

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

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

(10) **FI 800197 A7**  
(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800197  
(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>5</sup>)  
C07C 93/02  
C07C 93/08  
(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.01.1980  
(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.01.1980  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981  
(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
26.01.1979 DE P\_2903018

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Chem. Pharmaz. Fabrik Dr. Hermann**, Kirchstrasse 12-16, Luenen/Westf. BRD, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Cambanis, Anton**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)  
2 • **Mayer, Dieter**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)  
3 • **Bohn, Helmut**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)  
4 • **Magda, Stephen**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)  
5 • **Schmitz, Dieter**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1-(w-aminoalkoksi)-3,3,5- trimetyylisykloheksaaneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

1-(w-aminoalkoksi)-3,3,5- trimetyylisyklohexaner, förfarande för framställning av dessa och farmaceutiska preparat innehållande dessa.

Chem. Pharmaz. Fabrik Dr. Hermann Thiemann GmbH; Kirchstrasse 12-16  
4670 Luenen/Westf., Länsi-Saksa

1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaaneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita - 1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisyklohexaner, förfarande för framställning av dessa och farmaceutiska preparat innehållande dessa

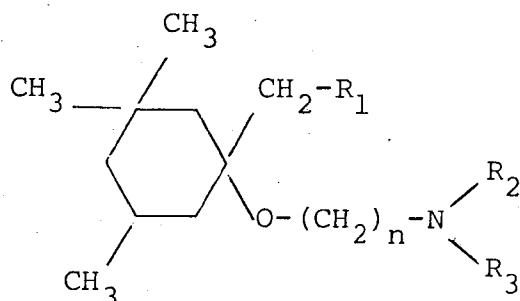
Tämä keksintö koskee uusia 1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaaneja ja niiden suoloja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaaneja, joilla on lisäfenyylijäännös (substituimaton) 1-asemassa, tunnetaan länsisaksalaisesta patentista 1229521. Näillä uusilla yhdisteillä esitetään olevan verenpainetta nostava vaikutus.

Keksinnön tarkoituksena on saada aikaan uusia aktiivisia aineita, jotka edistävät verenkiertoa ilman, että niillä on merkittäviä verenpainetta kohottavia ominaisuuksia.

Tämän keksinnön muuna ja yleisempänä tarkoituksena on saada aikaan uusia aineita, jotka ovat hyödyllisiä sydänverisuonitautien (esim. angina pectoris, rytmihäiriöt) ehkäisyssä ja/tai hoidossa.

Yllättäen 1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaanien, joilla on yleinen kaava:

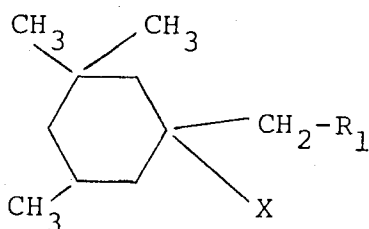


ja niiden suolojen fysiologisesti hyvlksyttävien happojen kanssa, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyli- tai aryyli- tai aralkyylijäännöstä, joka voi olla substituoitu alkyylijäännöksillä tai halogeeniatomeilla;  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyylijäännöstä ja  $n$  esittää lukua 2, 3 tai 4, havaittiin lisäävän sepelvaltimo- ja ääreisveren virtausta ja parantavan ärsytyksiä vastaanottamatonta vaihetta yhdessä myönteisesti lihaksia supistavan vaikutuksen sydänlihakseen ja verenpaineen kohtuullisen alentamisen kanssa.

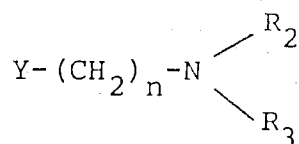
Tämä näiden yhdisteiden biologinen profiili perustuu koe- tuloksiin, jotka on saatu in-vivo-kokeissa (nukutetut koirat) sekä in vitro-kokeissa (eristetty marsujen sydän tai eteinen).

Ottaen huomioon tämän keksinnön yhdisteiden ja saksalaisesta patentista 1229521 tunnettujen yhdisteiden hyvin läheisen rakenteellisen samankaltaisuuden tämä biologinen profiili, so. täysin erilainen kuin sanotuilla tunnetuilla yhdisteillä on sitäkin yllättävämpää.

Kaavan I yhdisteet valmistetaan todellisessa käytössä olevilla tai kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä. Eräässä hyvin vaivattomassa menetelmässä annetaan yhdisteen, jolla on kaava:



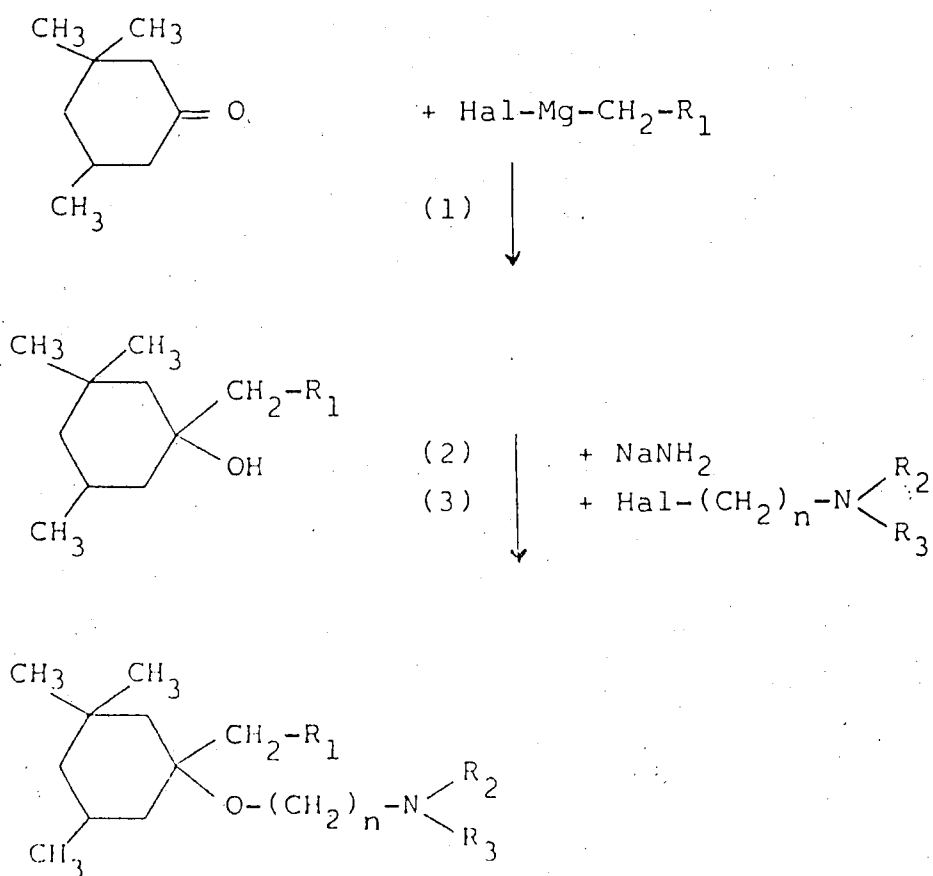
reagoida yhdisteen



III

tai sen happolisäyssi-suolan kanssa, joissa kaavoissa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä mainittiin ja  $X$  ja  $Y$  ovat hydroksi- tai halogeeniryhmiä edellyttäen, että kun  $X$  on hydroksi-ryhmä,  $Y$  on halogeeniryhmä ja kun  $X$  on halogeeniryhmä,  $Y$  on hydroksi-ryhmä.

Erästä menetelmää kuvataan esimerkiksi seuraavalla reaktiosarjalla:



Vaihe 1:

Esimerkiksi Grignard-yhdiste valmistetaan sopivasta halo-geenijohdannaisesta ja magnesiumista vedettömässä eetterissä ja sen annetaan reagoida trimetyloidun sykloheksanonin kanssa vedettömässä eetterissä noin 50°C:ssa. Muodostunut kompleksi hajotetaan ammoniumkloridilla ja haluttu yhdiste saadaan orgaanisesta faasista

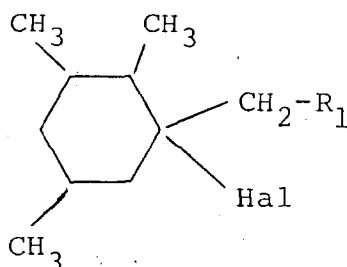
Vaihe 2:

Esimerkiksi hienoksi jauhetun natriumamidin suspensio vedettömässä benseenissä lisätään voimakkaasti sekoittaen trimetyloituun sykloheksan-1-oliin, joka on substituoitu 1-asemasta, vedettömässä benseenissä. Seosta kuumennetaan sitten refluksoiden.

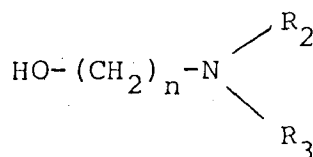
Vaihe 3:

Esimerkiksi alkyyliminoalkyylihalidien liuos vedettömässä benseenissä lisätään vaiheen (2) reaktioseokseen ja koko seosta kuumennetaan refluksoiden. Keksinnön mukainen yhdiste saadaan reaktiojäännöksestä.

Yhdisteet voidaan valmistaa myös halogenoimalla 1-asemasta substituoitu sykloheksan-1-oli tunnetuilla menetelmillä ja antamalla halojohdannaisen, jolla on yleinen kaava



reagoida aminohalidien kanssa, jolla on yleinen kaava



keksinnön mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi.

Happolisäyssiölojen valmistamiseksi keksinnön mukaisten vapaiden emästen annetaan tavallisesti reagoida halutun hapon kanssa tavalliseen tapaan.

Keksinnön yhdisteisiin kuuluvat myös rasemaatit ja optisesti aktiiviset isomeerit. Jälkimmäiset yhdisteet voidaan erottaa rasemaatista I tavalliseen tapaan. On kuitenkin myös mahdollista valmistaa suoraan optisesti aktiiviset isomeerit I käyttäen optisesti aktiivista lähtömateriaalia edellä kuvatuissa valmistusmenetelmissä. Esimerkkejä sopivista keksinnön mukaisista happolisäyssuoloista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, nitraatit, sulfaatit ja fosfaatit sekä suolat orgaanisten happojen, kuten viinihapon, maleiinihapon ja fumaarihapon kanssa. Vetyfumaraatit ovat erityisen suositeltavia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan jalostaa tavallisiksi nestemäisiksi tai kiinteiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, esimerkiksi sokeripäällystetyiksi pillereiksi, tableteiksi, peräpuikoiksi ja liuoksiksi, myös ruiskeita varten. Tavanomaisia kantoaineita ja laimentimia käytetään tähän tarkoitukseen.

Yksittäinen oraallinen annos vaihtelee välillä 1-60 mg/kg ruumiinpainoa ja päivittäinen oraallinen annos vaihtelee välillä 3-180 mg/kg ruumiinpainoa. Ruoansulatuskanavan ulkopuolinen yksittäisannos vaihtelee välillä 0,1-15 mg/kg ruumiinpainoa ja päivittäinen ruoansulatuskanavan ulkopuolinen annos on kolme kertaa tämän yksittäisannoksen määrä.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden jäännös  $R_1$  on mieluummin alkyyliryhmä (1-6 C), kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, sek.-butyyli-, tert.-butyyli-, isobutyyli-, metyylibutyyli- ja n-pentyyliryhmä tai aryyli-, tai aryyli (1-4 C) alkyyliryhmä, kuten fenyyli-, bensyyli-, fenyylietyyli-, fenyylipropyyli-, naftyyli- ja naftyylimetyyliryhmä.

Suositteluvia  $R_1$ -jäännöksiä ovat isobutyyli-, fenyyli- ja bensyyli-ryhmät.

Aryylijäännökset erityisesti fenyylijäännös voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, nimittäin kloori-, bromi-, jodi- ja erityisesti fluoriatomilla tai alkyyliryhmällä (1-4 C), erityisesti metyyli- tai etyyli-ryhmällä. Para-asema on substituentin suositeltava paikka.

Esimerkkejä  $R_2$ - ja  $R_3$ -jäännöksistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- ja heksyyli-ryhmät.  $R_2$  ja  $R_3$  voivat olla joko erilaisia tai samanlaisia jäännöksiä. Mieluummin  $R_2$  ja  $R_3$  ovat molemmat metyyli- tai etyyli-ryhmiä.

Luvun n arvo on mieluummin 2 tai 3.

Parantuneiden veren virtausominaisuuksien kannalta katsoen yhdessä myönteisesti lihaksia supistavan vaikutuksen kanssa seuraavat yhdisteet ovat suositeltavia.

1-(2-fenyylietyyli)-1-(3-dietyyliaminopropoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja

1-bensyyli-1-(3-dietyyliaminopropoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani sekä niiden happolisäyssi-suolat.

Näitä yhdisteitä voidaan edullisesti käyttää sepelvaltimoa ja ääreisverisuonien laajentajina.

Sydämen parantuneen ärsytyksiä vastaanottamattoman jakson kannalta katsoen yhdessä myönteisesti lihaksia supistavan vaikutuksen kanssa seuraavat yhdisteet ovat suositeltavia:

1-(3-metyyllibutyli)-1-(2-dimetyyliaminoetoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja

1-(p-fluoribensyyli)-1-(2-dimetyyliaminoetoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani sekä niiden happolisäyssi-suolat.

Näitä yhdisteitä on suositeltavaa käyttää sydämen rytmihäiriöiden hoidossa.

#### Esimerkki 1

1-(2-fenyylietyyli)-1-(3-dietyyliaminopropoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaanin vetyfumaraatin valmistus

a) 0,1 moolia 1-(2-fenyylietyyli)-1-hydroksi-3,3,5-trimetyylisykloheksaania liuotetaan 30 ml:aan vedetöntä benseeniä ja lisätään tipoittain, voimakkaasti sekoittaen suspensioon, jossa on 0,1 moolia hienoksi jauhettua natriumamidia 30 ml:ssa vedetöntä benseeniä 30 minuutin aikana. Reaktioseosta refluksoidaan sitten 2 tuntia, jäädytetään 35-40°C:een ja liuos, jossa on 0,11 moolia dietyyliaminopropyyli-1-kloridia 20 ml:ssa vedetöntä benseeniä, lisätään. Reaktioseosta refluksoidaan vielä 6 tuntia, jäädytetään ja pestään 3 kertaa 50 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi keitetään pieneen tilavuuteen ja öljymäinen jäännös fraktioidaan tyhjässä. Saadaan 1-(2-fenyylietyyli)-1-(3'-dietyyliamino-n-propoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaania.

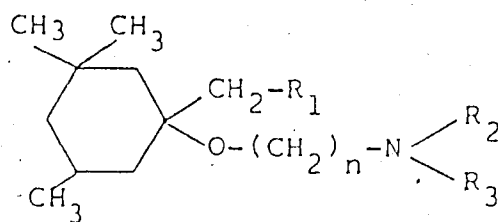
Saanto: 82 %;  $\frac{20}{D} = 1,4968$ ; kp. 156-158°C/0,1 torr.

b) 0,1 moolia 1-(2-fenyylietyyli)-1-(3'-dietyyliamino-n-propoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaania liuotetaan 50 ml:aan

etyylialkoholia ja lisätään 0,1 mooliin fumaarihappoa, joka on liuotettu 50 ml:aan kuumaa etyylialkoholia. Liuos väkevöidään ja suola saostetaan dietyylietterillä ja jäädytetään jäällä. Saadaan 1-(2-fenyylietyyli)-1-(3'-dietyyliamino-n-propoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaanin vetyfumaraattia. Saanto: 86 %; sp. 128-130°

Seuraavat keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden vetyfumaraatit valmistetaan analogisella tavalla:

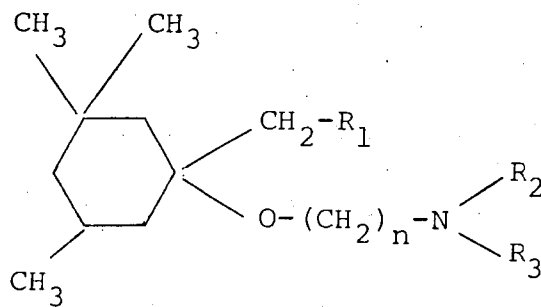
Taulukko



Esim.	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	k.p. (°C/torr.)	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Sp. °C vetyfumaraatti
2	2	fenyyli	metyyli	126-128/0.08	1.5052	111-112
3	2	fenyyli	etyyli	140/0.08	1.5014	120-121
4	2	bentsyyli	metyyli	138-141/0.08	1.5004	121-122
5	2	bentsyyli	etyyli	140-142/0.1	1.4977	110-112
6	3	bentsyyli	metyyli	150-155/0.1	1.4995	129-131
7	3	fenyyli	metyyli	134-136/0.08	1.5038	131-133
8	2	isobutylyli	metyyli	108/0.14	1.4552	101-103
9	2	isobutylyli	etyyli	127/0.18	1.4563	68-69
10	3	isobutylyli	metyyli	115/0.08	1.4575	120-121
11	3	fenyyli	etyyli	144-146/0.1	1.5008	95-97
12	2	p-fluori- fenyyli	metyyli	131-134/0.1	1.4962	147-148
13	2	p-fluori- fenyyli	etyyli	158/0.2	1.4938	129-131
14	3	p-fluori- fenyyli	metyyli	148-150/0.1	1.4948	79-80
15	2	p-metyyli- fenyyli	metyyli	135-136/0.12	1.5054	140-141
16	2	p-metyyli- fenyyli	etyyli	140-142/0.11	1.5028	136-137
17	3	p-metyyli- fenyyli	metyyli	143-148/0.1	1.5043	133-135

Patenttivaatimukset:

1. 1-( $\omega$ -aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaanit ja niiden suolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että niillä on yleinen kaava:



jossa  $R_1$  esittää suora- tai haaraketjuista alkyylijäännöstä tai aryyli- tai aralkyylijäännöstä, aryyliosan ollessa valinnaisesti substituoitu (1-4 C)-alkyyli- tai halogeeniryhmällä,  $R_2$  ja  $R_3$  esittävät molemmat suora- tai haaraketjuista (1-6 C)-alkyylijäännöstä ja  $n$  on luku 2, 3 tai 4.

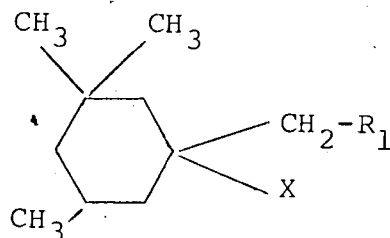
2. 1-(2-fenetyyli)-1-(3-dietyyliaminopropoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja sen happolisäyssiä.

3. 1-bensyyli-1-(3-dietyyliaminopropoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja sen happolisäyssiä.

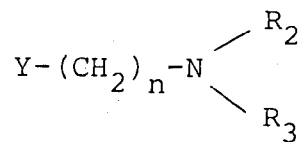
4. 1-(3-metyyllibutyli)-1-(2-dimetyyliaminoetoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja sen happolisäyssiä.

5. 1-(p-fluoribensyyli)-1-(2-dimetyyliaminoetoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani ja sen happolisäyssiä.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava



jossa X tarkoittaa OH- tai halogeeniryhmää, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

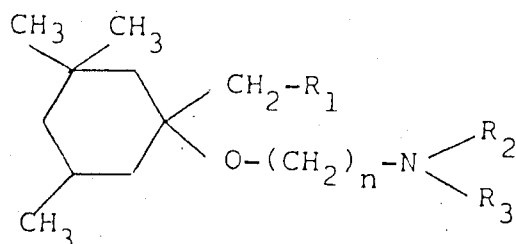


tai sen happolisäyssi-suolan kanssa, joissa kaavoissa Y on halogeeni- tai OH-ryhmä, ryhmän X ollessa OH, jos Y on halogeeniryhmä tai päinvastoin ja joissa n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ja R<sub>3</sub> tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 esitettiin, minkä jälkeen näin saatu 1-(ω-aminoalkoksi)-3,3,5-trimetyylisykloheksaani konvertoidaan valinnaisesti sen happolisäyssi-suolaksi.

7. Farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta tai laimenninta.

## Patentkrav:

1. 1-( $\omega$ -Aminoalkoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexaner med den allmänna formeln



och deras salter med fysiologiskt godtagbara syror, varvid  $R_1$  betecknar en rakkedjad eller förgrenad alkylrest eller en aryl- eller aralkylrest, varvid aryldelen eventuellt är substituerad med (1-4 C)-alkyl eller halogen,  $R_2$  och  $R_3$  betecknar vardera en rakkedjad eller förgrenad (1-6 C)-alkylrest och  $n$  har värdet 2, 3 eller 4.

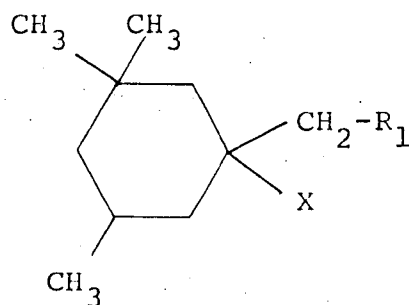
2. 1-(2-Fenetyl)-1-(3-dietylaminopropoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexan och syraadditionsalt därav.

3. 1-Bensyl-1-(3-dietylaminopropoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexan och syraadditionssalt därav.

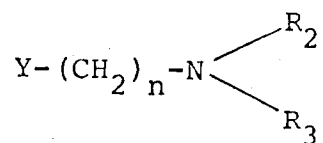
4. 1-(3-metylbutyl)-1-(2-dimetylamo-etoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexan och syraadditionssalt därav.

5. 1-(p-Fluorbensyl)-1-(2-dimetylamo-etoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexan och syraadditionssalt därav.

6. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att förening med den allmänna formeln



vari X betecknar OH eller halogen, reageras med en förening med den allmänna formeln



eller ett syraadditionssalt därav, varvid Y är halogen eller OH, X är OH ifall Y är halogen eller vice versa, och n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> och R<sub>3</sub> har de i patentkravet 1 angivna betydelserna, varefter det sålunda erhållna 1-(ω-aminoalkoxi)-3,3,5-trimetylcyklohexanet eventuellt omvandlas till ett syraadditionssalt därav.

7. Farmaceutiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt patentkravet 1 och ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller en dito bärare.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI \_\_\_\_\_

CH \_\_\_\_\_

DE P 1229521 , H 2615147

DK \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

GB \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

US \_\_\_\_\_

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Dirje Neotus*

Allekirjoitus