärare eller diluent.

15

7. Förfarande för inhibering av hyperglykemi, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man på ett objekt i behov av sådan behandling administrerar en förening enligt något av patentkravet 1-3 eller en komposition enligt patentkravet 6.

20

8. Förening enligt något av patentkravet 1-3 eller komposition enligt patentkravet 6 för användning som läkemedel.

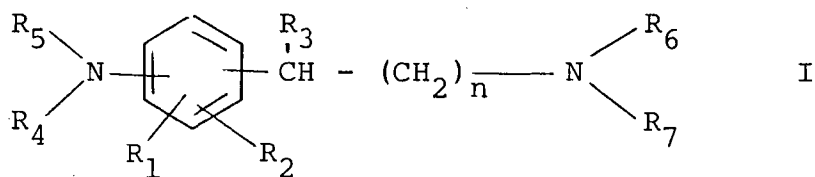
25

9. Förening enligt något av patentkravet 1-3 eller komposition enligt patentkravet 6 för användning vid inhibering av hyperglykemi, speciellt post-prandial hyperglykemi.

10. Komposition enligt patentkravet 5, förfarande enligt patentkravet 7 eller förening enligt patentkravet 7, vari använda föreningen är 4-(N-metylhexadecylamino)-bensylamin.

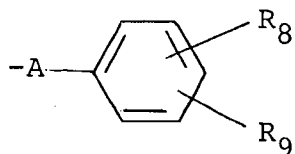
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan I



mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi

joissa R_1 edustaa vetyä, halogeenia C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 alkoksia, R_2 edustaa vetyä, halogeenia C_1 - C_4 alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia tai kaavan



mukaista ryhmää,

jossa A edustaa happea, rikkiä, karbonyyliä tai suoraa sidosta ja

R_8 ja R_9 toisistaan riippumatta edustavat vetyä; halogeenia C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksia

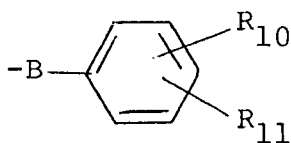
R_3 edustaa vetyä tai C_1 - C_4 alkyyliä,

n on 0, 1 tai 2,

R_4 edustaa C_4 - C_{24} alkyyliä,

R_5 edustaa vetyä, C_1 - C_{24} alkyyliä tai fysiologisesti vetyatomiksi degradoituvaa ryhmää,

ja R_6 ja R_7 edustavat toisistaan riippumatta vetyä, C_1 - C_{24} alkyyliä, kaavan



mukaista ryhmää

jossa B edustaa C_1 - C_6 alkyleenia ja

R_{10} ja R_{11} edustavat toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia C_1 - C_4 alkyyliä tai C_1 - C_4 -alkoksia; tai ryhmää, joka on fysiologisesti tai ryhmää, joka on fysiologisesti vetyatomiksi degradoituva; ja

tyypeä sisältävät ryhmät ovat toisiinsa nähden meta- tai para-asemassa. Yhdisteet ovat indikoituja käytettäväksi estämään hyperglykemiaa, esimerkiksi potilailla, jotka kärsivät sokeritaudista.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI H-1040/74 (CO7C 87/28), P-62281(CO7C 87/5)

CH

DE

DK

FR

GB

P-1004281 (G03C)

NO

SE

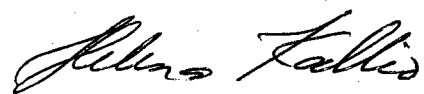
US

Merkittö hakemusjulkaisuja (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastausjulkaisun kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:



Allekirjoitus