

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 843123 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **843123**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.08.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.08.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.02.1985**

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

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

09.08.1983 DE 3328643

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Gödecke Aktiengesellschaft, Salzufer 16, D-1000 Berlin 10, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Satzinger, Gerhard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Mannhardt, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Hartenstein, Johannes, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Herrmann, M.F.R., BRD, SAKSA, (DE)

5 • Fritsch, Edgar, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Steinbrecher, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

3-aryyli-3-pyrroliini-johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa

3-aryl-3-pyrrolinderivat, förfarande för framställning av dem samt deras användning vid behandling av hjärt- och kärlsjukdomar

3-aryyli-3-pyrroliini-johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa

- 5 Esillä olevan keksinnön kohteena ovat 3-aryyli-3-pyrroliini-johdannaiset, joilla on yleinen kaava I,



- jossa R¹' on vetyatomi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyyliryhmä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia tai bentsyyyliryhmä, R²' on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä ja R³' on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyyliryhmä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia sekä niiden orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa muodostavat farmakologisesti hyväksyttävät suolat, poikkeuksena sellaiset yhdisteet, joissa R¹' ja R³' merkitsevät vetyatomia ja R²' on samanaikaisesti substituoimaton fenyyli-ryhmä tai 3-trifluorimetyylifenyyli-ryhmä.

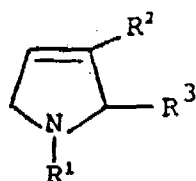
- Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmästä tunnetaan jo kaksi edustajaa, nimittäin 3-fenyyli-3-pyrroliini [J. Org. Chem. 39, s. 3781 (1974)] ja 3-(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-3-pyrroliini [DE-patenttijulkaisu 2 017 255]. Näitä yhdisteitä on kuitenkin kuvattu ainoastaan välituotteina.

- Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat yllättävää kyllä farmakologisesti ja niillä on arvokkaita kardiovaskulaarisia ominaisuuksia, joten niitä voidaan käyttää erityisesti sydämen lihasheikkouden ja hypotonisen oireyhtymän hoidossa.

- Esillä olevan keksinnön kohteena ovat tämän johdosta edelleen kardiovaskulaarisen vaikutuksen omaavat lääkeaineet,

jotka ovat tunnettuja siitä, että ne sisältävät tavanomaisen apu- ja kantaja-aineiden ohella vähintään yhtä yhdistettä, jolla on yleinen kaava II,

5



(II)

- 10 jossa R¹ on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia tai bentsyyli-
 15 ryhmä, R² on mahdollisesti substituoitu fenyyli- ja R³ on vetyatomi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia,
 20 tai tällaisten yhdisteiden orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa muodostettavia farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja.

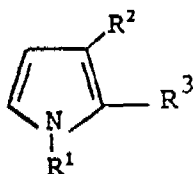
Edelleen keksinnön kohteena on yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden käyttö sydän- ja verisuonisairauksien
 25 hoidossa.

- Kaavojen I ja II mukainen fenyyli- ja alkyyliryhmä voi sisältää korkeintaan 3 samanlaista tai erilaista substituenttia, nimittäin erityisesti alkyyliryhmä, alkoksiryhmä, joissa on korkeintaan 4 hiiliatomia, edullisesti metyyli- tai
 25 metoksyryhmä sekä halogeeniatomeja, kuten kloorin, bromin tai fluorin tai nitro-, tai hydroksimetyyli- tai hydroksyyli-ryhmän. Kaksi vierekkäistä ryhmää voivat myös muodostaa metyleenidioksi-ryhmän. R³ voi olla esimerkiksi vety, n-butyyli, isobutyyli, n-propyyli-, isopropyyli- ja edul-
 30 lisesti metyyli- tai etyyli-ryhmä.

Yleisten kaavojen I ja II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että sinänsä tunnetulla tavalla joko

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava III,

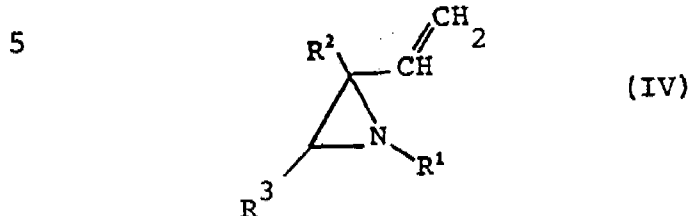
35



(III)

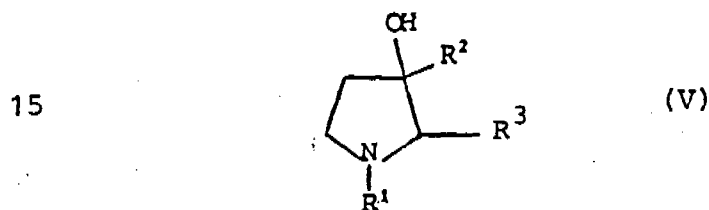
jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
pelkistetään sinkin ja mineraalihapon avulla tai

b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava IV,



10 jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
annetaan reagoida bromivetyhapon kanssa tai

c) yhdisteestä, jolla on yleinen kaava V,



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
20 poistetaan vesi mineraalihapon avulla,
ja saadut kaavan I tai II mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti sinänsä tunnetulla tavalla lopuksi niiden farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

Menetelmä a) on kuvattu julkaisussa "J. Am. Chem. Soc.
25 51, s. 889-890 (1929)". Epäorgaanisena happona käytetään edullisesti suolahappoa. Reaktion tulisi tapahtua hyvän jäähdytyksen alaisena. Parhaiten menetellään tiputtamalla kaavan III mukaisen yhdisteen liuokseen, joka on inertissä liuottimessa, kuten esim. tetrahydrofuraanissa tai metanolissa, johon on dispergoitu sinkkipölyä, hyvin sekoittaen
30 ja jäällä jäähdyttäen 10-15°C:ssa, konsentroitua suolahappoa ja seoksen annetaan reagoida edelleen jäähdyttäen 0-5°C:ssa vielä jonkin aikaa.

Yhdisteet II voidaan uuttaa tavanomaisella tavalla
35 alkalisesti.

Yleisen kaavan III mukaisia lähtötuotteita voidaan

valmistaa julkaisussa "Journ. prakt. Chem. 314, s. 355 (1972)" sekä julkaisussa "Chemical Abstracts 49, 10 838 g (1955)" kuvatun ohjeen mukaisesti.

Menetelmä b) on kuvattu julkaisussa "J. Org. Chem. 39, s. 3781 (1974)". Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet ryhmitellään uudelleen systeemissä $\text{HBr-H}_2\text{O-THF}$ lievästi kohotetussa huoneenlämpötilassa, edullisesti $25-30^\circ\text{C}$:ssa. Tällöin saadaan yleisen kaavan I tai II mukaisia yhdisteitä saannon ollessa noin 70 %. Parhaiten käytetään noin 48-%:sta bromivetyhappoa, jonka tiheys on noin 1,5. Reaktio suoritetaan siten, että vähäinen molaarinen ylimäärä bromivetyhappoa liuotetaan noin 20-kertaiseen painomäärään tetrahydrofuraania ja tämä seos lisätään hitaasti tetrahydrofuraanissa olevaan yhdisteiden IV liuokseen.

Noin 6 tunnin kuluttua reaktio on yleensä päättynyt ja kaavan II mukaisten yhdisteiden hydrobromidit voidaan saada puhtaina tavanomaisella tavalla haihduttamalla reaktioseos ja uudelleenkiteyttämällä polaarista liuottimista, kuten esim. asetonitrilistä. Yhdisteiden I ja II vapauttaminen tapahtuu sitten natriumkarbonaatilla ja uuttamalla metyleenikloridin avulla.

Yleisen kaavan IV mukaisia lähtötuotteita saadaan julkaisussa "J. Org. Chem. 39, s. 3781 (1974)" kuvatun ohjeen mukaisesti vastaavista atsabisyklobutaaneista. Nämä taas ovat yleisesti saatavissa julkaisussa "J. Amer. Chem. Soc. 94, s. 2758 (1972)" ja "J. Org. Chem. 33, s. 2121 (1968)" kuvatun ohjeen mukaisesti.

Menetelmä c) on kuvattu DE-patenttijulkaisussa 2 017 255. Yleisen kaavan V mukaisia yhdisteitä saadaan Grignard-reaktiolla ja niitä on samoin kuvattu [J. Med. Pharm. Chem. 7, s. 60 (1964)]. Veden poisto tapahtuu siten, että yhdisteitä V kuumennetaan konsentroidussa mineraalihapossa, edullisesti suolahapossa 10-20 tunnin ajan. Edullisesti reaktio tapahtuu paluujäähdytyslämpötilassa. Saatuja hydroklorideja voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla antamalla reagoida heikkojen emästen, kuten esim. alkali-

karbonaattien tai ammoniakkin kanssa ja lopuksi uuttamalla.

Fysiologisesti hyväksyttävinä happoina tulevat kyseen esim. kloori-, bromi- tai jodivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, sulfamiinihappo, rasvahapot, kuten esim. etikka-, propioni-, voi-, öljy-, palmitiini- tai steariinihappo, edelleen oksaali-, maloni-, meripihkahappo sekä omena-, viini-, sitruuna-, fumaari-, maleiini-, maito-, glykoli-, palorypäle-, bentsoe-, salisyyl- tai mantelihappo.

10 Annostus ihmisellä yhtä annosta kohti lienee aina sairauden vaikeusasteesta riippuen suun kautta tapahtuvassa annostelussa noin 5-50 mg ja parenteraalisessa annostelussa noin 1 mg - 10 mg.

Yleisen kaavan I mukaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella nestemäisessä tai kiinteässä muodossa oraalisesti tai parenteraalisesti. Injektioliuoksena tulee kyseeseen ennen kaikkea vesi, joka sisältää injektio-
liuoksissa tavanomaisia lisäaineita, kuten stabiloimisaineita, liuotinvälittäjiä tai puskuraineita.

20 Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskuraineet, etanoli, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiini-tetraetikkahappo ja niiden myrkyttömät suolat) sekä suurimolekyyliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätelämiseksi.

25 Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyyliiselluloosa, talkki, korkeadispersinen piihappo, suurimolekyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiinit, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat, kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli); oraaliseen annosteluun soveltuvat valmisteet voivat haluttaessa sisältää lisäksi makua parantavia aineita ja/tai makeutusaineita.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin esillä olevaa keksintöä:

Esimerkki 11-metyyli-3-fenyyli-3-pyrroliini (1a)

- Liuokseen, jossa on 18,7 g (0,1 moolia) 1-metyyli-3-fenyyli-pyrroliä 500 ml:ssa metanolia lisätään 40 g sinkki-pölyä ja jäällä jäähdyttäen tiputetaan 10-15°C:ssa 70 ml konsentroitua suolahappoa. 1 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään 0-5°C:seen, imusuodatetaan sinkistä erilleen, pestään 150 ml:lla 2N HCl:ää ja suodokseen lisätään 2 litraa vettä. Saatetaan natriumhydroksidilla alkaliseksi, uutetaan tolueenilla, pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin poistetaan vakuuissa. Näin saatu puhdistettu emäs (sp. 43-46°C) liuotetaan etyyliasetaattiin ja saostetaan ekvivalenttisella määrällä oksaalihappoa suolana. Sakka imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä. Saadaan 1-metyyli-3-fenyyli-3-pyrroliini oksalaattisuolana värittöminä kiteinä, sulamispisteen ollessa 133-137°C (asetonitriilistä). Vastaavalla tavalla saadaan 1-metyyli-(3-metoksifenyyli)-3-pyrroliinia oksalaattisuolana; (1b); sp. 132-134°C asetonitriilistä.
- Lähtöyhdisteiden valmistus tapahtuu kuten julkaisussa "Journ. prakt. Chem. 314, s. 355 (1972)" ja "Chem. Abstr. 49 10 838 g (1955)" on kuvattu.

Esimerkki 23-(4-metoksifenyyli)-3-pyrroliini (2a)

- Typpiatmosfäärissä sekoitettuun liuokseen, jossa on 15,9 g (0,1 moolia) 2-(4-metyylifenyyli)-2-vinyyliatsiriidiä 250 ml:ssa tetrahydrofuraania tiputetaan huoneenlämpötilassa 30 minuutin sisällä 18,5 g (0,11 moolia) vesipitoista bromivetyliuosta, jonka tiheys on 1,5. Sekoitetaan edelleen 3 1/2 tunnin ajan 30°C:ssa, saostunut sakka imusuodatetaan, pestään tetrahydrofuraani/eetterillä 1:1 ja kiteytetään uudelleen propanoli-2:sta. Saadaan 3-(4-metyyli-fenyyli)-3-pyrroliini · HBr:n värittömiä neulasia, sulamispisteen ollessa 184-185°C. Vastaavalla tavalla saadaan 3-(3-trifluorimetyylifenyyli)-3-pyrroliini · HBr:ää (2b), sulamispisteen ollessa 233-236°C (etanolista) ja 3-(3-metok-

sifenyyli)-3-pyrroliini · HBr:ää(2c), sulamispisteen ollessa 158-159°C (asetonitriilistä) ja 3-fenyyli-3-pyrroliini · HBr:ää(2d), sulamispisteen ollessa 158-161°C (asetonitriilistä).

- 5 Lähtötuotteena käytettyjen vinyyliatsiridiinien valmistamiseksi lähdetään metojodideista vastaavasti kuten julkaisussa "J. Org. Chem. 33, s. 2121 (1968)", jotka muutetaan atsiriinien kautta [J. Am. Chem. Soc. 94, s. 2758 (1972)] atsabisyklobutaaneiksi. Jälkimmäisten annetaan reago-
10 goida vastaavasti kuten julkaisussa "J. Org. Chem. 39, s. 3781 (1974)" vinyyliatsiridiineiksi.

Esimerkki 3

3-(4-hydroksifenyyli)-3-pyrroliini (3a)

- 3,0 g (0,01 moolia) 3-hydroksi-(4-hydroksifenyyli)-
15 pyrrolidiini · bentsoaattia liuotetaan 100 ml:aan vettä. Liuoksen pH saatetaan sitten konsentroidulla suolahapolla arvoon 1. Saostunut bentsoehappo uutetaan eetterillä ja kirkas vesipitoinen liuos haihdutetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 3-(4-hydroksi-
20 fenyyli)-3-propyyli · HCl:ää vaalean beigen värisinä kiteinä sulamispisteen ollessa 222°C (etanolista). Vastaavalla tavalla saadaan:

- 3-fenyyli-3-pyrroliini · HCl (3b), sp. 186-187°C (propanoli-2:sta);
25 3-(4-hydroksifenyyli)-1-metyyli-3-pyrroliini · HCl (3c), sp. 205-207°C (etanolista);
3-(3,4-dihydroksifenyyli)-3-pyrroliini · HCl (3d), sp. 225-227°C (metanolista);
3-(4-hydroksimetyyli-fenyyli)-3-pyrroliini · HCl (3e),
30 sp. 206°C (etanolista);
3-(3-hydroksi-4-metyyli-fenyyli)-3-pyrroliini · HCl (3f), sp. 209-210°C (isopropanolista);
1-metyyli-3-fenyyli-3-pyrroliini · HCl (3g), sp. 153-155°C (isopropanolista);
35 3-(3-hydroksifenyyli)-3-pyrroliini · HCl (3h), sp. 187-189°C (isopropanolista);

3-(3-hydroksifenyyli)-1-metyyli-3-pyrroliini · HCl
(3i), sp. 190-192°C (etanolista);

1-bentsyyli-3-fenyyli-3-pyrroliini · HCl (3k),
sp. 209-211°C (isopropanoli/eetteristä);

5 1-bentsyyli-3-(4-hydroksifenyyli)-3-pyrroliini · HCl
(3l), sp. 223-224°C (metanolista);

1-butyyli-3-(3-hydroksifenyyli)-3-pyrroliini · HCl
(3m), sp. 189-191°C (etanolista);

(+)-3-(3-hydroksifenyyli)-2-metyyli-3-pyrroliini · HCl
10 (3n), sp. 202°C (propanoli-2:sta).

Keksinnön mukaisilla yleisen kaavan I tai II mukai-
silla yhdisteillä havaitaan yllättäviä ja arvokkaita kardio-
vaskulaarisia ominaisuuksia; erityisesti niitä voidaan käyt-
tää sydämen lihasheikkouden ja hypotonisen oireyhtymän hoi-
15 dossa.

Sydämen lihasheikkous on eri osien muodostama sairaus;
siihen vaikuttaa monta tekijää, se on progressiivinen eli
tasaisesti etenevä ja haittaa koko kardiovaskulaarista sys-
teemiä. Tämän sairauden hoito keskittyy sydänlihaksen supis-
20 tusvoiman stimulaatioon, usein yhdistelmänä diureettisen
hoidon kanssa, jotta sydämen tilavuustarjonta alenisi.

Tämän sairauden standardi-lääkkeitä ovat sydänglyko-
sidit. Niiden käyttöä rajoitetaan kuitenkin voimakkaasti
syystä, että ne ovat myrkyllisiä, niillä on sivuvaikutuksia
25 (rytmihäiriöiden aiheutuminen, perifeerinen verisuonien
supistuminen) ja niiden vaikutus on kyseenalainen krooni-
sessa hoidossa.

Sydänglykosidien huonon yleisen siedettävyyden johdos-
ta esiintyy vuosittain noin 90 000 myrkytystapausta, joista
30 suurin osa vaatii sairaalahoitoa.

Sympatomeettisillä lääkeaineilla tapahtuvaa hoitoa
rajoittavat voimakkaasti niiden sykintää säättävä vaikutus,
niiden rytmihäiriöitä aiheuttavat ominaisuudet sekä niiden
riittämätön teho suun kautta tapahtuvassa annostelussa.
35 Tämän johdosta lihassupistukseen kohdistuvan hoidon paranta-
minen on tärkeä lääketieteellinen ja sosiaalinen asia.

Keksinnön mukaisilla kaavan I tai II mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla havaitaan tehokkaita, positiivisesti lihassupistukseen kohdistuvia vaikutuksia eläinkokeessa ja ne kykenevät kompensoimaan täydellisesti kokeellisesti aikaansaadun sydämen toiminnanvajavuuden. Hyvän siedettävyyden sekä häiritsevien sivuvaikutusten puuttumisen johdosta ne soveltuvat erinomaisesti sydämen lihasheikkouden ja hypotonisen syndrooman hoitoon. Kerta-annos lienee tällöin - kulloinkin diagnostisen tutkimuksen mukaan - 1-50 mg, edullisena pidetty annostusalue on 5-25 mg.

Seuraavat vertailukokeet osoittavat yhdisteiden I tai II vaikutuksen:

Farmakologiset vertailukokeet

Aineiden kardiotonisen vaikutuksen tutkimiseksi on Fleckenstein et al.'in mukaan [Ärztl. Forschung 21, 1-14 (1967)] barbituraatti-insuffisienssi kissan sydämessä tarkoitukseen hyvin soveltuva malli. Se vastaa niin kutsuttua hyväksikäytön toiminnanvajausta ja on tällöin suoraan verrattavissa ihmisen kroonisesti liikakasvuisen sydämen insuffiensiin eli toiminnanvajavuuteen.

Diederen ja Kadatz [Ärztl. Forschung 24, 149-55 (1970)] käyttivät tätä koemallia myös sydänglykosidien terapeuttisen leveyden kvantitatiiviseen määrittämiseen.

Menetelmä

Koe-eläiminä käytettiin kumpaakin sukupuolta olevia kissoja, joiden paino oli 2,7-3,9 kg. Eläimiä pidettiin 18 tunnin ajan ennen kokeen alkua ravinnotta, vettä oli kuitenkin vapaasti käytettävissä. Anestesia tapahtui annostelemalla intravenöösisti pentobarbitaalia (30 mg/kg aluksi), lopuksi eläimille tehtiin henkitorveen aukko, johon sijoitettiin putki ja eläimet yhdistettiin hengityskoneeseen ja vasen päävaltimo sekä oikea reisivaltimo paljastettiin.

Sen jälkeen kun eläimet oli liitetty rekisteröintilaitteeseen mitattiin:

1. EKG-raajakytkentä II
2. Sydämen lyöntitiheys (R-huiput EKG:stä), mitattuna

pulssifrekvenssin mittaajalla (sykäys/min)

3. Valtimopaine oikeassa reisivaltimossa, mitattu karkikatetria käyttäen (mm Hg)

4. Sydämen vasemman kammion paine, mitattu kärki-
5 katetria käyttäen vasemman pääntalimon kautta (mm Hg)

5. Sydämen supistumiskyky, mitattu HSE -sykäysmitta-
rilla vasemman kammion painekäyrän isometrisestä osuudesta,
eritelty dp/dt_{max} :na (mm Hg/sek.).

Kaikki hemodynaamiset arvot rekisteröitiin saman-
10 aikaisesti jatkuvasti piirtimellä.

Sen jälkeen kun oli saavutettu sopiva Baseline-arvo,
aiheutettiin annostelemalla pentobarbitaalia infuusiona
selvä sydämen toiminnanvajavuus. Infuusionopeuden ollessa
aluksi 250-500 $\mu g/0,1$ ml/min., annosteltiin jokaiselle
15 eläimelle iv.-infuusiona jatkuvasti niin paljon pentobarbi-
taalia, että sydämen supistumiskyky, mitattuna dp/dt_{max} :na,
oli pienentynyt 50 %:lla lähtöarvoon verrattuna.

Kun tämä piste oli saavutettu, infusoitiin vielä
kutakin aikayksikköä kohti niin paljon pentobarbitaalia,
20 kuin mitä tarvittiin 50 %:lla alentuneen supistumiskyvyn
"steady state" -tilan ylläpitämiseksi.

Esikokeissa todettiin, että tätä "steady state" -tilaa
pystyttiin ylläpitämään tuntien ajan määritettäessä tarkkaan
pitoisuus.

25 Keksinnön mukaisia aineita annosteltiin ruiskeena
laskimoon kumulatiivisesti, sopivia annoksia ja aikavälejä
käyttäen, jolloin 0,5 ml/kg:n kokonaistilavuutta ja annosta
ei ylitetty.

Tulkinta tapahtui seuraavasti:

30 1. Sen annoksen toteaminen, jota käytettäessä sydämen
toiminnanvajavuus korjautui 75 %:sesti, s.o. dp/dt_{max} oli
saavuttanut 75 %:n kohoamisen insuffisienssiarvoon nähden.
Tätä annosta nimitettiin rekompensaatioannokseksi 75 (RKD₇₅).
75 % -arvo valittiin sen vuoksi, että nykyisellä uusimmalla-
35 kaan standardilla ei ollut mahdollista saada aikaan täydellistä,
sydämen toiminnanvajavuuden 100 %:sta rekompensaatiota

eli korvausta; yli 75 %:n rekompensaatiovaikutusta ei kokeissa voitu saavuttaa vertailuaineella.

2. Laskettiin osamäärä, joka muodostui kulloisenkin aineen intravenöösistä LD_{50} :stä jakamalla RKD_{75} :llä LD_{50}/RKD_{75} . Tämä arvo ilmoittaa kulloisenkin aineen terapeuttisen leveyden likimäärin.

3. Sydämen lyöntitiheyden (HR) laskeminen %:ssa insuffisienssi-Baseline-arvosta jokaiselle annostellulle annokselle.

- 10 Standardina kardiotonisen vaikutuksen vertailemiseksi käytettiin Amrinon'ia. [Circ. Res. 45, 666-77 (1979)].

Taulukko

- 15 3-aryyli-3-pyrroliini-johdannaisten ja vertailuaineen Amrinon'in ominaistiedot

Aine Esim. n:o	LD_{50} (hiiri) mg/kg intra- venöösisti annosteltuna	RKD_{75} mg/kg intravenöö- sisti annos- teltuna	RKD_{100} mg/kg intravenöö- sisti annos- teltuna	HR RKD_{75} :n jälkeen %:na läh- töarvosta	$\frac{LD_{50}}{RKD_{75}}$
20 1a	37,5	0,050	0,07	-3	750,0
2a	75	0,850	1,10	+14	88,2
2c	50	0,280	0,58	+6	178,6
25 2d	150	0,135	0,17	+5	1.111,1
Amrinon 150		4,000	ei saavuteta	+11	37,5

Tulokset:

- 30 Kaikki tutkitut aineet, standardi-aine mukaanlukien, kykenivät rekompensomaan eli korvaamaan 75 %:sesti kissojen sydämien toiminnanvajavuuden (taulukko).

Vertailuaine Amrinon saavutti RKD_{75} -arvoksi 4,0 mg/kg.

- 35 Parempaa vaikutusta kuin sydämen toiminnanvajavuuden 75 %:nen rekompensaatio, ei voitu Amrinon'illa saavuttaa, so. restitutio ad integrum (eli ennalleen palautuminen) ei ollut mahdollista. Keksinnön mukaiset aineet sitävästoin

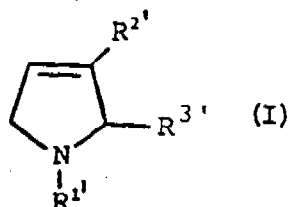
kykenivät poistamaan sydämen toiminnanvajavuuden täydellisesti eli rekompensoimaan 100 %:sesti.

Tällöin keksinnön mukaiset aineet tuskin vaikuttavat sydämen lyöntitiheyteen.

- 5 Taulukossa on esitetty tutkittujen aineiden ominais-
tietojen ohella myös akuutit LD_{50} -arvot, mikä mahdollistaa -
kuten edellä selvitettiin - yhdessä RKD_{75} :n kanssa sen,
että pystytään ilmoittamaan aineiden terapeuttisen leveyden
likimääräisarvo.

Patenttivaatimukset

1. Tapa valmistaa 3-aryyli-3-pyrroliini-johdannaisia,
joilla on yleinen kaava I,

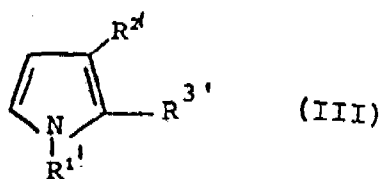


10

jossa $R^{1'}$ on vetyatomi, suoraketjuinen tai haarautunut,
korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai bentsyy-
liryhmä, $R^{2'}$ on mahdollisesti substituoitu fenyyli-
liryhmä, $R^{3'}$ on vetyatomi tai suoraketjuinen tai haarautunut, korkein-
15 taan 4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä,
sekä niiden orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa
muodostettavia farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja;
poikkeuksena sellaiset yhdisteet, joissa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkit-
sevät vetyatomia ja $R^{2'}$ on samanaikaisesti substituoimaton
20 fenyyli-
liryhmä tai 3-trifluorimetyylifenyyli-
liryhmä, t u n n e t-
t u siitä, että sinänsä tunnetulla tavalla joko

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava III,

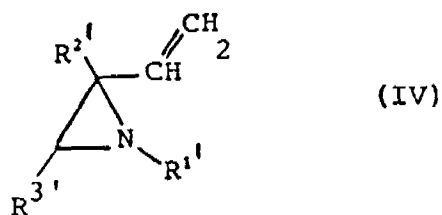
25



jossa ryhmät $R^{1'}$, $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä,
pelkistetään sinkin ja mineraalihapon avulla tai

30

b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava IV,



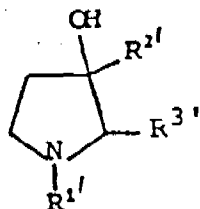
35

jossa $R^{1'}$, $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä,

annetaan reagoida bromivetyhapon kanssa tai

c) yhdisteestä, jolla on yleinen kaava V,

5



(V)

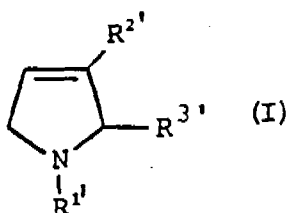
jossa $R^{1'}$, $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä,
 10 poistetaan vesi mineraalihapon avulla ja saadut, yleisen
 kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan mahdollisesti sinänsä
 tunnetulla tavalla niiden farmakologisesti hyväksyttäviksi
 suoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 15 n e t t u siitä, että fenyyli-ryhmä $R^{2'}$ on substituoimaton
 tai se on substituoitu korkeintaan kolmella samanlaisella
 tai erilaisella substituentilla, nimittäin alkyyli- tai
 alkoksiryhmillä, joissa on korkeintaan 4 hiiliatomia tai
 halogeeniatomeilla, nitro-, trifluorimetyyli- tai hydrok-
 20 syyli-ryhmillä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-metyyli-
 3-fenyyli-3-pyrroliinin ja sen orgaanisten tai epäorgaanis-
 ten happojen kanssa muodostettavien, farmakologisesti
 hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

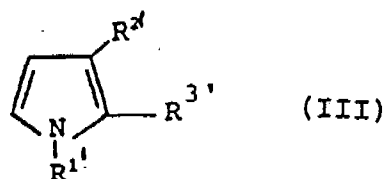
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 3-aryl-3-pyrrolin-derivat med den allmänna formeln I



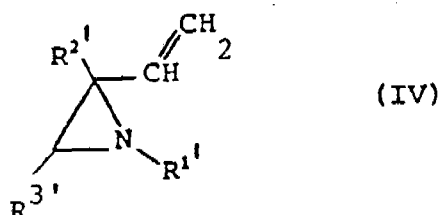
vari R¹ är en väteatom, en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med upp till 4 kolatomer eller en bensylrest, R² är en eventuellt substituerad fenylrest och R³ är en väteatom eller en rakkedjad eller förgrenad alkylgrupp med upp till 4 kolatomer, samt av deras farmakologiskt fördragbara salt med organiska eller oorganiska dyror; med undantag av sådana föreningar, vari R¹ och R³ betecknar en väteatom och R² samtidigt betecknar en osubstituerad fenylrest eller en 3-trifluor-metylfenylrest, k ä n n e t e c k n a t därav, att man på i och för sig känt sätt antingen

a) reducerar en förening med den allmänna formeln III,



vari resterna R¹, R² och R³ har ovan angivna betydelse, medelst zink och en mineralsyra, eller

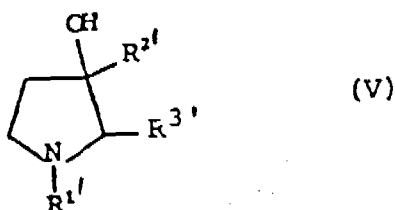
b) omsätter en förening med den allmänna formeln IV



vari $R^{1'}$, $R^{2'}$ och $R^{3'}$ har ovan angivna betydelser, med bromvätesyra, eller

c) dehydratiserar en förening med den allmänna formeln V

5



10 vari $R^{1'}$, $R^{2'}$ och $R^{3'}$ har ovan angivna betydelse, med en mineralsyra och överför de erhållna föreningarna med den allmänna formeln I, ifall önskvärt, på i och för sig känt sätt i deras farmakologiskt fördragbara salt.

15 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att fenylresten $R^{2'}$ är osubsti- tuerad eller är substituerad med upp till 3 identiska eller olika substituenten, nämligen med alkyl- eller alkoxirester med upp till 4 kolatomer eller med halogen- atomer, nitro-, trifluormetyl- eller hydroxylgrupper.

20 3. Förfarande enligt patentkravet 1, för framställ- ning av 1-metyl-3-fenyl-3-pyrrolin och dess farmakolo- giskt godtagbara salt med organiska eller oorganiska syror.