



- C (45) Patentti myönnetty
Patenttihallitus 11 09 1989
(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 C 101/30

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- | | | |
|--------------|--|----------|
| (21) | Patentihakemus - Patentansökning | 810695 |
| (22) | Hakemispäivä - Ansökningsdag | 05.03.81 |
| (24) | Alkupäivä - Giltighetsdag | 05.03.81 |
| (41) | Tullut julkiseksi - Blivit offentlig | 07.09.81 |
| (44) | Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 31.05.89 |
| (86) | Kv. hakemus - Int. ansökan | |
| (32)(33)(31) | Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet | 06.03.80 |
| | Italia-Italien(IT) 48099 A/80 | |
| | Toteennäytetty-Styrkt | |

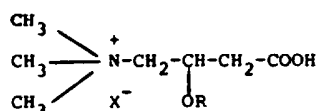
- (71) SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., 47, Viale Shakespeare, Roma, Italia-Italien(IT)
- (72) Claudio Cavazza, Roma, Paolo de Witt, Roma, Maria Ornella Tinti, Roma, Italia-Italien(IT)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä karnitiinin uusien terapeuttisesti aktiivisten asyylijohdannais-
ten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt
aktiva acylderivat av karnitin

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee karnitiinin (β -hydroksi- γ -butyrobetaiini) uutta kaavan I mukaisten asyylijohdannaisten ryhmää ja menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Kaavassa I asyyliiradikaali on joko tyydyttämättömien orgaanisten happojen radikaali (tyypillisesti akryylihapon radikaali) tai tyydytettyjen orgaanisten happojen radikaali, joka on substituoitu tert-alkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkenyli-, alkoksyyli-, heterosyklisillä ja karboalkoksyyliiradikaaleilla tai aldehydi- tai hydroksiryhmillä. Nämä karnitiinin asyylijohdannaiset ovat käyttökelpoisia terapeuttisia aineita hoidettaessa sydänsairauksia sekä veren liian korkeita lipidi- ja lipoproteiinipitoisuuksia.

(57) Sammandrag

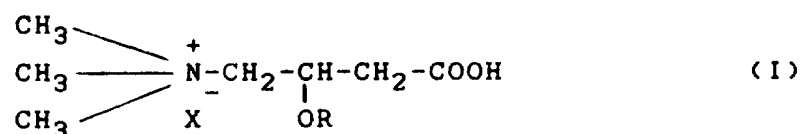
Uppfinningen avser en ny klass av acylderivat enligt formel I av carnitin (β -hydroxi- γ -butyrobetain) och ett förfarande för framställning av dessa. Enligt formel I är acylradikalen antingen radikaler av omättade organiska syror (typiskt av akrylsyra) eller radikaler av mättade organiska syror substituerade med tert-alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkenyl-, alkoxyl-, heterocykliska och karboalkoxyradikaler eller med aldehyd- eller hydroxigrupper. Dessa acylderivater av carnitin är användbara terapeutiska medel vid behandling av hjärtsjukdomar, hyperlipidemi och hyperlipoproteinemi.



(I)

Menetelmä karnitiinin uusien terapeuttisesti aktiivisten asyylijohdannaisten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää karnitiinin (β -hydroksi- γ -butyrobetaiini) uusien terapeuttisesti aktiivisten asyylijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa X^- on halogeeni- tai sulfaattianioni, ja R on joidenkin seuraavien happojen radikaali:

- (a) 3-sykloheksenyylikarboksyylihappo tai 2-syklopentenyylietikkahappo,
- (b) metoksietikkahappo tai etoksietikkahappo,
- (c) 3-karbometoksiopropionihappo tai 4-karbometoksiivohappo tai
- (d) 3-hydroksiopropionihappo.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla niiden optisesti aktiivisissa muodoissa (joko D tai L) tai niiden raseemisessa muodossa (D, L).

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on osoittautunut olevan huomattava kardiostrooppinen sekä lipoproteiineja ja lipidejä alentava vaikutus veressä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että jonkin edellä mainitun hapon (a)-(d) funktionaalinen johdannainen, erityisesti kloridi, saatetaan reagoimaan karnitiinin happoadditiosuolan, erityisesti hydrokloridin, kanssa orgaanisen hapon läsnäollessa lämpötilassa, joka on välillä 0-80 °C ja erityisesti huoneenlämpötilan ja 80 °C:n välillä, mahdollisesti lisäämällä pieni määrä kloorattua liuotinta, edullisesti kloroformia tai vedetöntä metyleenikloridia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan tavallisesti hydroklorideina.

On edullista saattaa β -hydroksi- γ -butyrobetaiini-hydrokloridi reagoimaan edellä kohdissa (a)-(d) mainittujen happojen happokloridin kanssa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus suoritetaan tavallisesti vedettömässä ympäristössä ja orgaaniseen liuottimen läsnäollessa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat trifluorietikkahappo ja kaavan (I) yhteydessä mainitut hapot (a)-(d), jotka vastaavat käytettyä happokloridia. Kun happokloridi on kiinteä eikä liukene helposti käytettyyn orgaaniseen liuottimeen, on mahdollista parantaa liukoisuutta niin, että aikaansaadaan homogeeninen faasi lisäämällä pieni määrä kloorattua liuotinta, kuten kloroformia tai vedetöntä metyleenikloridia.

On pidettävä erikoisesti huolta reaktioympäristön pitämiseksi vedettömänä suojaamalla reaktiojärjestelmä sopivilla vedenpoistolaitteilla käyttäen esimerkiksi CaCl_2 -pitoisia putkia.

Reaktion lopussa jäähdytetään reaktioseos ja sitä käsitellään tavallisesti asetonilla. Mahdollinen erottunut kiinteä aine poistetaan, kun taas se sakka, joka saadaan lisättäessä etyylieetteriä, otetaan talteen.

Sakka voidaan puhdistaa kiteyttämällä etyyylieetterillä. Yleensä 1 tai 2 kiteyttämistä riittää erittäin puhtaan tuotteen saamiseksi, mikä voidaan tarkistaa helposti ohutkerroskromatografian (T.L.C.) avulla käyttäen piidioksidilevyjä ja erilaisia elutoimisaineita, kuten CHCl_3 -MeOH-väkevä NH_4OH (50:30:8 t/t) tai n-BuOH-etikkahappoa - H_2O (60:20:20 t/t).

Yleensä reaktiosaannot ovat 60-85 %, jolloin sitä saannon pienenemistä, joka mahdollisesti tapahtuu kiteyttämisen avulla tapahtuvan puhdistamisen aikana, ei oteta huomioon.

Seuraavat esimerkit, joissa esitetään muutamien keksinnön mukaisten yhdisteiden kemiallisfysikaalisia arvoja, kuvaavat niiden valmistusmenetelmiä.

Esimerkki 1

3-sykloheksenyylikarboksylikarnitiini-hydrokloridin valmistus

(a) 3-sykloheksenikarboksylikloridin valmistus
Sykloheksenikarboksylihappoa (1,2 ml; 0,01 moolia) sekoitettiin oksalylikloridin (0,9 ml; 0,01 moolia) kanssa ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3,5 tuntia.

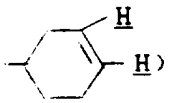
Liuos väkevöitiin sitten tyhjiössä (100 mm Hg; $t = 70^{\circ}\text{C}$).
Täten saatua raakatuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

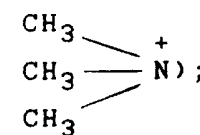
(b) 3-sykloheksenikarboksylikloridin reaktio karnitiini-hydrokloridin kanssa

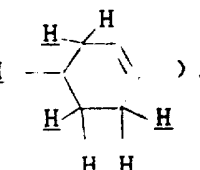
Karnitiini-hydrokloridia (1 g; 0,05 moolia) liuotettiin tri-fluorietikkahappoon (2 ml). Saatuun liuokseen lisättiin hitaasti samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa aikaisemmasta vaiheesta saatu kloridi (0,01 moolia). Saatua reaktioseosta sekoitettiin 15 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin sitten etyy-lieetteriä ja saatiin sakka, joka pestiin kahdesti peräkkäin etyyllieetterillä happokloridiylimäärän poistamiseksi.

Sakka suodatettiin ja kuivattiin tyhjiössä. Saanto 90 %.

T.L.C. Elutoimisaine:	CHCl_3	60
	MetOH	40
	H_2O	15
	Isopr OH	10
	CH_3COOH	15

NMR (D_2O) δ 5,76 (3H, m, CH_2 , );

3,9 (2H, d, N^+-CH_2-); 3,27 (9H, s, );

2,86 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{COO}-$); 2,00 (7H, m, ).

Esimerkki 2

3-karbometoksipropionyyli-karnitiini-hydrokloridin valmistus

Liuokseen, jossa oli karnitiini-hydrokloridia (4 g; 20 mmoolia) trifluorietikkahapossa lisättiin 3-karbometoksipropionyylikloridia (3,0 ml; 24 mmoolia) ja saatua reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa 45 C yli yön. Seos jäähdytettiin sitten ja lisättiin etyylietteriä. Muodostunut kiinteä aine kiteytettiin isopropanolista.

Sp. 160-161 C.

T.L.C.: $\text{CH-Cl}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{-COONa}$

40/40/20 m.u.

NMR: D_2O = 2,75 (4H s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)
 2,80 (2H d, $\text{CH}_2\text{-COOH}$)
 3,25 (9H s, $(\text{CH}_3)_3$)
 3,70 (3H s, COOCH_3)
 3,80 (2H d, N-CH_2)
 5,65 (m, $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$)

Esimerkki 3

4-karbometoksiibutyryyli-karnitiini-hydrokloridin valmistus

Liuokseen, jossa oli karnitiini-hydrokloridia (2,0 g; 10 mmoolia) TFA:ssa (5 ml), lisättiin 4-karbometoksi-butyryylikloridia (1,65 ml; 12 mmoolia) ja saatua reaktioseosta pidettiin huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen 24 tuntia. Tähän

seokseen lisättiin vedetöntä etyylietteriä. Muodostui kiinteätä ainetta, joka erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin kuumassa isopropanolista.

Sp. 130-132 °C.

NMR D₂O δ 5,6 (1H, m, -CH-); 3,7 (5H, m, $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{OCO} \end{array} \text{N-CH}_2$,

-OCH₃); 3,2 (9H, s, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$); 2,8 (2H, d, -CH₂COOH);

2,4 (4H, m, OCOCH₂CH₂CH₂-COO-); 1,9 (2H, m, -OCO-CH₂-CH₂-CH₂-COO).

Esimerkki 4

Metoksisasetyyli-karnitiini-hydrokloridin valmistus

Seosta, jossa oli metoksietikkahappoa (3 ml; 0,04 moolia) ja metoksisasetyylikloridia (3 ml; 0,03 moolia), pidettiin lämpötilassa 30 °C 2 tuntia samalla sekoittaen. Tähän seokseen lisättiin karnitiini-hydrokloridia (4 g; 0,02 moolia), joka oli ennakolta kuivattu. Saatu seos lämmitettiin lämpötilaan 40 °C ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa samalla sekoittaen 7 vuorokautta. Seos liuotettiin sitten asetonitriiliin ja reagoimaton karnitiinikloridi erotettiin suodattamalla. Kun oli lisätty tert-butyylimetyylieetteriä, saostui öljymäinen tuote. Tätä öljyä käsiteltiin neljästi asetonitriili/tert-butyylimetyylieetterillä. Lopuksi erottunut öljy lyofilisoitiin. Tällöin saatiin 4 g metoksisasetyyli-karnitiini-hydrokloridia. Saanto 75 %.

NMR D₂O δ 5,68 (1H, m, -CH-); 4,21 (2H, s, -COCH₂O-);

3,85 (2H, d, $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{OCO} \end{array} \text{N-CH}_2$); 3,45 (3H, s, -OCH₃);

3,23 (9H, s, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$); 2,85 (2H, d, -CH₂COOH).

Esimerkki 5Etoksiasetyyli-karnitiini-hydrokloridin valmistus

(a) Etoksiasetyylikloridin valmistus

Tionyylikloridia (1,1 ml; 0,0125 moolia) lisättiin etoksietikkahappoon (1,3 ml; 0,012 moolia). Saatua seosta pidettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos pestiin kolmasti kloroformin ja vedettömän etyylietterin seoksella ja väkevöitiin tämän jälkeen tyhjössä (80 mm Hg) lämpötilassa 30 °C. Saatiin 1,15 g etoksiasetyylikloridia.

(b) Etoksiasetyyli-karnitiini-hydrokloridin valmistus

Seosta, jossa oli etoksietikkahappoa (5 ml; 0,07 moolia) ja etoksiasetyylikloridia (1,8 ml; 0,015 moolia), joka oli valmistettu vaiheessa (a) kuvatulla tavalla, sekoitettiin 2 tuntia lämpötilassa 80 °C. Tähän seokseen lisättiin karnitiini-hydrokloridia (2 g; 0,01 moolia), joka oli kuivattu ennakolta. Saatua seosta pidettiin ensin lämpötilassa 80 °C siksi, kunnes karnitiinin täydellinen liukeneminen tapahtui, ja tämän jälkeen lämpötilassa 40 °C 8 vuorokautta. Tämän jälkeen lisättiin vielä etoksiasetyylikloridia (0,9 ml; 0,007 moolia) ja saatua seosta pidettiin lämpötilassa 40 °C 7 vuorokautta. Kun seokseen oli lisätty tert-butyylimetyylietteriä, saostui öljyä. Tätä öljymäistä jäännöstä käsiteltiin neljästi asetonitriili/tert-butyylimetyylietterillä siksi, kunnes ylimääräinen etoksietikkahappo oli täysin poistunut. Tällöin saatiin 1,5 g otsikossa mainittua yhdistettä. Saanto 75 %.

NMR D₂O δ 5,96 (1H, m, -CH-); 4,23 (2H, s, -COCH₂-O);

OCO

3,78-3,50 (4H, m, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \end{array}$; -OCH₂CH₃); 3,23 (9H, s,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ -); 2,85 (2H, d, -CH₂COOH); 1,2 (3H, t, -OCH₂CH₃).

Esimerkki 63-hydroksipropionyylikarnitiini-hydrokloridin valmistus

(a) 3-bentsyylioksipropionihapon valmistus

Seokseen, jossa oli 3-bromi-propionihappoa (30,6 g; 0,2 moolia) 200 cm³ bentsyylialkoholia, lisättiin 0,4 moolia natriumbentsylaattia. Saatua seosta pidettiin lämpötilassa 100 °C kolme vuorokautta samalla sekoittaen. Tähän seokseen lisättiin etyylietteriä, saostunut raakatuote erotettiin suodattamalla ja liuotettiin veteen, minkä jälkeen sitä hapotettiin etyylietterissä. Eetterifaasi haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 0,10 moolia 3-bentsyylioksipropionihappoa, jota käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa.

(b) 3-bentsyylioksipropionyylikloridin valmistus

3-bentsyylioksipropionihappoon (18 g; 0,1 moolia) lisättiin dikloorimetyylimetyylietteriä (9 cm³; 0,1 moolia). Seosta pidettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Seos haihdutettiin tyhjiössä ja näin saatua raakatuotetta käytettiin sellaisenaan seuraavassa reaktiovaiheessa.

(c) 3-bentsyylioksipropionyylikarnitiini-hydrokloridin valmistus

Trifluorietikkahappoon liuotettuun karnitiini-hydrokloridiin (3,95 g; 0,02 moolia) lisättiin 0,1 moolia vaiheessa (b) saatua kloridia. Seosta pidettiin lämpötilassa 45 °C yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseokseen lisättiin asetonia ja etyylietteriä. Saostunut raakatuote puhdistettiin preparatiivisella kromatografiolla käyttäen eluenttina H₂O/CH₃CN (90/10), jolloin virtausnopeus oli 20 mm/minuutti, paine pylväässä oli 6 baaria ja eluentin paine oli 5 baaria.

(d) 3-hydroksipropionyylikarnitiini-hydrokloridin valmistus

Liuokseen, jossa oli 3-bentsyylioksipropionyylikarnitiinia (0,004 moolia) 15 cm³ :ssä absoluuttista etanolia, lisättiin katalyyttinä Pd/C (10 %). Saatua seosta hydrattiin paineen

alaisena (2,7 baaria) huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 1 g hydraustuotetta. Saanto 80 %.

NMR D_2O δ 5,6 (1H, m, $-\overset{\text{OCO}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$); 3,8 (4H, m, $\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2-$; CH_2OH);
3,2 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3 \overset{+}{\text{N}}-$); 2,8 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{COOH}$; OCOCH_2-).

Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden akuuttinen myrkyllisyys tutkittiin hiirissä käyttäen Weil'in menetelmää (Weil C.S., Biometr. J. 8, 249, 1952). Taulukossa 1 esitetyt LD_{50} -arvot osoittavat, että nämä yhdisteet ovat hyvin siedettävissä.

Kardiokineettinen vaikutus tutkittiin käyttäen kaniinin sydämiä, jotka oli eristetty Langendorff'in menetelmällä. Kaniinin sydämiä, jotka oli erotettu tällä menetelmällä, perfusoi-^ottiin käyttäen hapetettua Ringer-liuosta lämpötilassa 38,2 C. Isometriset supistumiset, elektrokardiogrammi ja sepelvaltimovirtaus tutkittiin käyttäen "Battaglia-Rangoni"-polygrafiaa. Poistamalla happi perfuusionesteestä aikaansaatiin aineenvaihduntavaurio sydänlihaksessa, mikä aiheutti aina 80 %:n suuruisen sydämen supistusvoiman pienenemisen.

Näissä pitkäaikaisissa hapenpuuteolosuhteissa hidastuu sydänlihaksen aerobinen glykolyysi, josta on seurauksena happamien aineenvaihduntatuotteiden muodostuminen sekä palorypälehapon muodostumisen johdosta että sen muuttumisen johdosta maitohappoksi, joita ei voida käyttää hyväksi johtuen pyridiinient-syymien, kuten LDH:n (laktodehydrogenaasi), puuttumisesta. Tällä on vastavaikutus anaerobiseen glykolyysiin, mikä vaikuttaa yhä suurenevaan entsyymimäärään, jota seuraa jatkuvas-
ti kasvava ja kriittinen sydänlihaksen väsyminen. Täten esiintyy sydänlihaksen rasitustasojen kokonainen sarja, joka voidaan todeta tutkittujen parametrien perusteella, nimittäin

supistumisvoiman, sepelvaltimovirtauksen, sydämen lyöntinopeuden ja sydänlihaksen rytmin perusteella. Heti supistumisvoiman pienennyttyä 80 %, hapetettiin perfuusioneste vielä kerran joko lisäämättä muita yhdisteitä (vertailu) tai lisäämällä tutkittavia yhdisteitä.

Seuraavassa taulukossa II on esitetty sydämen supistumisvoiman prosenttiarvot, mikä osoittaa positiivista inotrooppista vaikutusta laskettuna 10 minuutin kuluttua anoksisen jakson (sydänlihaksen palautuminen) päättymisestä.

Yhdisteiden antiarytmistä vaikutusta tutkittiin myös hiirissä käyttäen P.W. Nwangwu:n ja T. Holcslow:in menetelmää [P.W. Nwangwu, T.L. Holcslow; Arch.Int. Pharmacodyn. 229, 219 (1977)]. Käytettäessä akonitiinia (5 γ /ml arytmin aikaansaava aineena, merkittiin eläinten sydänlihaksen rytmin muutokset muistiin ja loppupisteenä käytettiin arytmin alkamisaikankohtaa ja/tai kammion pikasykintäajankohtaa. Tulokset on esitetty taulukossa III.

Yhdisteiden vaikutus lipoproteiinikuvion modifiointiin sekä plasmakolesterolin ja triglyseridien määrään, jotka muuttuivat nautittaessa oraalisesti oliiviöljyä, tutkittiin normaalisti ravituissa rotissa, joille oli annettu oraalisesti oliiviöljyä 15 ml/kg 1 tunti ennen yhdisteen oraalista annostelua ja käytettäessä yhdisteitä eri väkevyyksissä.

Tärkein vaikutus kahden tunnin kuluttua oliiviöljyn annostelusta, joka aikaansai triglyseridien ja kolesterolin määrän lisääntymisen sekä α -lipoproteiinien määrän pienenemisen ja β - ja pre- β -fraktioiden lisääntymisen, voitiin todeta selvästi eräitä yhdisteitä käytettäessä, kuten taulukosta IV ilmenee, jotka yhdisteet kykenevät saattamaan mainitut parametrit normaaleiksi ja selvästi saavuttivat tilastollisen todennäköisyyden rajat.

Taulukko I

⁻¹
LD₅₀ mg/kg i.p. hiirissä käytettäessä eräitä yleisen
kaavan (I) mukaisia asyylijohdannaisia. Weil-menetelmä
(N = 5, K = 4)

Yhdisteet	LD ₅₀	Tilastolliset äärirajat
2-syklopenteeni ACAR	1200	(850-1550)
3-karbometoksispropionyyli CAR	985	(709-1260)
Etoksi ACAR	2120	(1820-2420)
Metoksi ACAR	1980	(1630-2330)

Taulukko II

Karnitiinin muutamien asyylijohdannaisten vaikutus, joilla
on yleinen kaava (I), kaniinin sydämen supistusvoimaan
"in vitro"

Yhdisteet	Väkevyys	Supistusvoima keskiarvo ± ESM	P
Krebs. (vertailu)	-6	26,93±5,31	
2-syklopentenyyli ACAR	10 M	59,83±3,26	≤0,01
3-karbometoksispropionyyli	-6		
CAR	10 M	70,35±5,23	≤0,001
Etoksi ACAR	10 M	78,15±3,12	≤0,001
Metoksi ACAR	10 M	81,25±4,08	≤0,001

Taulukko III

Karnitiinin määrättyjen asyylijohdannaisten vaikutus, joilla on yleinen kaava (I), arytmiaan, joka on aikaansaatu akonitiinin avulla hiirissä. Latenttisuusajan lisääntymis-% sydänlihaksen arytmiian ja takykardian alkamiseen vertailuryhmään verrattuna.

Yhdisteet	Väkevyydet		Latenttisuus aika kun	
	mg	kg	kysymyksessä on	
	i.v.		arytmia	takykardia
2-syklopentenyyli ACAR	100		40	20
3-karbometoksi propionyyli CAR	25		65	39
Etoksi ACAR	20		60	55
Metoksi ACAR	25		65	50
Kinidiini	8,9		50	41,7

Taulukko IV

Muutamien yleisen kaavan (I) mukaisten asyyli-karnitiinijohdannaisten vaikutus plasman kolesteroliin (Chol.), triglyserideihin (TG) ja α -, β - ja pre- β -lipoproteiineihin rotissa, joita on käsitelty oliiviöljyllä 15 ml kg⁻¹ oraalisesti 1 tunti ennen yhdisteen annostelua.

Yhdisteet	mg kg ⁻¹		öljy ml		TG	Chol.
	mg	kg	kg	ml	mg/100 ml	mg/100 ml
Ei mitään	-	-	-	-	75,12 $\pm$ 6,15▲	65,15 $\pm$ 6,18▲
Vertailu	-	-	15	15	215,36 $\pm$ 20,18	96,18 $\pm$ 4,16
3-karbometoksi- propionyyli CAR	350		15	15	88,15 $\pm$ 15,36▲	69,25 $\pm$ 3,26▲
Etoksi ACAR	250		15	15	78,25 $\pm$ 10,12▲	70,26 $\pm$ 6,48▲
Metoksi ACAR	300		15	15	85,14 $\pm$ 13,26▲	72,12 $\pm$ 6,87▲

Taulukko IV (jatkuu)

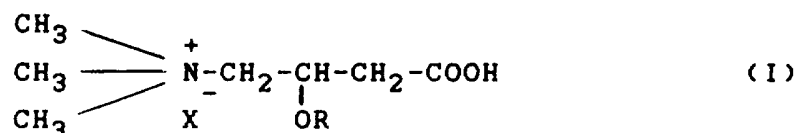
Yhdisteet	mg kg ⁻¹	öljy ml kg ⁻¹	Lipoproteiinit (%)		
			α	β	pre- β
Ei mitään	-	-	36,15 $\pm$ 2,12	10,15 $\pm$ 1,23	49,22 $\pm$ 2,17 Δ
Vertailu	-	15	23,28 $\pm$ 2,19	16,12 $\pm$ 1,48	56,45 $\pm$ 2,36
3-karbometoksisipionyyli CAR	350	15	34,17 $\pm$ 3,23	11,18 $\pm$ 1,15	50,03 $\pm$ 2,09 Δ
Etoksi ACAR	250	15	37,15 $\pm$ 2,17	10,28 $\pm$ 1,52	42,15 $\pm$ 2,27 $\blacktriangle$
Metoksi ACAR	300	15	36,39 $\pm$ 3,12	12,32 $\pm$ 1,65	45,83 $\pm$ 3,46 $\blacktriangle$

Käytetty "t" koe tarkoittaa eroa vertailuun nähden

Δ ja $\blacktriangle$ tarkoittavat vastaavasti $P \leq 0,01$ ja $0,001$. N = 6.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä karnitiinin uusien terapeuttisesti aktiivisten asyylijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa X^- on halogeeni- tai sulfaattianioni, ja R on joidenkin seuraavien happojen radikaali:

(a) 3-sykloheksenyylikarboksyylihappo tai 2-syklopentenyylietikkahappo,

(b) metoksetikkahappo tai etoksetikkahappo,

(c) 3-karbometoksiopionihappo tai 4-karbometoksiivihappo tai

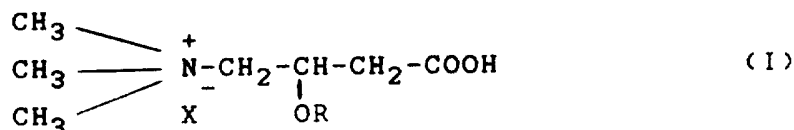
(d) 3-hydroksiopionihappo,

tunnettu siitä, että jonkin edellä mainitun hapon (a)-(d) funktionaalinen johdannainen, erityisesti kloridi, saatetaan reagoimaan karnitiinin happoadditiosuolan, erityisesti hydrokloridin, kanssa orgaanisen hapon läsnäollessa lämpötilassa, joka on välillä 0-80 °C ja erityisesti huoneenlämpötilan ja 80 °C:n välillä, mahdollisesti lisäämällä pieni määrä kloorattua liuotinta, edullisesti kloroformia tai vedetöntä metyleenikloridia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaninen happo on trifluorietikkahappo tai käytetty happokloridia vastaava happo (a)-(d).

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt aktiva acylderivat av karnitin med den allmänna formeln



vari X är en halogen- eller sulfatanjon, och R är radikalen av någon av följande syror:

- (a) 3-cyklohexenylkarboxylosyra eller 2-cyklopentenylättiksyra,
- (b) metoxiättiksyra eller etoxiättiksyra,
- (c) 3-karbometoxipropionsyra eller 4-karbometoxismörsyra, eller
- (d) 3-hydroxipropionsyra,

kännetecknat av att ett funktionellt derivat, speciellt kloriden av någon av ovannämnda syror (a)-(d) omsättes med ett syraadditionssalt, speciellt hydrokloriden av karnitin i närvaro av en organisk syra vid en temperatur mellan 0-80 °C och speciellt mellan rumtemperatur och 80 °C, möjligen under tillsats av en mindre mängd av ett klorerat lösningsmedel, företrädesvis kloroform eller vattenfri metylenklorid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att den organiska syran är trifluorättiksyra eller en syra (a)-(d) motsvarande den använda syrakloriden.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 1891/68 (C 07 C 101/30).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 919 543 (C 07 C 101/30). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 008 578 (C 07 C 101/20), 2 028 826 (C 07 G 13/00).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Chemical Abstracts vol. 80 (1974), 23144r.