



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60395

C (45) Patentti myönnetty 11 01 1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 307/81

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	763604
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	15.12.76
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	15.12.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	23.06.77
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	22.12.75
Englanti—England(GB)	52475/75

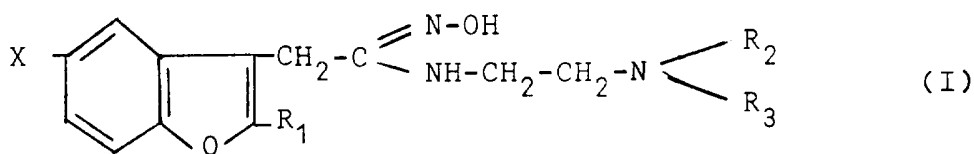
(71) Sanofi, 40, avenue George V, 75008 Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(72) Alex Areschka, Bruxelles, Marcel Descamps, Rosieres, Belgia-Belgien(BE)

(74) Oy Borenius & Co Ab

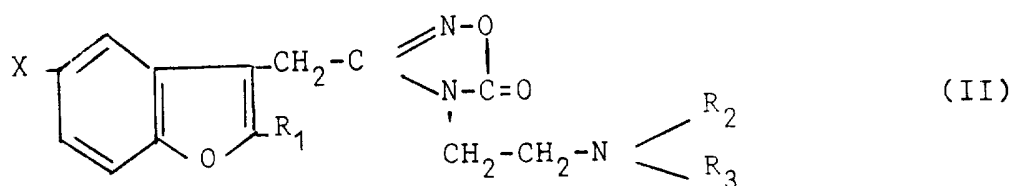
(54) Menetelmä korkeaa verenpainetta ehkäisevien 2-bentsofuranyyli-N-substituoitujen asetamidoksiimijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2-bensofuranyli-N-substituerade acetamidoximderivat med högt blodtryck förhindrande verkan

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, korkeaa verenpainetta ehkäisevien 2-bentsofuranyyli-N-substituoitujen asetamidoksiimijohdannaisten tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa kaavassa R₁ tarkoittaa suora- tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1...4 C-atomia, R₂ ja R₃, jotka ovat identtiset, tarkoittavat suoraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1...4 C-atomia tai muodostavat yhdessä viereisen typpiä atomin kanssa morfoliiniiniryhmän ja X tarkoittaa vety- tai klooriatomia.

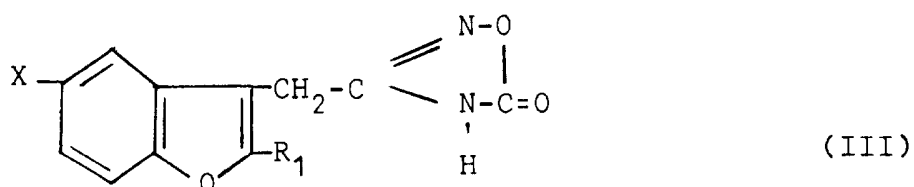
Keksinnön mukainen menetelmä tunnetaan siitä, että 3,4-disubstituoitua 1,2,4-Δ²-oksadiatsoli-5-onia, jonka yleinen kaava on



ja jossa R_1 , R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, lämmitetään palautusjäähdyttämällä alkoholin vesiliuoksessa ja natriumhydroksidin läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, joka haluttaessa saatetaan reagoimaan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

Lähtöaineen valmistus

Kaavan (II) mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa saattamalla 3-substituoitu-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni, jonka yleinen kaava on



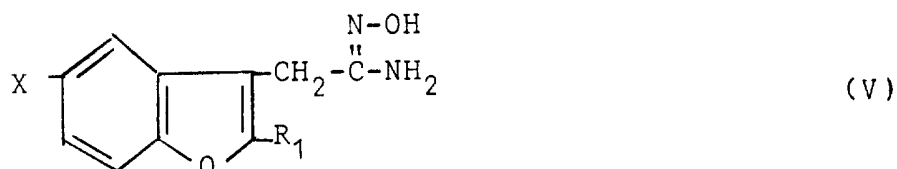
jossa kaavassa R_1 ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), reagoimaan orgaanisessa väliaineessa, esim. vedettömässä asetonissa, jossa on pieni määrä metyylialkoholia, ja emäksen, esim. vedettömän kaliumkarbonaatin ollessa läsnä, kloorialkyyliamiinin kanssa, jota sopivasti käytetään sen kloorivetysuolana, ja jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I).

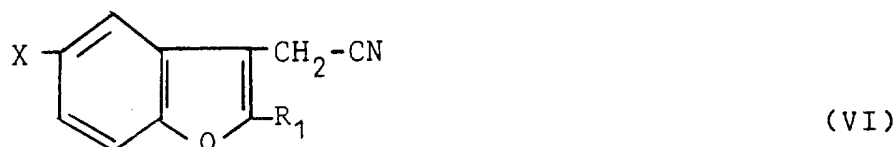
Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat ennestään tunnettuja.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla ennestään tunnettuja menetelmiä, esim. saattamalla amidoksiimijohdannainen, jonka yleinen kaava on



tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa R_1 ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), reagoimaan vedettömän dietyylikarbonaatin kanssa absoluuttisessa etanolissa, joka sisältää emästä, esim. natriumetylaattia.

Kaavan (V) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa soveltamalla menetelmiä, jotka on laajalti selitetty kirjallisuudessa. Eräs erikoisen edullinen menetelmä perustuu siihen, että yhdiste, jonka yleinen kaava on



jossa kaavassa R_1 ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), saateen reagoimaan hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa alkoholiväliaineessa, joka sisältää emästä, esim. natriumetylaattia tai natriumetylaattia.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat ennestään tunnetut ja niitä ovat selittäneet Areschka ja kumpp. *Chimie Thérapeutique* 7, 337, (1972) tai niitä voidaan valmistaa soveltamalla tässä julkaisussa selitettyjä menetelmiä.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on todettu olevan arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne ovat erinomaisen arvokkaita sydänverisuoniston häiriöiden hoidossa.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan näin ollen käyttää valtimopaineen patologisten sairauksien hoidossa antamalla korkeasta valtimopaineesta kärsivälle henkilölle vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti soveltuvaa happoadditiosuolaa.

On olemassa lukuisia verenpainetta alentavia aineita, joita käytetään erityyppisten verenpainetautien hoidossa. Näistä aineista mainittakoon hermosoluja salpaavat aineet, joiden salpaava vaikutus keskeyttää sympaattikusta jätteytävät pulssit ja täten aiheuttaa verisuoniston seinämien höllentymistä. Tämä ilmiö voi olla vaarallinen sellaisissa tapauksissa, joissa potilas kaipaa verisuoniston seinämältä suurentunutta jätteyttä, esim. asennon vaihtamisen takia. Kuten seuraavassa tullaan havaitsemaan, ei keksinnön mukaisilla yhdisteillä ole hermosoluja salpaavia vaikutuksia.

Toisille verenpainetautia ehkäiseville yhdisteille, kuten veratrum-alkaloideille, on tunnusomaista niiden lääkeannosten ja myrkyllisten annosten välinen suhteellisen kapea marginaali. Yliannostus voi olla vaarallinen, ja lääkärin on valittava annostus huolellisesti ja jatkuvasti säädettävä sitä potilaan tarpeiden ja reaktioiden mukaan. Tämän vastakohtana on keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden myrkylliset annokset selvästi suuremmat kuin ne annokset, jotka tarvitaan farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi, joten niillä on laaja turvallisuusmarginaali.

Eräät muut ennestään tunnetut aineet aikaansaavat niin äkillisen ja voimakkaan verenpaineen alenemisen, että niiden vaikutusta on vaikea valvoa. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä ei ole tätä haittaa. On itse asiassa todettu, että näiden uusien yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus on helposti valvottavissa, vaikka se on sangen huomattava.

GB-patenttijulkaisusta 1.380.145 tehokkaimpana yhdisteenä tunnetaan ennestään kemiallisesti lähellä oleva 2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-

N,N-(3-n-propyyli-3-atsa-pentametyyleeni)-asetamidiini-dihydrokloridi, joka on farmakologisesti tehokas kokeellisesti aiheutetun verenpainetaudin hoidossa. Keksinnön mukaisesti valmistetut uudet yhdisteet ovat kuitenkin osoittautuneet olevan sekä tehokkaampia että paljon vähemmän myrkyllisiä kuin tämä tunnettu yhdiste.

Lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet vaikuttavat verenpainetta alentavasti samalla kun sivuvaikutuksia on vähän tai ei ollenkaan, eikä myöskään ole havaittu, että vaikutus vähenisi potilaan tottuessa lääkkeeseen.

On ennestään tunnettua, että virtsaneritystä lisäävä vaikutus yhdistettynä verenpainetta alentavaan vaikutukseen on erittäin hyödyllinen ominaisuus verenpainelääkkeessä varsinkin, koska virtsaneritystä lisäävä vaikutus ei aiheuta kaliumionien poistumista vaan sen sijaan aiheuttaa natriumionien poistumista. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla uusilla yhdisteillä on todettu olevan erittäin edullinen natriumin erittymisindeksi, joten yhdisteet on todettu arvokkaiksi verenpainetta alentavina lääkkeinä.

Farmakologiset kokeet

Farmakologisia kokeita on suoritettu keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden verenpainetta alentavien vaikutusten osoittamiseksi erityyppisiin, kokeellisesti aiheutettuihin verenpainehäiriöihin.

Ensimmäinen koe suoritettiin koirasrotilla, joiden paino oli noin 120 g, ja joissa krooninen munuaisten aiheuttama verenpainetauti oli aiheutettu menetelmällä, jonka on selittänyt Grollman Proc. Soc. exp. Biol. Med., 57, 102 (1944).

Tämän menetelmän mukaan eläimet puudutetaan eetterillä, ja toinen munuainen siirretään paikaltaan ilman, että se irroitetaan ruumiista, jolloin lisämunuainen ensin irroitetaan munuaisesta mutta jätetään muuten koskemattomaksi. Tämän jälkeen munuainen sidotaan langalla numero kahdeksikon muotoon juuri niin tiiviisti, että elimen elipsoidinen muoto hiukan muuttuu. Kymmenen vuorokauden kuluttua toinen munuainen poistetaan täydellisesti samoin kuin sen lisämunuainenkin. Noin neljä viikkoa leikkauksen jälkeen on useimmissa eläimissä (60...70%)

kehittynyt vakava verenpainetauti, jossa systolinen paine useimmissa tapauksissa on yli 180 mm Hg.

Täten käsiteltyjen rottien ryhmille annettiin keksinnön mukaisia yhdisteitä ruoansulatuskanavan sisäisesti 25 mg/kg suuruisena annoksena. Valtimonpaine mitattiin välittömästi ennen ja 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 tuntia antamisen jälkeen. Seuraavilla yhdisteillä saatiin taulukossa esitetyt tulokset.

Taulukko I

Yhdiste	Valtimonpaineen aleneminen, mm Hg
2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi	36
2-(2-metyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi	25
2-(2-etyyli-5-kloori-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi	21
2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-di-n-butyyli-amiini-etyyli)-asetamidoksiimi	27

Vertailu

Samanlainen koe suoritettiin käyttämällä ennestään tunnettua verenpainetta alentavaa yhdistettä, α -metyyli-(3,5-dihydroksi-fenyyli)-alaniinia, jolloin todettiin, että tarvittiin 400 mg/kg suuruinen ruoansulatuskanavan sisäisesti annettu annos valtimonpaineen saattamiseksi alenemaan 20...30 mm Hg. Toinen tunnettu yhdiste, hydroklooritiatsidi, jolla on verenpainetta alentavia ominaisuuksia, todettiin tässä kokeessa tehottomaksi, kun sitä annettiin 200 mg/kg suuruisena annoksena ruoansulatuskanavan sisäisesti.

Sama koe suoritettiin myös GB-patenttijulkaisun 1.380.145 mukaisella edullisimmalla yhdisteellä 2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N,N-(3-propyyli-3-atsa-pentametyyleeni)-asetamidiini-dihydrokloridilla. 50 mg/kg suuruisena ruoansulatuskanavan sisäisesti annettuna annoksena saavutettiin valtimonpaineen 14 mm Hg suuruinen aleneminen, kun taas 200 mg/kg suuruisella annoksella samalla tavoin annettuna todettiin 24 mm Hg aleneminen.

Keksinnön mukaisesti valmistetulla erityisen edullisella yhdisteellä, 2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksii-milla, suoritettiin muita farmakologisia kokeita tämän yhdisteen verenpainetta alentavan vaikutuksen määrittämiseksi. Tästä keksinnön mukaisesti valmistetusta edullisesta yhdisteestä käytetään jäljempänä lyhennettä L 9552.

Kaikki kokeet suoritettiin rotilla, joilla oli verenpainetauti. Jokainen koe jaettiin kahteen sarjaan. Ensimmäisessä sarjassa annettiin yksi ainoa annos tutkittavaa yhdistettä ruoansulatuskanavan sisäisesti jokaiselle eläimelle, ja valtimonpaine mitattiin joka tunti kuuden tunnin aikana yhdisteen antamisesta. Toisen sarjan kokeissa tutkittavaa yhdistettä annettiin samalla tavoin joka päivä yhtenätoista peräkkäisenä päivänä, ja valtimonpaine mitattiin päivittäin tämän jakson aikana. Annettu määrä yhdistettä vaihteli eläimen painon mukaan.

Seuraavassa esitetään suoritettujen kokeiden tulokset.

- 1) Rotat, joihin oli aiheutettu verenpainetauti
Grollmanin menetelmän avulla

Sovellettaessa edellä selitettyä menetelmää saavutettiin seuraavat tulokset:

Taulukko II

Käsittelyn tyyppi	Annos mg/kg	Valtimopaineen maksimialenemi- nen (mm Hg)	Valtimopaineen maksimialenemisen ajankohta
Yksi ainoa	10	14	4. tunti
annos	25	36	4. tunti
	50	55	3. tunti
Päivittäiset	10	18	6. päivä
annokset	25	32	5. päivä
(11 päivää)	50	47	4. päivä

2) Endokriinistä eli umpieritysalkuperää
oleva verenpainetauti

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Stanton ja White (Arch. Int. Pharmacodyn. 154, 351, 1965).

Naarasrottia, joiden paino oli 90 ± 10 g, puudutettiin eetterillä ja verenpainetauti aiheutettiin poistamalla toinen munuainen ja vastaava adrenaliinirauhanen, minkä jälkeen annettiin neljän viikon aikana viisi päivää viikossa ihonalaisesti 50 mg/kg suuruinen annos desoksikortikosteroniasetaattia (DOCA). Tämän jakson aikana rotille annettiin juomavettä, jossa oli 1% CaCl. Tämä vesi korvattiin tavallisella vesijohtovedellä, kun desoksikortikosteronin antaminen lopetettiin.

Näissä olosuhteissa valtimonpaine nousi arvoon noin 200 mm Hg. Seuraavat tulokset saavutettiin:

Taulukko III

Käsittelyn tyyppi	Annos mg/kg	Valtimopaineen maksimialenemi- nen (mm Hg)	Valtimopaineen maksimialenemi- sen ajankohta
Yksi ainoa annos	25	18	4. tunti
	50	26	4. tunti
	100	45	4. tunti
Päivittäiset	25	15	5. päivä
annokset	50	30	4. päivä
(11 päivää)	100	49	4. päivä

3) Keittosuolan avulla aiheutettu verenpainetauti

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Dahl, Knudsen, Heine ja Leitel.

Koirasrotille, joiden paino oli 55 ± 5 g, annettiin ravinnoksi rehua, jossa oli 8% NaCl, mutta joka oli muuten normaalia.

Oltuaan kuusi viikkoa tällä rehuvaliolla oli valtimonpaine noussut arvoon noin 180 mm Hg.

Seuraavat tulokset saavutettiin:

Taulukko IV

Käsittelyn tyyppi	Annos mg/kg	Valtimonpaineen maksimialenemi- nen (mm Hg)	Valtimopaineen maksimialenemi- sen ajankohta
Yksi ainoa annos	10 25 50	14 27 54	4. tunti 4. tunti 4. tunti
Päivittäiset annokset (11 päivää)	10 25 50	13 26 53	7. päivä 4. päivä 3. päivä

4) Neurogeeninen eli hermosyntyinen verenpainetauti

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Krieger ja Imbs (Circul. Res. 15, 511, 1964 C.R. Soc. Biol. 162, 778, 1968).

Koirasrottia, joiden paino oli 200...250 g, puudutettiin eetterillä, ja annettiin vatsaontelonsisäisesti 0,5 mg antropiinisulfaattia.

Rotat kiinnitettiin selällään olevaan asentoon, ja viillos tehtiin kaulan etuosaan siten, että paljastettiin hermojen ja lihasten kimppu, johon sisältyivät sympateettiset ja kiertävät hermot ja yhteinen päänvaltimo.

Kiertävät hermot ja pään valtimo eristettiin tämän jälkeen huolellisesti ja 1 cm leikattiin pois sympaattisesta hermosta. Yläpuoliset kurkunpään hermot katkottiin. Alue, jossa yhteisen pään valtimo jakautuu, paljastettiin vetämällä syrjään vastaavat kaulalihakset (pään nyökkääjälihas ja omohyoideuslihas). Täten paljastetut verisuonet maalattiin fenolin 10% etanoliliuoksella. Tällä tavoin saatiin sympateettiset hermot kokonaan puudutetuiksi.

Valtimonpaineen korostunut nousu saavutettiin 5...8 vuorokauden kuluttua. Seuraavat tulokset saavutettiin:

Taulukko V

Käsittelyn tyyppi	Annos mg/kg	Valtimonpaineen maksimialenemi- nen (mm Hg)	Valtimopaineen maksimialenemisen ajankohta
Yksi ainoa annos	10	18	3. tunti
	25	37	4. tunti
	50	56	3. tunti
Päivittäiset annokset (11 päivää)	10	17	5. päivä
	25	35	5. päivä

5) Geneettinen verenpainetauti

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Okamoto ja Aoki (Jap. Circul. J., 27, 282, 1963) käyttämällä koirasrottia, jotka kuuluivat rotuun, joka oli erikoisesti kasvatettu tuottamaan eläimiä, joilla oli korkea verenpaine. Käytettyjen eläinten ikä oli 10 viikkoa, ja niiden verenpaine oli alueella 180 mm Hg.

Seuraavat tulokset saavutettiin:

Taulukko VI

Käsittelyn tyyppi	Annos mg/kg	Valtimonpaineen maksimialenemi- nen (mm Hg)	Valtimonpaineen maksimialenemisen ajankohta
Yksi ainoa annos	5	16	2. tunti
	10	35	2. tunti
	20	52	3. tunti
Päivittäiset annokset (11 päivää)	5	0	-
	10	26	4. päivä
	20	47	5. päivä

Kirjoittajan Plummer (Anti-hypertensive agents, s. 67, Edited by Schlittler, Academic Press N.Y. Adn London, 1967) ja lukuisten muiden kirjoittajien mukaan voidaan jokaista ainetta, joka vaikuttaa erityyppisiin kokeellisesti aiheutettuihin verenpainetauteihin, pitää mahdollisena verenpainetta alentavana aineena ihmisissä.

Lisäksi on nyt myönnetty, että geneettinen verenpainetauti toimii sen kokeellisen verenpainetaudin mallina, joka on lähinnä sukua ihmisen itsenäiselle verenpainetaudille (joka edustaa 80% patologisista verenpainetautitapauksista).

Yhdisteen L 9552 on todettu tehokkaaksi viidessä käytetyssä kokeellisesti aiheutetussa verenpainetautityypissä ja erikoisen tehokkaaksi geneettisessä verenpainetaudissa.

Tästä voidaan päättää, että L 9552 mitä todennäköisemmin tehoaa ihmisen verenpainetautiin.

Muita farmakologisia kokeita suoritettiin tarkoituksella määrittää yhdisteen L 9552 diureettiset eli virtsaneritystä lisäävät ominaisuudet.

1) Tilavuusmääräinen virtsaneritys

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Lipschitz ja kumpp. (J. Pharmacol. exp. Therap. 79, 07, 1943) ja käyttämällä 20 koiraspuolista, 150...200 g painavaa albinorottaa käsittäviä ryhmiä, jotka olivat olleet ilman ruokaa ja juomaa 18 tuntia.

Kokeiltava yhdiste annettiin ruoansulatuskanavan sisäisesti välittömästi sen jälkeen, kun samaa tietä oli annettu 50 ml/kg 9% NaCl-liuosta.

Vertailuryhmälle, jossa myös oli 20 rottia, annettiin vain suolaliuosta.

Koottiin ja mitattiin koko virtsamäärä, joka erittyi 6 tunnin kuluessa antamisesta.

Tulokset on esitetty prosentteina annetun suolaliuoksen tilavuudesta ja lueteltu seuraavassa taulukossa:

Taulukko VII

Annos mg/kg	Virtsaneritys %
0	20...50
10	84
20	102
50	118
100	138
200	165

Maksimierittyminen vertailueläimissä on 50%, mikä tarkoittaa sitä, että tätä suurempia arvoja voidaan pitää virtsaneritystä lisäävän vaikutuksen merkinä.

2) Ionisuhde virtsanerityksessä

Tämä koe suoritettiin soveltamalla menetelmää, jonka ovat esittäneet Ambrosili ja kumpp. (Minerva Napol. 11, 56, 1964).

Kokeiltavaa yhdistettä annettiin ruoansulatuskanavan sisäisesti välittömästi sen jälkeen, kun samaa tietä oli annettu 50 ml/kg tislattua vettä 20 koiraspuolista, 140 ± 10 g painavaa albinorottaa käsittävälle ryhmälle, jotka olivat paastoneet 18 tuntia.

Vertailuryhmälle, jossa myös oli 20 eläintä, annettiin ainoastaan tislattua vettä.

Kerättiin ja mitattiin koko virtsamäärä, joka erittyi 4 tunnin aikana antamisen jälkeen, ja määritettiin Na^+ - ja K^+ -ionien kokonaiserittymis-arvo.

Nämä arvot muutettiin sitten suureeksi milliekvivalentteja/l (mEq/l) tarkoituksella saada oikeat Na^+ - ja K^+ -ionien erittymisnumerot riippumatta virtsamäärän lisääntymisestä.

Ionisuhde laskettiin seuraavasta kaavasta:

$$\frac{\text{Na}^+}{\text{K}^+} \text{ suhde} = \frac{\frac{[\text{Na}^+]_7, \text{ käsiteltyjen eläimien}}{[\text{K}^+]_7, \text{ " "}}}{\frac{[\text{Na}^+]_7, \text{ vertailueläimien}}{[\text{K}^+]_7, \text{ " "}}}$$

Seuraavat tulokset saavutettiin:

Taulukko VIII

Annos (mg/kg)	Virtsan- eritys %	Na ⁺ m.ekv./l	K ⁺ m.ekv./l	Na ⁺ /K ⁺ suhde
Vertailu- eläimet	40	27.3	18.5	1
10	55	24.8	15.3	1.09
20	80	43.0	17.5	1.66
50	95	55.6	15.0	2.50
100	137	71.3	14.3	3.37
200	124	78.0	15.8	3.34

Nämä numerot osoittavat, että yhdisteellä L 9552 on erittäin edullinen natriumin erittymisindeksi, mikä on erittäin tärkeää, kun on kysymys verenpainetaudin käsittelystä.

Suoritettiin myös farmakologisia kokeita tarkoituksella osoittaa, että yhdisteellä L 9552 ei ole mitään hermosolmuja salpaavia vaikutuksia:

- 1) Ensin merkittiin muistiin puudutetun kissan räpyyskalvon valtimonpaine ja jänitys, minkä jälkeen kokeiltiin kalvon kutistumisreaktiota adrenaliinin laskimonsisäiseen ruiskeeseen ja kaulan sympaattisten hermojen lisähermosolmun kuitujen sähköstimulointiin. Todettiin, että kaksi 5 mg/kg suuruista laskimonsisäisesti annettua yhdisteen L 9552-annosta ei muuttanut kalvon edellä selitetyllä tavalla aiheutettujen kutistumisten voimakkuutta.
- 2) Annettiin laskimonsisäisesti 5 mg/kg suuruinen annos yhdistettä L 9552 koiralle, joka ensin oli puudutettu natriumpentobarbitaalilla ja atropinoitu, ja tämä annos ei muuttanut sitä painetta lisäävää vaikutusta, joka aiheutettiin ruiskuttamalla 1 mg/kg asetyylikoliinia eläimen laskimoon. Tämän vastakohtana hermosolmuja salpaava lääke, kuten "pentonium", kumosi asetyylikoliinin veren-

painetta suurentavan vaikutuksen.

Lopuksi kokeiltiin rotissa ja hiirissä akuuttista myrkyllisyyttä, jolloin eläimiä tarkastettiin 12 vuorokauden aikana yhden ainoan annon jälkeen.

Merkittiin seuraavat tulokset:

Taulukko IX

Eläimet	Antotapa	LD (mg/kg)		
		LD ₀	LD ₅₀	LD ₉₅
Hiiri	Vatsaontelon sisäisesti	30	70	110
	Ruoansulatuskanavan sisäisesti	250	700	1,250
Rotta	Vatsaontelon sisäisesti	80	200	350
	Ruoansulatuskanavan sisäisesti	1,100	1,900	2,500

Nämä numeroarvot ovat erittäin edullisia verrattuna ruoansulatuskanavan sisäisesti annettuihin, 50 mg/kg ja 100 mg/kg suuruisiin annoksiin, joiden vaikutukset on selitetty edellä, ja osoittavat, että myrkyllisen annoksen ja terapeutin annoksen välillä on sangen laaja turvamarginaali.

On huomattava, että lääkekäyttö varten keksinnön mukaisia yhdisteitä normaalisti annetaan lääkeseoksina, jotka sisältävät aktiivisena komponenttina vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti soveltuvaa happoadditiosuolaa liitettyinä farmaseuttiseen kantimeen ja/tai laimentimeen.

Lääkekäyttöä varten seos edullisesti tehdään yksikköannosmuotoon, joka soveltuu haluttuun antotapaan, esim. tabletti tai kapseliksi suun kautta annettavaksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimin valmistus

Liuokseen, jossa oli 7,9 g (0,02 moolia) 3-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli-metyyli)-4-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia 70 ml:ssa metanolia, lisättiin liuos, jossa oli 3,2 g (0,08 moolia) natriumhydroksidia 32 ml:ssa vettä.

Reaktioseosta keitettiin 30 minuuttia palautusjäähdyttären, minkä jälkeen haihdutettiin alennetussa paineessa, kunnes kolmeneljäs-osaa tilavuudesta oli poistettu. Saatu jäännös otettiin 200 ml:aan vettä, ja reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 8.

Täten saatu liuos uutettiin eeterillä, jolloin saatiin 5,89 g 2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimia, mikä vastaa 89% tuotosta. Raakatuote otettiin pieneen määrään metanolia, ja tehtiin sekoittaen happameksi lisäämällä metanoliliuos, jossa oli 3 g (0,33 moolia) oksaalihappoa, jolloin saatiin 8 g 2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi-seskvioksalaattia. Tuotos 85%, sulamispiste 163...164 °C.

Esimerkki 2

2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-dimetyyli-amino-etyyli)-asetamidoksiimin-dihydrokloridin valmistus

3-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli-metyyli)-4-(2-dietyyliamino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttären metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan suolahapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 66%.

Sulamispiste 161...163 °C (uudelleenkiteytys metyyli-etyyli-ketoni/isopropanolista).

Esimerkki 3

2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-dietyyli-amino-etyyli)-asetamidoksiimi-seskvioksalaatin valmistus

3-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli-metyyli)-4-(2-dietyyli-amino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautus-

jäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan oksaalihapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 31%.

Sulamispiste: 159...161 °C (uudelleenkiteytys etanolista; hajoaa).

Esimerkki 4

2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-di-n-propyyliamino-etyyli)-asetamidoksiimi-dihydrokloridin valmistus

3-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-di-n-propyyliamino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan suolahapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 60%.

Sulamispiste: 180...184 °C (uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/metanolista; hajoaa).

Esimerkki 5

2-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-di-n-butyliamino-etyyli)-asetamidoksiimi -dihydrokloridin valmistus

3-(2-etyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-di-n-butyliamino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan suolahapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 43%.

Sulamispiste: 165...168 °C (uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/metanolista).

Esimerkki 6

2-(2-etyyli-5-kloori-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimin valmistus

3-(2-etyyli-5-kloori-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen, jolloin haluttua tuotetta saatiin 83%:isella tuotoksella.

Sulamispiste: 110...112 °C (uudelleenkiteytys petrolieetteristä 60/80 °C).

Saattamalla näin saatu, otsikossa mainittu tuote reagoimaan suolahapon kanssa saadaan vastaava dihydrokloridi suola 44%:isella tuotoksella.

Sulamispiste: 122...126 °C (uudelleenkiteytys etyyliasetatti/metanolista; hajoaa).

Esimerkki 7

2-(2-metyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi-seskvioksalaatin valmistus

3-(2-metyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan oksaalihapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 68%.

Sulamispiste: 148...150 °C (uudelleenkiteytys metanoli/etyylieetteristä; hajoaa).

Esimerkki 8

2(2-n-propyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi-seskvioksalaatin valmistus

3-(2-n-propyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan oksaalihapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 62%.

Sulamispiste: 162...164 °C (uudelleenkiteytys metanolista; hajoaa).

Esimerkki 9

2-(2-isopropyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-asetamidoksiimi-dihydrokloridin valmistus

3-(2-isopropyyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin reagoimaan suolahapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen ollessa 86%.

Sulamispiste: 196...199 °C (uudelleenkiteytys asetoni/isopropanolista; hajoaa).

Esimerkki 10

2-(2-n-butylyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-
asetamidoksiimi-dihydrokloridin valmistus

3-(2-n-butylyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -
oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen
metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin rea-
goimaan oksaalihapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen
ollessa 69%.

Sulamispiste 115 °C (uudelleenkiteytys metanolista; hajoaa)

Esimerkki 11

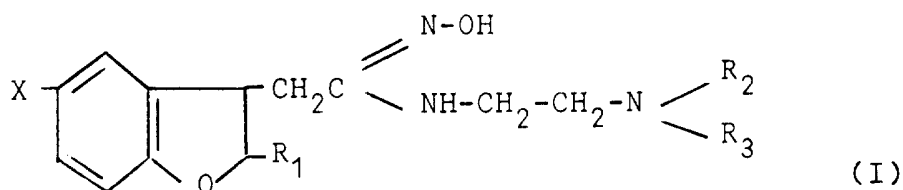
2-(2-isobutylyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-
etyyli)-asetamidoksiimi-dihydrokloridin valmistus

3-(2-isobutylyli-3-bentsofuranyyli)-N-(2-morfolino-etyyli)-1,2,4- Δ^2 -
oksadiatsoli-5-oni-hydrokloridia lämmitettiin palautusjäähdyttäen
metanolin ja natriumhydroksidin läsnäollessa. Tuote saatettiin rea-
goimaan suolahapon kanssa, jolloin saatiin haluttu tuote, tuotoksen
ollessa 88%.

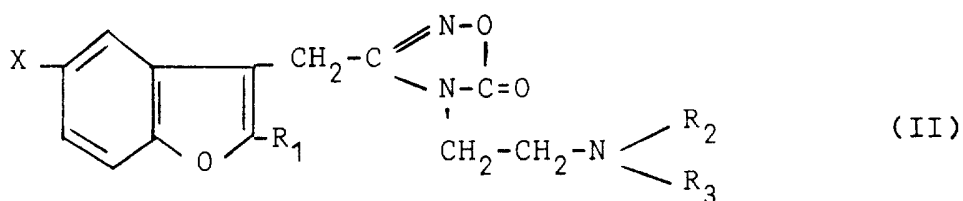
Sulamispiste: 172...174 °C (uudelleenkiteytys etanoli/etyylieetteristä).

Patenttivaatimus

Menetelmä korkeaa verenpainetta ehkäisevien 2-bentsofuranyyli-N-substituoitujen asetamidoksiimijohdannaisten tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



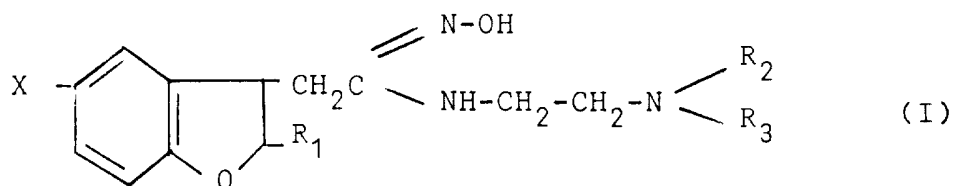
jossa kaavassa R_1 tarkoittaa suora- tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1...4 C-atomia, R_2 ja R_3 , jotka ovat identtiset, tarkoittavat suoraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1...4 C-atomia tai muodostavat yhdessä viereisen typpiätomien kanssa morfoliini-ryhmän ja X tarkoittaa vety- tai klooriatomia, t u n n e t t u siittä, että 3,4-disubstituoitu-1,2,4- Δ^2 -oksadiatsoli-5-onia, jonka yleinen kaava on



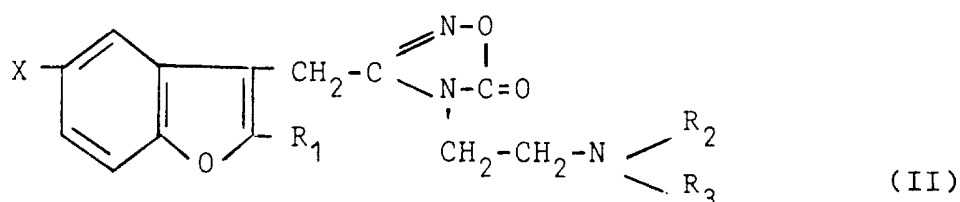
ja jossa R_1 , R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, lämmitetään palautusjäähdyttämällä alkoholin vesiliuoksessa ja natriumhydroksidin läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, joka haluttaessa saatetaan reagoimaan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 2-bensofuranyl-N-substituerade acetamidoximderivat eller deras farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter, med högt blodtryck förhindrande verkan, vilka har den allmänna formeln



i vilken formel R_1 betecknar en rak kedjig eller förgrenad alkylgrupp med 1...4 C-atomer, R_2 och R_3 , som är identiska, betecknar en rakkedjig alkylgrupp med 1...4 C-atomer eller bildar tillsammans med den närliggande kväveatomen en morfolinogrupp, och X betecknar en väte- eller kloratom, k ä n n e t e c k n a t därav, att en 3,4-di-substituerad-1,2,4- Δ^2 -oxadiazol-5-on med den allmänna formeln



där R_1 , R_2 , R_3 och X betecknar samma som ovan, upphettas under reflux i en vattenlösning av alkohol och i närvaro av natriumhydroxid, varvid en förening enligt formel I bildas, vilken förening om så önskas bringas att reagera med en organisk eller oorganisk syra för framställning av ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-