

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760755 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760755

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.03.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 22.03.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.09.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

24.03.1975 DE 2512886

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Wülfing, Johann A., Stresemannallee 6 Neuss, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gredner, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Geisel, Berthold, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Brenner, Günter, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Teofyllinyylietikkahappoesterit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Teofyllinylättiksyraestrar och förfarande för framställning därav

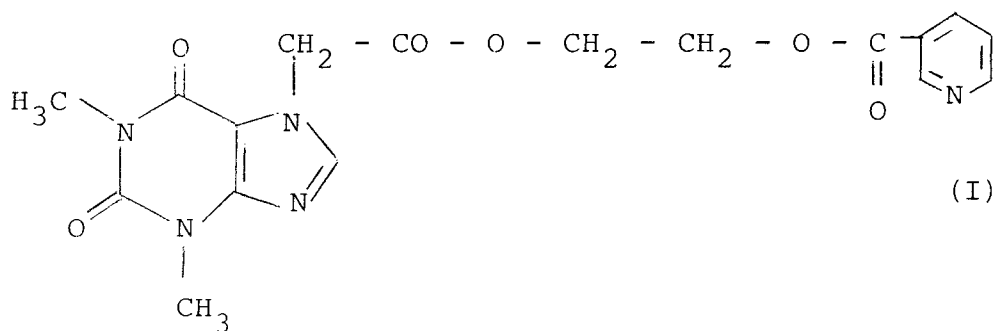
JOHANN A. WÜLFING, Stresemannallee 6, 404 Neuss, Saksan
liittotasavalta

HVV. NÄHT.

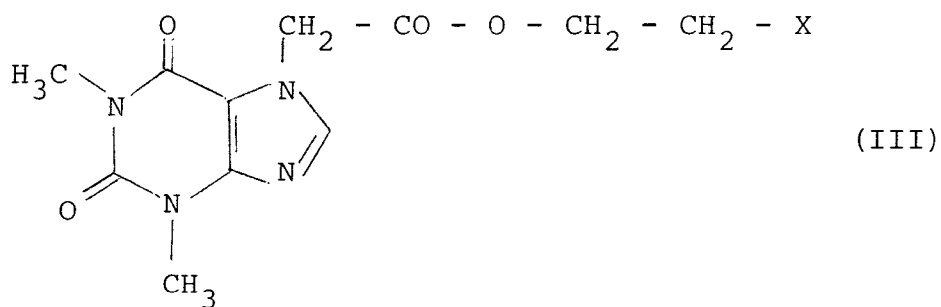
Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen 1-(teofyllinyyli-7-
metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinoyylioksi)etaanin valmista-
miseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt
aktiv 1-(teofyllinyl-7-metylenkarbonyloxi)-2-(nikotinoyloxi)
etan

Tämä keksintö koskee menetelmää seerumin rasvapitoisuutta alen-
tavan 1-(teofyllinyyli-7-metyleenikarboyylioksi)-2-(nikotinoyyli-
oksi)etaanin valmistamiseksi.

Tämän keksinnön tarkoituksena on näin ollen aikaansaada yh-
disteitä, joilla on kaava (I):



ja keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että
yhdiste, jolla on kaava (III):



jossa X on hydroksyyli-ryhmä tai helposti korvattava ryhmä, saatetaan reagoimaan nikotiinihapon tai sen asyloivan johdannaisen kanssa.

Nikotiinihappo reagoitetaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on hydroksyyli-ryhmä, vettä poistavan aineen kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Sopivia nikotiinihapon johdannaisia ovat happohalidi, esim. happokloridi tai happoanhydridi tai seka-anhydridi.

Kaavan (III) yhdisteen, jossa X on korvattava ryhmä kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi tai aktivoitu esteri kuten metaanisulfonyyli- tai tolueenisulfonyyli-esteri, reagoittamiseen soveltuva nikotiinihapon johdannainen on suola kuten alkali-metalli- tai sentapainen suola, esim. natriumsuola.

Yllä olevat reaktiot voidaan suorittaa esterien valmistukseen tavanomaisesti käytetyissä olosuhteissa.

Tällaisiin reaktioihin sopivia liuottimia ovat inertit orgaaniset liuottimet kuten dimetyyli-formamidi, bentseeni, pyridiini tai sentapainen.

On myös mahdollista valmistaa farmaseuttinen seos, joka sisältää kaavan (I) yhdisteen yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa haitallisia veden runsasrasvaisuustiloja ihmisissä, jolloin yhdisteitä annetaan tavallisesti suun kautta

joskin ruoansulatuskanavan ulkopuolisia antotapoja myös voidaan käyttää.

Nikotiinihappoa käytetään tunnetusti tällaisten tilojen hoitoon. FR-patenttijulkaisusta 2 202 686 tunnetaan 3-nikotinooolijohdannaisia. Nämä 3-nikotinooolimonoesterit eroavat selvästi nikotiinihappodiestereistä, jotka ovat hakemuksen kohteena.

Lääkkeitä annettaessa kohdattava tavallinen ongelma on, että niillä toisinaan on odotettua pienempi tehokkuus halutun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamisessa johtuen nk. "rebound"-vaikutuksesta. "Rebound"-vaikutus on kehon vastareaktio, jonka lääkeaineen aiheuttamalle ruumiintoiminnan estymiselle. Täten esim. seerumin liikaravaisuustiloissa seerumin lipidipitoisuus voi hoitojakson jälkeen olla korkeammalla tasolla kuin ennen lääkkeen antoa. On havaittu, että tätä ongelmaa voidaan vähentää tiettyjen happamien lääkkeiden kohdalla, jos ne annetaan tiettyjen esterien muodossa. Määrättyjen tällaisten esterien käyttö voi lisäksi pidentää tehollista ajanjaksoa antamisen jälkeen. Mainitut tekniikan tason yhdisteet eivät poista tätä "rebound"-vaikutusta.

Tyypillisiä kaavan (I) mukaisen yhdisteen suun kautta annettavia muotoja ovat tabletit, pillerit, kapselit, pienet pussit (sachets), rakeet, jauheet, purukumi, suspensiot, emulsiot ja liuokset, erityisen edullisia suun kautta annettavia muotoja ovat tabletit ja kapselit. Soveliaissa tapauksissa nämä voivat sisältää tavanomaisia laimennusaineita, sideaineita, dispergointiaineita, pinta-aktiivisia aineita, voiteluaineita, päällystysaineita, makuaineita, väriaineita, liuottimia, sakeutusaineita, suspendointiaineita, makeutusaineita tai jotakin muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää lisäainetta, esim. gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, talkkia, magnesiumstearaattia, hydrattuja öljyjä, polyglykoleja ja siirappeja. Tabletteja tai kapseleita ja sentapaisia käytettäessä edustavat nämä etukäteen mitattuja annosyksiköjä, mutta rakeiden, jauheiden, suspensioiden ja sentapaisten ollessa kysymyksessä

voivat ne olla etukäteen mitattujen annosyksikköjen muodossa tai useita annoksia käsittävässä säiliöissä, joista sopiva annosyksikkö on poistettavissa.

Ruiskutettavat seokset voivat olla vesipitoisia tai ei-vesipitoisia liuoksia, suspensioita tai emulsioita farmaseuttisesti hyväksyttävässä nesteessä.

Seoksen suositut annostusmuodot ovat tavanomaisia tabletteja tai kapseleita, jotka sisältävät ennakolta mitatun annoksen suun kautta antamista varten. Tällaiset annostelumudot sisältävät tavallisesti 10-500 mg kaavan (I) yhdistettä edullisesti 25-300 mg. Näitä annostelumudot otetaan tavallisesti 1-6 kertaa päivittäin. Suurin päiväannos 70 kg painavalle aikuiselle ei tavallisesti ylitä 1500 mg ja yleensä suositellaan korkeintaan 1000 mg:n päiväannosta. Tavallisesti päiväannos 70 kg:n painoiselle aikuiselle on ainakin 25 mg ja useimmiten vähintään 50 mg.

Keksinnön mukaisia seoksia voidaan valmistaa tavanomaisilla sekoitus-, laimennus-, tabletointi- ja sentapaisilla menetelmillä.

Farmaseuttiset kokeet

Keksinnön mukaisen yhdisteen edullisia farmaseuttisia ja biokemiallisia ominaisuuksia tutkittiin käyttämällä 1-(teofylliinyyli-7-metyleenikarboylioksi)-2-(nikotinoyylioksi)etania. Yhdistettä tutkittiin eläinkokeiden avulla, joita suoritettiin rotilla. Määritettiin niiden vaikutus eläinten rasva-metabolismiparametreihin; vapaisiin rasvahappoihin, triglyserideihin ja seerumin kolesteroliin. Kokeissa tutkittiin sekä annoksen että ajan suhteen oleva vaikutus.

Oheisista taulukoista I-III voidaan nähdä, että vapaitten rasvahappojen pitoisuus on selvästi alentunut jopa vain 50 mg/kg annoksilla. Seerumin triglyseridit ja seerumin kolesteroli ovat myös selvästi alentuneet (300 mg/kg), ks. taulukot IV ja V, mutta seerumin kolesteroli tosin vain ly-

hytaikaisessa vaikutuksessa (1 tunti), ks. taulukko VI.

Mielenkiintoisimmat tulokset saatiin ajasta riippuvassa vaikutuksessa verrattaessa ekvimolaarisia määriä keksinnön mukaista ainetta ja nikotiinihappoa, ks. taulukot VII ja VIII. Tässä yhteydessä huomattiin, että nikotiinihapon tunnettua "rebound"-vaikutusta ei esiintynyt ekvimolaarisella määrällä keksinnön mukaista yhdistettä 8 tunnin tarkkailuaikana. Toisaalta vapaan hapon antamisen jälkeen tapahtuu tasaista vapaitten rasvahappojen nousua jo toisesta tunnista alkaen annostuksen jälkeen. Edelleen voidaan huomata, että keksinnön mukaista yhdistettä annettaessa tapahtuu vapaitten rasvahappojen arvoissa huomattavaa alenemista alkuperäisten arvojen alapuolelle neljännen ja viidennen tunnin välillä. Koska seerumin triglyseridit ovat suuresti riippuvaisia plasman vapaitten rasvahappojen pitoisuudesta, oletetaan, että pitemmän aikavälin kuluessa myös triglyseridien arvot alentuvat.

TAULUKKO I

Urosrotta, paasto 24 tuntia, eetterinarkoosi, sydämen punktio,
1-(teofyllinyyli-7-metyleenikarboyylioksi)-2-(nikotinoyyli-
oksi)etaani, 50 mg/kg p.o.

Vapaat rasvahapot			
eläin n:o	paino/g	uval (ugramma- ekvivalentti) /ml	
1	190	0,89	
2	200	0,80	
3	225	0,96	
4	185	0,90	<u>Kontrolli</u>
5	205	1,02	(puhdistettu polyety-
$\bar{n}_5$	<u>201</u>	<u>0,91</u>	leenioksidi; mole- kyylipaino = n. 400)
1	205	0,69	
2	220	0,84	
3	210	0,56	1-(teofyllinyyli-7-
4	200	0,48	metyleenikarboyyli-
5	185	0,59	oksi)-2-(nikotino-
6	180	0,87	yylioksi)etaani
7	160	1,06	50 mg/kg p.o.
8	195	0,41	
9	155	0,53	1 tunti ennen kuolemaa
10	200	0,62	
$\bar{n}_{10}$	<u>191</u>	<u>0,67</u>	<u>p < 0,01</u>

TAULUKKO II

Olosuhteet kuten TAULUKKO I

Vapaat rasvahapot

eläin n:o	paino/g	/uval/ml	
1	190	1,06	
2	180	1,18	<u>Kontrolli</u>
3	175	1,05	(puhdistettu polyety-
4	155	1,23	leenioksidi; mole-
			kyylipaino = n. 400)
$\bar{n}_4$	<u>175</u>	<u>1,13</u>	
1	210	0,51	
2	160	0,64	
3	210	0,59	1-(teofyllinyyli-7-
4	180	0,51	metyleeni-karboyli-
5	170	0,62	oksi)-2-(nikotino-
6	190	0,53	yylioksi)etaani
7	180	0,46	100 mg/kg p.o.
8	210	0,46	
9	185	0,89	1 tunti ennen kuolemaa
$\bar{n}_9$	<u>188</u>	<u>0,58</u>	<u>p < 0,001</u>

TAULUKKO III

Olosuhteet kuten TAULUKKO I

Vapaat rasvahapot

eläin n:o	paino/kg	uval/ml	
1	230	0,85	
2	235	1,00	<u>Kontrolli</u>
3	220	0,89	(puhdistettu polyety-
4	220	0,95	leenioksidi; mole-
5	210	0,81	kyylipaino = n. 400)
$\bar{n}_5$	<u>223</u>	<u>0,90</u>	
1	225	0,46	
2	200	0,53	
3	230	0,47	1-(teofyllinyyli-7-
4	230	0,51	metyleeni-karboyyli-
5	210	0,47	oksi)-2-(nikotino-
6	230	0,47	yylioksi)etaani
7	220	0,56	200 mg/kg p.o.
8	235	0,40	
9	210	0,64	1 tunti ennen kuolemaa
10	235	0,44	
$\bar{n}_{10}$	<u>223</u>	<u>0,50</u>	<u>p < 0,001</u>

TAULUKKO IV

(Menetelmä: Boehringerin koevälinesarja)

Urosrotta, paasto 17 tuntia, eetterinarkoosi, sydämen punktio,
 1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinyyli-
 oksi)etaani, 300 mg/kg p.o.

Seerumin triglyseridit

eläin n:o	paino/g	mg %	
1	260	84,5	
2	230	57,3	
3	260	78,8	
4	260	83,1	<u>Kontrolli</u>
5	270	67,3	(puhdistettu polyety-
6	160	38,7	leenioksidi; mole-
7	240	106,0	kyylipaino = n. 400)
8	220	68,7	
9	280	90,2	
10	240	71,6	
$\bar{n}_{10}$	<u>242</u>	<u>74,6</u>	
1	250	40,1	
2	240	55,8	1-(teofyllinyyli-7-
3	260	55,8	metyleeni-karboyyli-
4	240	48,7	oksi)-2-(nikotino-
5	230	50,1	yylioksi)etaani
6	200	85,9	300 mg/kg p.o.
7	230	54,4	
8	230	70,2	1 tunti ennen kuolemaa
9	240	30,1	
10	240	48,7	
$\bar{n}_{10}$	<u>236</u>	<u>54,0</u>	<u>p < 0,05</u>

TAULUKKO V

Seerumin kolesterolin määrittäminen

(Entsyyattinen värikoe)

Olosuhteet kuten TAULUKKO IV

Kolesteroli			
eläin n:o	paino/g	mg %	
1	175	65,55	
2	185	62,93	
3	190	52,44	<u>Kontrolli</u>
4	175	64,24	(puhdistettu polyety-
5	180	49,82	leenioksidi; mole-
6	170	65,55	kyylipaino = n. 400,
7	185	77,35	1 tunti ennen kuolemaa)
8	160	72,11	
9	165	66,86	
10	155	76,04	
$\bar{n}_{10}$	<u>164</u>	<u>65,29</u>	
1	175	38,02	
2	160	43,26	
3	160	47,20	1-(teofyllinyyli-7-
4	175	52,44	metyleeni-karboyyli-
5	130	41,95	oksi)-2-(nikotino-
6	140	39,33	yylioksi)etaani
7	190	41,95	300 mg/kg p.o.
8	175	45,89	
9	175	56,37	1 tunti ennen kuolemaa
10	180	61,62	
$\bar{n}_{10}$	<u>166</u>	<u>46,80</u>	<u>p < 0,001</u>

TAULUKKO VI

Seerumin kolesterolin määrittäminen

Urosrotta, paasto 5 tuntia, eetterinarkoosi, sydämen punktio,
1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinoyyli-
oksi)etaani, 300 mg/kg p.o.

Kolesteroli			
eläin n:o	paino/g	mg %	
1	245	68,22	
2	230	58,88	
3	240	63,55	
4	225	55,14	<u>Kontrolli</u>
5	205	69,16	3 tuntia ennen kuolemaa
6	220	56,07	
7	220	72,90	(metyyliselluloosa)
8	240	71,03	
9	230	61,68	
10	210	69,16	
$\bar{n}_{10}$	227	<u>64,58</u>	
1	235	48,58	
2	220	60,74	
3	200	67,28	1-(teofyllinyyli-7-
4	230	64,48	metyleeni-karboyyli-
5	205	63,54	oksi)-2-(nikotino-
6	240	63,54	yylioksi)etaani
7	230	57,00	300 mg/kg p.o.
8	210	53,26	
9	190	60,74	3 tuntia ennen kuolemaa
10	190	53,26	
$\bar{n}_{10}$	215	<u>59,24</u>	<u>p > 0,05</u>

TAULUKKO VII

Urosrotta, paasto 24 tuntia, eetterinarkoosi, sydämen punktio, nikotiinihappo 95,4 mg/kg 1, 2, 3 ja 5 tuntia ennen kuolemaa (95,4 mg/kg nikotiinihappoa = ekvimolaarinen 300 mg/kg 1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinoyylioksi)etaanin) kanssa

Vapaat rasvahapot

eläin n:o	paino-g	uval/ml	
1	190	1,10	
2	195	1,16	
3	205	0,95	
4	225	1,17	
5	210	1,17	<u>Kontrolli</u>
6	195	0,90	(metyyeliselluloosa)
7	205	1,07	
8	210	1,21	
9	200	1,31	
10	200	1,07	
$\bar{n}_{10}$	<u>204</u>	1,11	
1	250	0,51	
2	245	0,42	
3	260	0,79	Nikotiinihappo
4	225	0,64	
5	255	0,48	95,4 mg/kg p.o.
6	205	0,43	
7	200	0,41	<u>1 tunti ennen kuolemaa</u>
8	175	0,41	
9	220	0,58	
$\bar{n}_9$	<u>204</u>	<u>0,52</u>	<u>p < 0,001</u>

Taulukko VII jatkuu

eläin n:o	paino/g	uval/ml	
1	195	0,58	
2	160	0,64	
3	180	0,41	
4	175	0,75	Nikotiinihappo
5	180	0,44	
6	160	0,52	95,4 mg/kg p.o.
7	165	0,59	
8	170	0,41	<u>2 tuntia ennen kuolemaa</u>
9	185	0,42	
10	190	0,50	
$\bar{n}_{10}$	<u>176</u>	<u>0,50</u>	<u>p < 0,001</u>
1	185	0,48	
2	190	0,69	
3	185	0,67	Nikotiinihappo
4	170	0,54	
5	200	0,66	95,4 mg/kg p.o.
6	185	0,57	
7	190	0,52	<u>3 tuntia ennen kuolemaa</u>
8	215	0,42	
9	205	0,75	
10	210	0,75	
$\bar{n}_{10}$	<u>194</u>	<u>0,61</u>	<u>p < 0,001</u>

taulukko VII jatkuu

eläin n:o	paino/g	uval/ml	
1	165	0,37	
2	165	0,65	
3	190	1,54	
4	205	1,21	Nikotiinihappo
5	190	1,29	
6	195	0,72	95,4 mg/kg p.o.
7	205	0,69	
8	170	1,13	<u>5 tuntia ennen kuolemaa</u>
9	160	1,13	
10	160	1,02	
$\bar{n}_{10}$	<u>181</u>	<u>0,98</u>	<u>p > 0,05</u>

TAULUKKO VIII

Urosrotta, paasto 24 tuntia, eetterinarkoosi, sydämen punktio,
 1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinoyylioksi)
 etaani, 300 mg/kg p.o., 1, 2, 3, 4 tuntia ennen kuolemaa

Vapaat rasvahapot

eläin n:o	paino/g	uval/ml	
1	250	0,78	
2	250	0,85	
3	260	0,81	
4	260	0,91	
5	300	0,93	
6	260	0,94	
7	260	1,10	
8	230	1,03	
9	270	0,96	
10	250	1,06	<u>Kontrolli</u>
11	207	0,83	(metyyeliselluloosa)
12	190	1,16	
13	220	1,10	
14	193	0,85	
15	182	1,24	
16	225	0,90	
17	215	0,83	
18	210	1,06	
19	265	1,27	
20	220	1,20	
$\bar{n}_{20}$	<u>236</u>	<u>0,99</u>	

Taulukko VIII jatkuu

eläin n:o	paino/g	/uval/ml	
1	270	0,53	
2	280	0,48	
3	250	0,50	1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinyylioksi)etaani 300 mg/kg p.o.
4	230	0,44	
5	240	0,67	
6	280	0,62	
7	230	0,57	
8	250	0,86	<u>1 tunti ennen kuolemaa</u>
9	280	0,47	
10	250	0,47	
$\bar{n}_{10}$	<u>256</u>	<u>0,56</u>	<u>p < 0,001</u>
1	240	0,46	
2	230	0,78	
3	250	0,48	
4	250	0,70	1-(teofyllinyyli-7-metyleeni-karboyylioksi)-2-(nikotinyylioksi)etaani 300 mg/kg p.o.
5	240	0,43	
6	220	0,53	
7	250	0,74	
8	240	0,64	
9	280	0,47	<u>2 tuntia ennen kuolemaa</u>
10	260	0,48	
$\bar{n}_{10}$	<u>246</u>	<u>0,57</u>	<u>p < 0,001</u>

Taulukko VIII jatkuu

eläin n:o	paino/g	/uval/ml	
1	192	-	
2	190	0,50	
3	208	0,66	1-(teofyllinyyli-7-
4	188	0,51	metyleeni-karboyyli-
5	220	0,41	oksi)-2-(nikotino-
6	210	0,57	yylioksi)etaani
7	195	0,64	300 mg/kg p.o.
8	200	0,61	<u>3 tuntia ennen kuolemaa</u>
9	195	1,30	
10	215	0,98	
$\bar{n}_{10}$	<u>201</u>	<u>0,69</u>	<u>p < 0,01</u>
1	160	0,47	
2	155	0,48	
3	150	1,01	1-(teofyllinyyli-7-
4	150	0,76	metyleeni-karboyyli-
5	175	0,96	oksi)-2-(nikotino-
6	175	0,42	yylioksi)etaani
7	185	1,24	300 mg/kg p.o.
8	150	0,83	<u>4 tuntia ennen kuolemaa</u>
9	160	0,57	
10	145	0,55	
$\bar{n}_{10}$	<u>161</u>	<u>0,73</u>	<u>p < 0,05</u>

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkin avulla.

Esimerkki

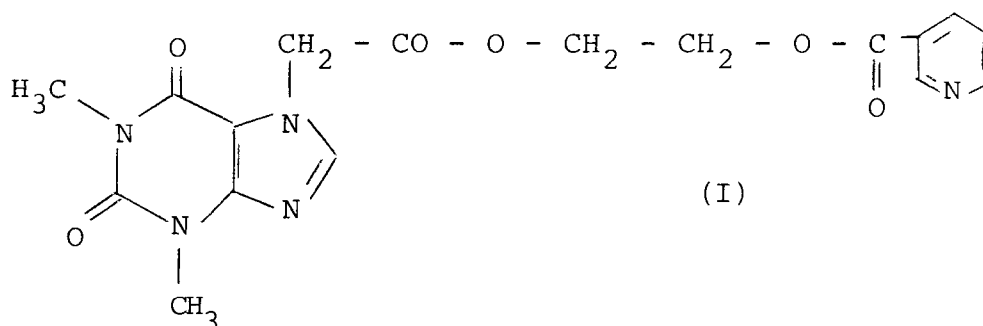
1-(teofyllinyyli-7-metyleenikarboylioksi) - 2-(nikotinoyylioksi)etaani

Teofyllinyyli-7-etikkahappo- β -hydroksyylietyyliesteriä (56,5 g), pyridiiniä (32 ml) ja kloroformia (500 ml) sekoitettiin yhdessä tunnin ajan. Tähän lisättiin nikotinoyyliklooridivetykloridia (42 g) kloroformin (200 ml) ja pyridiinin (32 ml) seoksessa. Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä (500 ml) ja kloroformifaasi erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiteistä ainetta (77,1 g). Näyte tästä aineesta uudelleenkiteytettiin vedestä, jolloin saatiin haluttua yhdistettä (sp. 187°C).

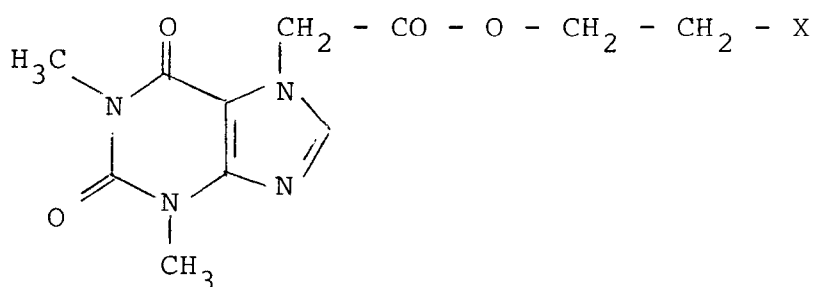
--- Analogista menettelytapaa voidaan käyttää 1-(teofyllinyyli-7-metyleenikarboylioksi)-4-(nikotinoyyli)butaanin valmistamiseksi, sp. 148-150°C. ---

Patenttivaatimus

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen 1-(teofyllinyyli-7-metyleenikarböylyoksi)-2-(nikotinoyylioksi)etaanin, jolla on kaava (I)



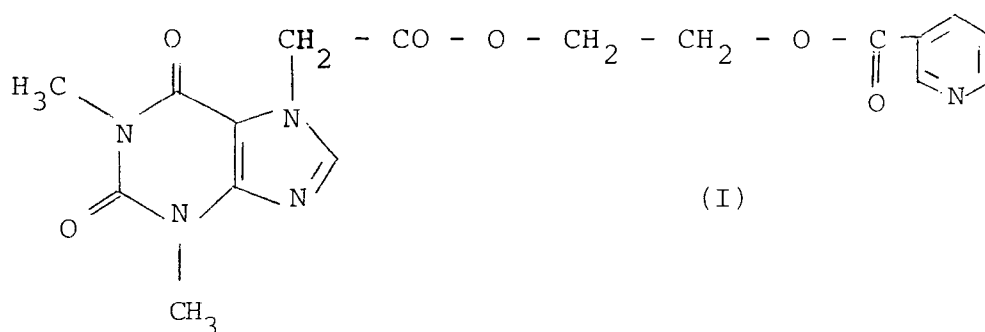
valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



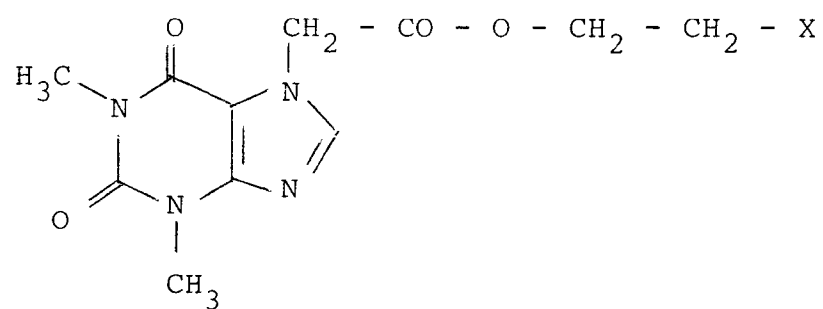
jossa X on hydroksyyli ryhmä tai helposti korvattava ryhmä, saatetaan reagoimaan nikotiinihapon tai sen asyloivan johdannaisen kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiv 1-(teofyllinyl-7-metylenkarböyloxi)-2-(nikotinoyloxi)etan med formeln



k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln



där X är en hydroxylgrupp eller en lätt substituerbar grupp,
omsättes med nikotinsyra eller en acylerande derivat av den-
samma.

HYV. NÄHT.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike (FR) P 2 202 686 (A 61 K 27/00)

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

1982-03-22

Niklas Hestberg

Allekirjoitus