

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811525 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 811525

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D213/66

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.05.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.05.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.11.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

19.05.1980 GB 8016516

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • S.A. Labaz - Sanofi N.V., Belgium, TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Descamps, Marcel, Belgium, BELGIA, (BE)

2 • Urbain, Marcel, TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

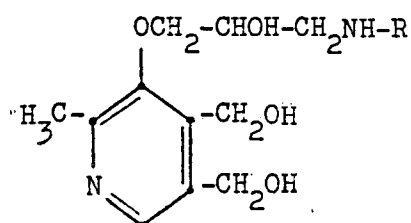
Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien pyridoksinijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva pyridoxinderivat.

Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien
pyridoksiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt
aktiva pyridoxinderivat

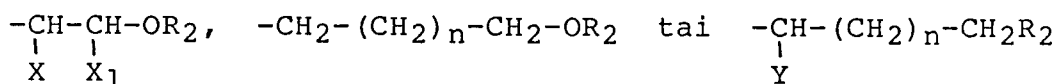
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien pyridiini johdannaisten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistetut pyridoksiinijohdannaiset ovat yhdisteitä, joita voidaan kuvata yleisellä kaavalla:



I.

jossa kaavassa: R tarkoittaa radikaalia



joissa kaavoissa n tarkoittaa lukua 0 tai 1, X ja X₁, jotka ovat erilaiset, tarkoittavat vetyä tai metyyliä, Y tarkoittaa vetyä tai metyyliä ja R₂ tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka on ei-substituoitu, tai jolla on yksi tai kaksi substituenttia, näiden ollessa jokin seuraavista: fluori, kloori tai bromi, tai metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli- tai metoksi-radikaali,

Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti soveltuvien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, esim. sellaisten, jotka valmistetaan kloorivety-, oksaali-, fumaari-, maleiini- tai pamoinihapon avulla.

Eräs yleisen kaavan I piiriin kuuluva yhdisteryhmä on sellainen, jossa X, X₁, Y ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, R₂

tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka on ei-substituoitu tai jonka substituenttina on yksi tai kaksi metyyliiradikaalia tai 2-etyyli-, 2-n-propyyli-, 2-isopropyyli- tai 2-metoksifenyyli-ryhmä, tai 3,4-dimetoksifenyyli-ryhmä, 2-isopropyyli-5-metyyli-fenyyli- tai 4-kloorifenyyli-ryhmä, samoin kuin näiden yhdisteiden farmaseuttisesti soveltuvat happoadditiosuolat.

Alla on lueteltu esimerkkejä yhdisteistä, jotka kuuluvat keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden piiriin:

- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-fenyyli-1-metyyli-etyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-(2-hydroksi-3-fenoksietyyliamino-propoksi)-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-{2-hydroksi-3-[(3-fenyyli-1-metyyli-1-propyyli)-amino]-propoksi}-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3-metyyli-fenoksietyyli-amino)propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[3-(2-etyyli-fenoksietyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[3-(2,6-dimetyyli-fenoksietyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3,5-dimetyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-fenoksi-2-metyyli-etyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(1-metyyli-2-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-isopropyyli-5-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
- 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(4-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini

4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-n-propyyli-fenoksi-etyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-isopropyyli-fenoksi-etyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3,4-dimetyyli-fenoksi-propyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(4-kloorifenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini

samoin kuin näiden yhdisteiden farmaseuttisesti soveltuvat happoadditiosuolat, esimerkiksi sellaiset, jotka saadaan kloorivety-, oksaali-, fumaari-, maleiini- ja pamoinihapon avulla.

Yllä mainituilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä on 3-asemassa olevassa ketjussa yksi tai useampia isomeriakeskuksia, ja siten niitä voidaan tuottaa optisina isomeereinä, paikkaisomeereinä tai näiden isomeerien seoksina. Näiden isomeerien seokset voidaan haluttaessa hajottaa niiden valmistusmenetelmän tarkoituksenmukaisessa vaiheessa, aikaisemmin tunnetuilla menetelmillä, jolloin saadaan vastaavia yksittäisiä isomeerejä.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä ko. yksittäisten isomeerien ja näiden isomeerien raseemisten seosten tuottamiseksi.

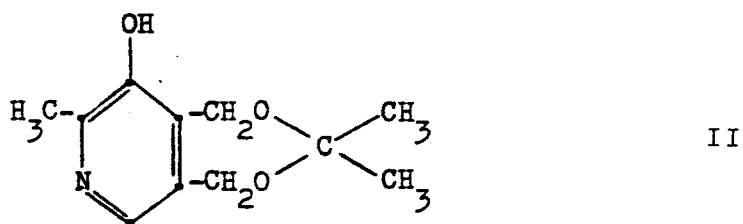
Keksinnön mukaisesti tuotetuilla pyridoksiinijohdannaisilla on havaittu olevan arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne ovat huomattavan arvokkaita kohonneen verenpaineen, angina pectoris-taudin taikka aivojen tai sydänlihasten verenkiertohäiriöiden hoidossa.

Keksinnön mukaisesti tuotetut yhdisteet ovat hyödyllisiä farmaseuttisissa tai eläinlääkeseoksissa, joiden aktiivisena aineosana on ainakin yksi kaavan I mukainen pyridoksiinijoh-

dannainen tai tämän johdannaisen farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola, liittyneenä sopivaan farmaseuttiseen kantajaan tai täyteaineeseen.

Keksinnön mukaisesti tuotetut yhdisteet ovat hyödyllisiä kohonneen verenpaineen, angina pectoris-taudin ja aivojen tai sydänlihaksen verenkiertohäiriöiden hoidossa, tällaisen hoidon tarpeessa olevalla kohteella, joka hoito käsittää ainakin yhden kaavan I mukaisen pyridoksiinijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti soveltuvan happoadditiosuolan antamisen kohteelle tehokkaana annoksena.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien α, α -isopropylideenipyridoksolista, jonka kaava on:

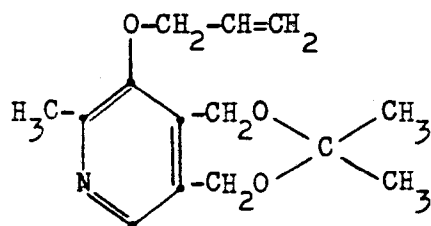


tai tämän yhdisteen suolasta, esimerkiksi hydrokloridista.

Yllä olevan kaavan II mukainen yhdiste on tunnettu yhdiste, jota on kuvannut W. Korytnyk (J. Org. Chem. 1962, 27, 3724).

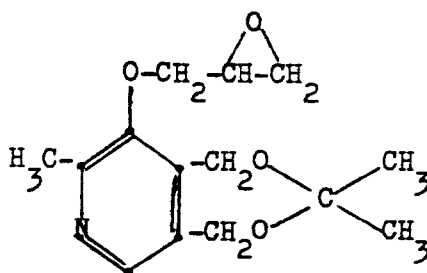
Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistaminen

Kaavan II mukainen dimetyyliketaalijohdannainen kondensoidaan ensin allyylikloridin kanssa palautustislauksella ja sopivassa liuottimessa, kuten alemmassa alkoholissa, jossa on 1...3 hiiliatomia, esim. etanoli tai metanoli, ja natriumin läsnäollessa, jolloin muodostuu 3-O-allyyli- α, α -isopropylideenipyridoksoli, jonka kaava on



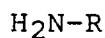
III

ja joka edelleen saatetaan reagoimaan huoneenlämmössä N-bromisukkinimidin kanssa, veden läsnä ollessa ja sopivassa liuottimessa, esimerkiksi bentseenissä, dietyylieetterissä tai diisopropyylieetterissä, jolloin saadaan kahden bromihydriinin seos, joka natriumhydroksidikäsittelyn jälkeen tuottaa 3-O-(2,3-epoksipropyyli)- α,α -isopropylideenipyridoksolia, jonka kaava on:



IV

Kaavan IV mukainen epoksidi kondensoidaan sitten palautustislauksella ja sopivassa liuottimessa, kuten jossain alemmassa alkoholissa, jossa on 1...3 hiiliatomia, esimerkiksi metanolissa, primäärisen amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on:



V

jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä.

Näin välituotteena saatu ketaali hydrolysoidaan sen jälkeen voimakkaassa happoliuoksessa, esimerkiksi kloorivetyhapossa, ja lämpötilojen 25...80 °C välillä, jolloin saadaan haluttuja yhdisteitä vapaassa emäsmuodossa.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja farmaseuttisesti soveltuvia happoadditiosuoloja saadaan klassisen menetelmän avulla, anta-

mallalla vastaavan, kaavan I mukaisen pyridoksiinijohdannaisen reagoida sopivan epäorgaanisen hapon, kuten esim. kloorivetyhapon tai orgaanisen hapon, kuten esim. oksaalihapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai pamoinihapon kanssa.

Pyridiini johdannaisia on selitetty US-patenttijulkaisussa n:o 4.115.575, ja niiden ominaisuudeksi on luettu adrenergisiä β -reseptoreita salpaava vaikutus.

Samoin pyridiini johdannaisia on sisällytetty belgialaiseen patenttijulkaisuun n:o 864.917 niiden rytmihäiriöitä vastustavien ja/tai paikallisesti puuduttavien ominaisuuksiensa vuoksi.

Näiden patenttijulkaisujen piiriin kuuluu suunnaton määrä lopputuotteita, jotka käsittävät useita tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja pyridoksiinijohdannaisia, jotka on saatu aikaan lisäämällä pyridiinirenkaaseen erilaisia substituentteja eri kombinaatioissa, mitkä on mainittu ko. patenttijulkaisuissa.

Näissä viitteissä ei kuitenkaan ole erityisesti mainittu tai selitetty johdannaista, jolla olisi tyypillinen pyridoksiinin rakenne, eikä myöskään tämän keksinnön mukaisesti valmistettua johdannaista.

Edellä mainituista aikaisemmin selitetyistä pyridiini johdannaisista on erityisesti mainittu sellaiset, joissa on 2-hydroksi-3-N-substituoitu amino-propyylioksidiradikaali. Tämän radikaalin tyypiatomin substituenttien ansioksi on luettu useita arvokkaita ominaisuuksia ja on yllättävää havaita, että esimerkkeinä on esitetty vain alkyyliradikaaleja, nimittäin t-butyyliradikaali ja useimmissa tapauksissa isopropyyliradikaali.

Tämän keksinnön kehittelyvaiheen aikana tehtiin kokeita, jois-

sa käytettiin pyridoksiinijohdannaisia, joilla oli 3-asemassa 2-hydroksi-3-amino-propyylioksidiradikaali, jonka typpi-atomi oli substituoitu yhdellä alkyyli-radikaalilla, so. n-propyyli-, isopropyyli-, 1-metyylipropyyli-, isobutyryyli- tai t-butyryli-radikaalilla, tai toisaalta fenoksialkyyli-radikaalilla, so. (2-metoksi-fenoksi)-etyyli- tai (2-metyylifenoksi)-etyyli-radikaalilla.

Tällaisten kokeiden tarkoituksena oli varmistaa farmakologiset ominaisuudet, jotka oli kuvattu yllä mainituissa patenttijulkaisuissa selitettyjen yhdisteiden ansioksi. Kuitenkaan kyseisillä N-alkyylijohdannaisilla ei ollut ennustettuja β -salpaajaominaisuuksia eikä edes minkäänlaisia α - tai β -tyyppisiä antiadrenergisiä ominaisuuksia. Fenoksietyyli-johdannaiset huomioon ottaen ei rytmihäiriöitä vastustavia eikä paikallisesti puuduttavia ominaisuuksia havaittu merkittävässä määrin.

Nyt on yllättäen havaittu, että pyridiini-johdannaisilla, joita ei ole selitetty kahdessa yllä mainitussa patenttijulkaisussa, ja jotka on muodostettu 4,5-dihydroksimetyyli-2-metyyli-3-pyridinyyli-osaan, jota ei ole selitetty kummassakaan mainituista viitteistä, ja joissa edelleen on 2-hydroksi-3-N-substituoitu amino-propoksidiradikaali, jota ei myöskään ole selitetty kyseisissä patenttijulkaisuissa, on farmakologisia ominaisuuksia, joita on aivan mahdoton ennustaa kyseisten aikaisempien keksintöjen perusteella.

On havaittu, että korvaamalla ne substituentit, jotka ko. aikaisemmissa keksinnöissä on useimmin esitetty esimerkkeinä, so. N-isopropyyli- tai N-t-butyryli-radikaalit, N-fenoksialkyyli- tai N-fenyylialkyyli-radikaaleilla, joiden fenyyli-osa voi olla substituoitu tai ei, voidaan tuottaa pyridoksiinijohdannaisia, joilla on yleisenä piirteenä voimakkaita α -reseptoreihin kohdistuvia antiadrenergisiä ominaisuuksia; lisäksi useimmilla näistä yhdisteistä on myös arvokkaita β -reseptoreihin kohdistuvia antiadrenergisiä ominaisuuksia.

Edelleen joillakin keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on havaittu olevan merkittävä verenpainetta alentava vaikutus nukutetussa eläimessä, jolla on normaali verenpaine, ja verenpaineen nousua estävä vaikutus tajuissaan olevassa eläimessä, jolla on korkea verenpaine.

Tämä vaikutus johtuu luultavasti α -antiadrenergisestä toiminnasta, joka vähentää perifeeraalista vastusta, ja luultavasti osaksi myös reserpiinityyppisestä vaikutuksesta.

Endogeenisten katekoliamiinien aiheuttama adrenergisten reseptoreiden stimulaatio lisää sydämen työmäärää ja vielä enemmän sydänlihaksen energiankulutusta. On siten todettu, että yhdiste, jolla on antiadrenergisiä ominaisuuksia, voi vaikuttaa angina pectoris-tautia ehkäisevästi suojaamalla sydänlihasta katekoliamiinien hypermetaboliselta vaikutukselta.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, joilla on α - ja β -antiadrenergistä aktiivisuutta, voidaan sen vuoksi käyttää myös angina pectoris-taudin hoidossa. Ne ovat erityisen arvokkaita tämän oireen hoidossa, koska ne vähentävät sydänlihaksen työtä alentamalla valtimonpainetta ja sen tähden alentavat sydämen ejektiovastusta.

On tunnettu tosiasia, että yhdisteet, joilla on α -antiadrenerginen vaikutus, kuten puolisynteettisillä, rukiin torajyvistä saaduilla johdannaisilla, esim. nisergoliini (nicergoline), ovat arvokkaita tiettyjen aivoissa esiintyvien verisuoniperäisten puutostilojen, erityisesti aivojen puutteellisen verenkierron ja migreenin hoidossa.

Tämä vaikutus on erityisen arvokas keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden tapauksessa, koska se liittyy heikkoon keskushermostoa lamauttavaan vaikutukseen, mikä on yhdistettävissä aivojen metabolian supistumiseen.

Keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä arvokkaimpia aivoverenkierron vajaatoiminnan hoidossa ovat ne, joilla on erittäin voimakas antiadrenerginen vaikutus liittyneenä vähäisimpään verenpainetta alentavaan toimintaan.

Lopuksi on aivan yllättäen havaittu, että tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on hyvin alhainen myrkyllisyysaste, joko laskimonsisäisesti tai suun kautta annettuna. Tämä antaa keksinnön mukaisesti valmistetuille yhdisteille edullisen toksikologisfarmakologisen kertoimen, joka on paljon parempi kuin erityisesti samojen oireiden hoidossa nykyään käytetyillä terapeuttisilla yhdisteillä.

Niistä keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä, joiden farmakologisen aktiivisuuden kirjo on osoittautunut arvokkaimmaksi, voidaan mainita seuraavat
 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini ja
 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini
 näiden yhdisteiden esiintyessä vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti soveltuvana happoadditiosuolana, kuten esim. oksalaattina, fumaraattina tai dihydrokloridina.

Farmakologiset kokeet, jotka on suoritettu 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiinillä sen ollessa seskvioksalaattimuodossaan (jäljempänä mainittu yhdiste A) ovat osoittaneet, että tällä yhdisteellä on α -antiadrenergisiä ominaisuuksia jo niin pienenä annoksena kuin 2 mg/kg ja verenpaineen nousua estävä vaikutus annoksena 0,1...0,2 mg/kg; molemmat vaikutukset on määritetty antamalla yhdistettä koiralle laskimonsisäisesti.

Samoin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenok-

sietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiinillä dihydrokloridimuodossaan (jäljempänä mainittu yhdiste U) osoittautui olevan jatkuvaa α -antiadrenergistä aktiivisuutta jo niin pienenä annoksena kuin 0,5 mg/kg, annettuna laskimonsisäisesti koiralle.

Alla on esitetty tulokset niistä farmakologisista kokeista, jotka on suoritettu keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä, jotta saataisiin selville niiden vaikutus sydänverisuoniin sekä niiden keskushermostoa lamauttava vaikutus.

A. Antiadrenergiset ominaisuudet

Tämän kokeen tarkoituksena oli määrittää tutkittavien yhdisteiden kyky alentaa epinefriinin vaikutuksesta kohonnutta verenpainetta (anti- α -vaikutus) ja epinefriinin kiihdyttämää sydämen lyöntinopeutta (anti- β -vaikutus) koiralla, joka oli ennen koetta nukutettu pentobarbitaalilla (30 mg/kg) ja jolle oli annettu atropiinia (1 mg/kg).

- Anti- α -vaikutus

Jokaiselle koiralle määritettiin ensin sellainen epinefriiniannos, joka aiheutti toistettavan nousun, n. 100 mg.Hg, valtimonpaineessa (annos oli 5 ja 10 μ g/kg).

Tämän jälkeen annettiin näin määritetty epinefriiniannos ja sen jälkeen laskimonsisäisesti annos tutkittavaa yhdistettä. Sitten merkittiin muistiin tämän yhdisteen aikaansaama liikapaineen alenemisen prosentuaalinen määrä verrattuna aikaisemmin saavutettuun liikapaineeseen (n. 100 mm.Hg).

- Anti- β -vaikutus

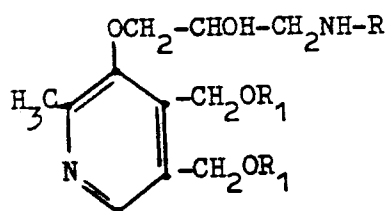
Yllä selitetyn kokeen aikana epinefriini aiheutti myös toistettavan nousun, n. 70 lyöntiä/min., sydämen lyöntinopeudessa.

Sitten merkittiin muistiin tutkittavilla yhdisteillä saavutettu epinefriinin aiheuttaman sydämen lyöntinopeuden kiihtymisen pienenemisen prosentuaalinen määrä verrattuna aikaisemmin mitattuun sydämen tiheälyöntisyyteen (n. 70 lyöntiä).

Molemmissa tapauksissa tulokset esitettiin seuraavasti:

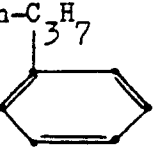
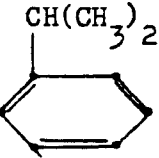
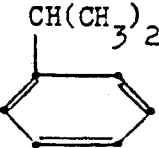
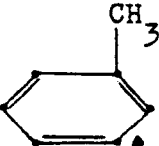
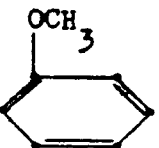
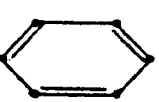
- + < 50% pieneneminen verenpaineen tai sydämen lyöntinopeuden nousussa
- ++ $\geq$ 50% pieneneminen verenpaineen tai sydämen lyöntinopeuden nousussa
- +++ lähes täydellinen verenpaineen tai sydämen lyöntinopeuden nousun estyminen

Seuraavat tulokset merkittiin muistiin kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joita käytettiin oksaalihapon suolan muodossa.



R	R ₁	Annos (mg/kg)	Anti- α vaikut.	Anti- β vaikut.	Yhdiste
	H	10	+++	+	A
	H	3,5	+++	+++	B
	H	10	+++	+	C

R	R ₁	Annos (mg/kg)	Anti-α vaikut.	Anti-β vaikut.	Yhdiste
	H	10	+++	++	D
	H	7,5	+++	+	E
	H	10	+++	++	F
	H	2	+++	+	G
	H	10	++	++	H
	H	10	++	+	I
	H	10	+++	+	J
	H	10	++	++	K
	H	10	+++	++	L

R	R ₁	Annos (mg/kg)	Anti-α vaikut.	Anti-β vaikut.	Yhdiste
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{CH}_3$	H	10	++	0	M
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{C}_7\text{H}_{13}$	H	7	+++	++	N
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	2	+++	++	P
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	10	+++	++	S (✱)
$-(\text{CH}_2)_3\text{-O-}$  $-\text{CH}_3$	H	10	++	++	T
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{OCH}_3$	H	10	+++	++	U (✱✱)
$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$  $-\text{Cl}$	H	10	++	+	W

(✱) käytetty emäsmuodossa

(✱✱) käytetty dihydrokloridimuodossa

B. Verenpaineen nousua ehkäisevä vaikutus

a) Nukutetun koiran verenpaineen aleneminen

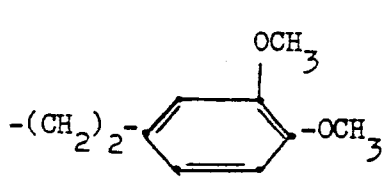
Verenpainetta alentava vaikutus määritettiin ainakin tunnin ajan sen jälkeen, kun annos tutkittavaa yhdistettä oli annettu laskimonsisäisesti koiralle, joka oli etukäteen nukutettu pentobarbitaalilla (30 mg/kg) ja jolle oli annettu atropiinia (1 mg/kg).

Valtimonpaine rekisteröitiin reisivaltimosta.

Tulokset esitettiin seuraavasti:

- ++ pysyvä, n. 30%:n aleneminen valtimonpaineessa
- + lyhytaikainen, n. 20%:n aleneminen valtimonpaineessa

Kokeet tehtiin yllä mainituilla yhdisteillä A...W sekä alla mainitulla yhdisteellä, sen ollessa dioksalaattimuodossaan:

R	R ₁	Yhdiste
	H	X

Seuraavat tulokset merkittiin muistiin:

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Valtimonpaineen aleneminen
A	2	++
B	3,5	+
E	10	+
G	2	++
F	10	+
X	10	+

b) Okamoto-rotan verenpaineen aleneminen

Tässä kokeessa käytetyt rotat kuuluivat rotuun, jota on kasvatettu erityisesti tuottamaan eläimiä, joilla on korkea verenpaine. Näiden rottien valtimonpaine määritettiin kokeen alussa (n. 180 mm.Hg) ja sitten annettiin annos tutkittavaa yhdistettä.

Valtimonpaineen aleneminen merkittiin muistiin tunnin välein kuuden tunnin ajan ko. yhdisteen antamisen jälkeen.

Suun kautta annettuna keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä yllä mainitun yhdisteen A havaittiin olevan aktiivisimman akuutissa hoidossa. Tämä yhdiste sai aikaan verenpaineen alenemisen jo niin pienellä annoksella kuin 25 mg/kg aiheuttaen suurimmillaan 21 mm.Hg:n suuruisen paineen alenemisen.

Pitkäaikaisessa hoidossa, jossa lääkettä annettiin yhden ainoan kerran, yhdisteen A havaittiin olevan aktiivinen niin pienenä annoksena kuin 50 mg/kg.

C. Reserpiinityyppiset ominaisuudet

Nämä ominaisuudet osoitettiin sen jälkeen, kun nukutetulle koiralle oli annettu tutkittavaa yhdistettä kolme peräkkäistä annosta, 1,2 ja 4 mg/kg, ja seuraavat parametrit määritettiin.

- sydämen lyöntinopeuden nousu
- suureen $\frac{dP}{dt}$ kasvu sen maksimissa, so. vasemman kammion paineen derivaatan maksimin kasvu suhteessa aikaan.

Tämä derivaatta osoitti siten supistumiskykyä.

Kokeet suoritettiin yllä mainituilla yhdisteillä A...X sekä alla mainitulla yhdisteellä sen ollessa oksalaattimuodossaan:

R	R ₁	Yhdiste
$-(\text{CH}_2)_2-$ 	H	Z

Tulokset osoittivat, että yhdisteet A, C, E, J, L, M, P ja Z saivat aikaan 10...30%:n nousun sydämen lyöntinopeudessa ja sydänlihaksen supistumiskyvyssä annoksella 1 mg/kg.

Suuremmilla annoksilla yllä mainitut vaikutukset eivät kasva ja ne saattavat jopa kääntyä vastakkaisiksi.

Nämä vaikutukset vaimenevat koiralla, joka on etukäteen saanut reserpiiniä. Tämä osoitettiin erityisesti yhdisteellä A.

Sen vuoksi nämä vaikutukset aiheutuvat katekoliamiinien intra-granulaarisen varaston vapautumisesta, kuten tapahtuu reserpiinijohdannaisillakin, mikä siten johtaa verenpaineen nousua ehkäisevään vaikutukseen.

D. Keskushermostoa lamauttavat ominaisuudet

Kolmekymmentä minuuttia sen jälkeen, kun tutkittavaa yhdistettä oli annettu annos vatsalaukunsisäisesti, joukko hiiriä pantiin laatikkoon, jonka läpi heijastettiin valonsäde. Valokennon avulla merkittiin muistiin niiden eläinten määrä, jotka kulkivat valonsäteen läpi 15 minuutin aikana. Sama koe suoritettiin kontrollieläimillä. Sitten laskettiin AD₅₀, so. annos tutkittavaa yhdistettä, joka aiheutti lamautumisen 50%:lla eläimistä.

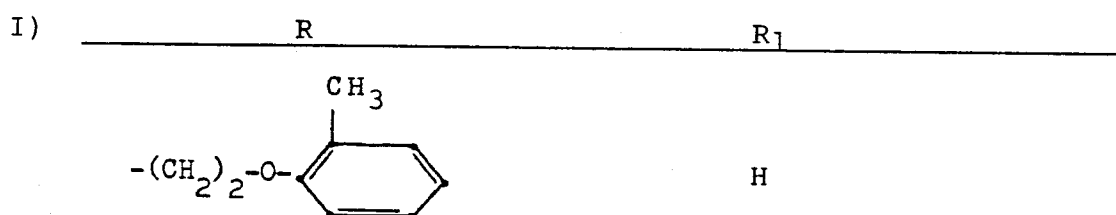
Alla olevat tulokset merkittiin muistiin

Yhdiste	AD ₅₀
A	50
I	33
J	47
K	44
L	40
N	42
P	42
Z	33

E. Akuutti myrkyllisyys

Kokeet akuutin myrkyllisyyden selvittämiseksi suoritettiin myös rotilla ja hiirillä, käyttäen keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä.

Seuraavat tulokset merkittiin muistiin alla olevilla yhdisteillä:



a) Seskvioksalaattimuodossa

1) Hiirillä:

Vatsalaukun sisäisesti	LD ₅₀ = 700 mg/kg
Vatsaontelon sisäisesti	LD ₅₀ = 290 mg/kg
Laskimonsisäisesti	LD ₅₀ = 118 mg/kg

2) Rotilla:

Vatsalaukun sisäisesti	LD ₅₀ = 2200 mg/kg
Vatsaontelon sisäisesti	LD ₅₀ = 320 mg/kg
Laskimonsisäisesti	LD ₅₀ = 170 mg/kg

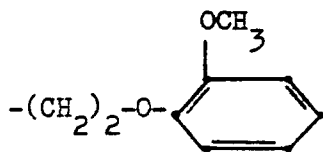
b) Fumaraattimuodossa

1) Rotilla:

Vatsalaukun sisäisesti	LD ₀ > 2500 mg/kg
Laskimonsisäisesti	LD ₅₀ = 200 mg/kg

II)

R

R₁

H

c) Dihydrokloridimuodossa

1) Hiirillä:

Vatsalaukun sisäisesti	LD ₅₀ > 5000 mg/kg
------------------------	-------------------------------

2) Rotilla:

Laskimonsisäisesti	LD ₅₀ = 245 mg/kg
--------------------	------------------------------

On selvää, että terapeuttisessa käytössä keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä annetaan normaalisti farmaseuttisena tai eläinlääkeseoksena, joka voi olla haluttuun antomuotoon soveltuvassa annosyksikkömuodossa.

Siten farmaseuttinen tai eläinlääkeseos voi olla annosyksikkömuodossa, joka soveltuu suun kautta annettavaksi, esim. päällystettynä tai päällystämättömänä tablettina, kova- tai pehmeägelatiinikapselina, pakattuna jauheena tai siirappina. Seos voi vaihtoehtoisesti olla peräpuikon muodossa peräsuolen kautta annettavaksi, tai liuoksena tai suspensiona ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

Huolimatta muodosta, jossa seos on, keksinnön mukaisesti valmistettu farmaseuttinen tai eläinlääkeseos valmistetaan normaalisti yhdistämällä ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti soveltuvaa happoadditiosuolaa sopivaan farmaseuttiseen kantajaan tai täyteaineeseen, esim. yhteen tai useampaan seuraavista aineista: maitosokeri, tärkelykset, talkki, magnesiumstearaatti, polyvinyylipyrrolidoni, algiinihappo, kolloidinen piidioksidi, tislattu vesi, bent-syylialkoholi tai flavoriaineet.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden valmistustapoja samoin kuin terapeutista koostumusta, niitä kuitenkin rajoittamatta:

Esimerkki 1

4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini ja sen suolat

a) 3-0-Allyyli- α,α -isopropylideenipyridoksoli

1 l kolviin, joka oli varustettu jäähdyttäjällä ja sekoittajalla, kaadettiin 400 ml absoluuttista etanolia, johon lisättiin 9,2 g (0,4 g-atomia) natriumia pienissä erissä.

Kun reaktio oli päättynyt ja seos oli jäähdytetty, lisättiin ensin 49,15 g (0,2 moolia) α,α -isopropylideenipyridoksolia ja sitten 15,31 g (0,2 moolia) allyylikloridia. Näin saatua liu-

osta palautustislattiin neljä päivää samalla sekoittaen. Suurin osa etanolista haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös otettiin talteen veteen. Reaktioseos uutettiin eetterillä ja eetteriuute pestiin useita kertoja natriumhydroksidin vesiliuoksella (n. 2,5 N) ja sitten vedellä. Kuivaamisen jälkeen eetteri haihdutettiin pois ja jäännös käytettiin sellaisenaan. Tällä tavalla saatiin 30 g 3-0-allyyli- α,α -isopropylideenipyridoksolia.

Saalis: 60%.

Sp. oksalaatin uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaattista: 97...98 °C.

b) 3-0-(2,3-Epoksipropyyli)- α,α -isopropylideenipyridoksoli

1 l kolviin, joka oli varustettu sekoittajalla, kaadettiin 200 ml etyylietteriä, 49,8 g (0,2 moolia) 3-0-allyyli- α,α -isopropylideenipyridoksolia, 36,6 g (0,2 moolia) N-bromisukkinimidiä ja 200 ml vettä. Näin saatua seosta sekoitettiin viisi päivää 20 °C:ssa.

Natriumbikarbonaatilla suoritettun neutraloinnin jälkeen liukeneen ainesosa suodatettiin pois ja pestiin vedellä ja etyylietterillä. Siten saatiin alkuperäinen määrä bromihydriiniä. Toinen määrä saatiin lähtemällä eetteriliuoksesta, joka pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös otettiin talteen di-isopropyylietteriin tai etyylietteriin, sekoitettiin perusteellisesti ja sitten suodatettiin erilleen. Nämä kaksi fraktiota kerättiin, jolloin saatiin 52...55 g seosta, joka sulii n. 130 °C:ssa ja josta saatiin kaksi täplää ohutlevykromatografiassa.

Tämä seos suspendoitiin 160 ml:aan etyylietteriä ja sitä sekoitettiin 4 tuntia 20 °C:ssa, kun läsnä oli lisäksi 160 ml natriumhydroksidin 1-normaalista vesiliuosta. Dekantoinnin, pesun ja kuivauksen jälkeen etyylietterifaasi haihdutettiin kuiviin vakuuissa (saalis: 90...100%).

Jäännös uudelleenkiteytettiin liuottimeksi valitusta di-isopropyylietteristä.

Tällä tavalla saatiin 3-0-(2,3-epoksipropyyli)- α,α -isopropylideenipyridoksolin saaliiksi kiteyttämisen jälkeen n. 90%.

Sp. 76 °C.

c) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini

Palautustislattiin 4 tuntia liuosta, jossa oli 795 g (3 moolia) 3-0-(2,3-epoksipropyyli)- α,α -isopropylideenipyridoksolia ja 453 g (3 moolia) 0-metyyli-fenoksietyyliamiinia 250 ml:ssa metanolia. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuumissa.

Jäännös hydrolysoitiin sekoittaen 12 tuntia 20 °C:ssa, kun läsnä oli liuos, jossa oli 700 ml kloorivetyhappoa 2500 ml:ssa vettä ja sitten 30 minuuttia 80 °C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos tehtiin alkaliseksi lisäämällä 700 g kaliumkarbonaattia ja sitten uutettiin ensin seoksella, jossa oli 2000 ml/400 ml kloroformi/n-butanolia, ja sitten 500 ml:lla kloroformia. Orgaaniset faasit kerättiin, pestiin kolme kertaa vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Suodatuksen jälkeen lisättiin 2000 ml metanolia.

Tällä tavalla saatiin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiiniä vapaassa emäsmuodossa.

Sp. n. 100 °C.

d) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti

Yllä saatuun vapaaseen emäkseen lisättiin 540 g vedetöntä

oksaalihappoa 1000 ml:ssa metanolia. Saostunut oksalaatti suodatettiin erilleen ja pestiin metanolilla. Kolmen metanolistä kiteyttämisen jälkeen saatiin 380 g 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaattia.

Sp: 150...151 °C.

e) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-monofumaraatti

Kolviin pantiin 37,6 g (0,1 moolia) yllä olevassa kappaleessa c) saatua vapaata emästä liuotettuna isopropanoliin. Tämän jälkeen lisättiin 23,2 g (0,2 moolia) fumaarihappoa isopropanolissa. Seosta palautustislattiin ja sen jälkeen konsentroidtiin. Tämän vaiheen jälkeen lisättiin etyyliasetaattia ja seosta konsentroidtiin jälleen. Jäähdytettäessä muodostui massa, joka otettiin talteen etyyliasetaattiin.

Suodatuksen jälkeen seos kiteytettiin etyyliasetaatti/metanoliseoksesta.

Tällä tavalla saatiin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyyli-pyridiini-monofumaraattia.

Sp: 119...120 °C (hajoaminen).

f) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dihydrokloridi

Kolviin pantiin 37,6 g (0,1 moolia) ylläolevassa kappaleessa c) saatua vapaata emästä liuotettuna metanoli/etyylieetteriseokseen. Tämän jälkeen kuivaa kloorivetyhappoa kuplitettiin seoksen läpi ja lisättiin etyylieetteriä. Näin muodostunut sakka uudelleenkiteytettiin sitten kahdesti etyyliasetaatti/metanoliseoksesta.

Tällä tavalla saatiin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-

(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dihydrokloridia.

Sp. 151...152 °C (hajoaminen)

g) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dimaleaatti

Kolvissa palautustislattiin 37,6 ylläolevassa kappaleessa c) saatua vapaata emästä, liuotettuna metanoliin, kun läsnä oli 23,2 g (0,2 moolia) maleiinihappoa. Seos kuivattiin vakuumis- ja pestiin kaksi kertaa kuivalla etyylietterillä. Tämän jälkeen seos kiteytettiin asetoni/etyyliasettaatti-seoksesta ja sitten uudelleenkiteytettiin isopropanoli/metanoliseoksesta. Tällä tavalla saatiin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dimaleaattia.

Sp: 113...116 °C.

h) 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-pamoaatti

Kolvissa palautustislattiin 37,6 g (0,1 moolia) ylläolevassa kappaleessa c) saatua vapaata emästä liuotettuna metanoliin, kun läsnä oli 38,8 g (0,1 moolia) pamoiinihappoa. Seos kuivattiin vakuumissa ja jäännös pestiin kuivalla etyylietterillä. Tämän jälkeen seos kiteytettiin isopropanolista ja sitten uudelleenkiteytettiin metanoli/isopropanoliseoksesta. Tällä tavalla saatiin 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-pamoaattia.

Sp: 177...179 °C.

Käyttäen yllä esitettyä menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Yhdiste	Sp. °C
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-fenyyli-1-metyylietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	98...99 (isopropanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-(2-hydroksi-3-fenoksi-etyyliamino-propoksi)-2-metyyli-pyridiini-dioksalaatti	110...115 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-{2-hydroksi-3-[3-fenyyli-1-metyyli-1-propyyli]-amino)-propoksi}-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	152...154 (isopropanoli/ metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	168...169 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[3-(2-etyyli-fenoksietyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	149...151 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[3-(2,6-dimetyyli-fenoksietyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	133...135 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3,5-dimetyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	178...179 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-(2-hydroksi-3-fenyylietyyliamino-propoksi)-2-metyyli-pyridiini-oksalaatti	160...161 (metanoli)

4,5-dihydroksimetyyli-3-[3-(3,4-dimetoksi-fenyylietyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	116...118 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	132...133 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-fenoksi-2-metyyli-etyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	111...115 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(1-metyyli-2-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-oksalaatti	180...181 (isopropanoli/ metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-isopropyyli-5-metyyli-fenoksietyyli-amino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	164...165 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(4-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	133...135 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-n-propyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	143...145 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-isopropyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dioksalaatti	165...166 (metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3,4-dimetyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	184...185 (metanoli)

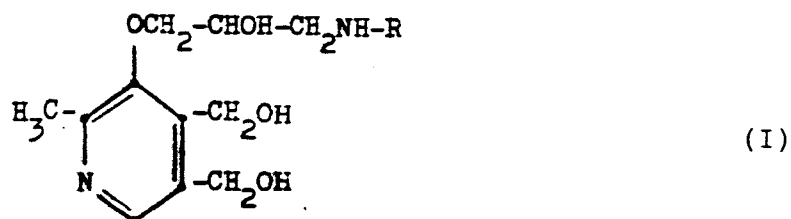
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-isopropyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini	102...103 (di-isopropyyli-eetteri/metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(3,4-dimetyyli-fenoksiopropyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	147...150 (di-isopropyyli-eetteri/metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-dihydrokloridi	107...110 (etyyliasettaatti/metanoli)
4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(4-kloori-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiini-seskvioksalaatti	112...115 (metanoli)

Esimerkki 2

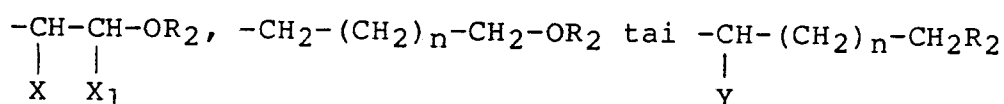
Suun kautta annettavaksi valmistettiin yksikkö panemalla 300 mg 4,5-dihydroksimetyyli-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi)-2-metyyli-pyridiinin seskvioksalaattia pehmeägelatiini-kapseliin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien pyridoksiinijohdannaisien valmistamiseksi, joita johdannaisia voidaan kuvata yleisellä kaavalla:



jossa kaavassa: R tarkoittaa radikaalia



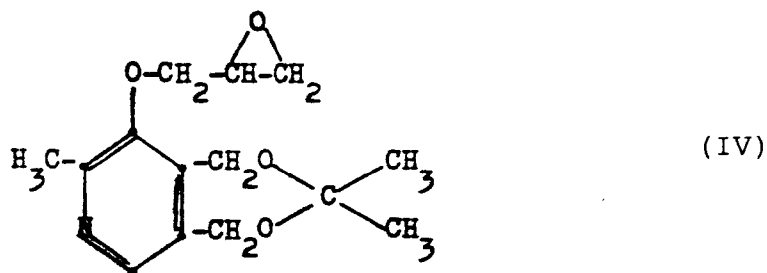
joissa kaavoissa n tarkoittaa lukua 0 tai 1, X ja X₁, jotka ovat erilaiset, tarkoittavat vetyä tai metyyliä, Y tarkoittaa vetyä tai metyyliä ja R₂ tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka on substituuton tai jolla on yksi tai kaksi substituenttia, joka on jokin seuraavista: fluori, kloori tai bromi, tai metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli- tai metoksiradikaali,

samoin kuin niiden farmaseuttisesti soveltuvien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

t u n n e t t u siitä, että primääristä amiinia, jonka yleinen kaava on:



jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin yllä, kondensoidaan palautustislauksella ja sopivassa liuottimessa 3-0-(2,3-epoksi-propyyli)-α,α-isopropylideeni-pyridoksolin kanssa, jonka yleinen kaava on:



jotta saataisiin ketaali, joka sen jälkeen hydrolysoidaan väkevässä happoliuoksessa ja lämpötilavälillä 25...80 °C, jolloin tuotteeksi saadaan haluttu pyridoksiinijohdannainen vapaassa emäsmuodossa

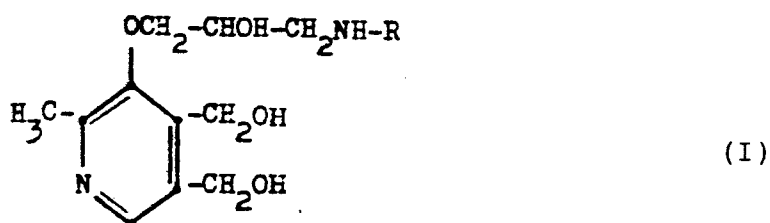
joka vapaa emäs haluttaessa saatetaan reagoimaan edelleen sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, jolloin muodostuu farmaseuttisesti soveltuva happoadditiosuola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X, X₁, Y ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, R₂ tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka on substituimaton, tai jolla on substituenttina yksi tai kaksi metyyliiradikaalia, 2-etyyli-, 2-n-propyyli-, 2-isopropyyli-, (tai) 2-metoksi-fenyyliiryhmä, (tai) 3,4-dimetoksi-fenyyliiryhmä, (tai) 2-isopropyyli-5-metyyli-fenyyli- tai 4-kloorifenyyliiryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metyyli-fenoksietyyliamino)-propoksi]-2-metyylipyridiiniä sekä sen farmaseuttisesti soveltuvia happoadditiosuoloja.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4,5-dihydroksimetyyli-3-[2-hydroksi-3-(2-metoksi-fenoksietyyliamino)propoksi]-2-metyylipyridiiniä sekä sen farmaseuttisesti soveltuvia happoadditiosuoloja.

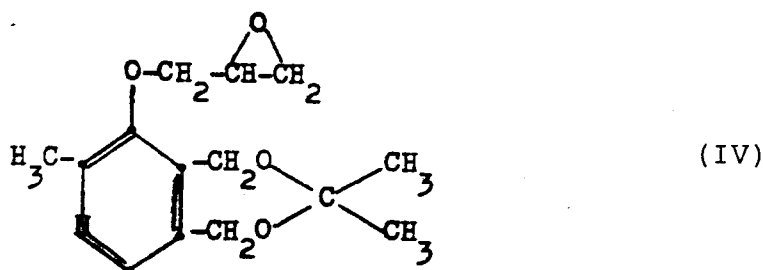
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva pyridoxinderivat med den allmänna formeln


$$\begin{array}{c} \text{---CH---CH---OR}_2, \text{---CH}_2\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---CH}_2\text{OR}_2 \text{ eller } \text{---CH---(CH}_2\text{)}_n\text{---CH}_2\text{R}_2 \\ | \quad | \quad \quad \quad | \\ \text{X} \quad \text{X}_1 \quad \quad \quad \text{Y} \end{array}$$

samt dessas farmaceutiskt acceptabla syraadditionsalt, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man bringar en primär amin med
den allmänna formeln



i vilken formel R betecknar samma som ovan,
att kondenseras under reflux och i ett lämpligt lösningsmedel
med 3-O-(2,3-epoxi-propyl)- α, α -isopropylidenpyridoxol med
formeln



för att erhålla en ketal, som därefter hydrolyseras i en stark syralösning vid en temperatur mellan 25...80 °C, varvid man som produkt erhåller det önskade pyridoxinderivatet i form av sin fria bas,

vilken fria bas om så önskas, bringas att reagera vidare med en lämplig organisk eller oorganisk syra för att bilda ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X, X₁, Y och n betecknar samma som ovan, R₂ betecknar en fenylgrupp, som är osubstituerad, eller som har som substituent en eller två metylradikaler, 2-etyl-, 2-n-propyl-, 2-isopropyl-, (eller) 2-metoxi-fenylgrupp, (eller) 3,4-dimetoxi-fenyl-grupp, (eller) 2-isopropyl-5-metyl-fenyl- eller 4-klor-fenyl-grupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 4,5-dihydroximetyl-3-[2-hydroxi-3-(2-metyl-fenoxietyl-amino)-propoxi]-2-metylpyridin samt dess farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalt.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 4,5-dihydroximetyl-3-[2-hydroxi-3-(2-metoxi-fenoxietyl-amino)-propoxi]-2-metylpyridin samt dess farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalt.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1...4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det farmaceutiskt acceptabla syraadditionssaltet erhålles med saltsyra, oxalsyra, fumarsyra, maleinsyra eller pamoinsyra.

HYV. MÄNT.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB - P - 1599 061 (COPO 213/65)

NO

SE

US - P - 4115 575 (ALIK 31/495)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Vilho Santola

Allekirjoitus