

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 962492 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **962492**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/12
A61K 31/47**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.12.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.06.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.07.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.12.1994** PCT/US1994/014290
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
17.12.1993 US 169342 18.08.1994 US 292672

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •The Procter & Gamble Company, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Cupps, Thomas Lee, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Bogdan, Sophie Eva, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Alpha-2-adrenoseptoriagonisteina käyttökelpoisia 7-(2-imidatsolinyylia mino)kinoliiniyhdisteitä
7-(2-imidazolinylamino)kinoliniföreningar användbara som alpha-2-adreno ceptoragonister**

α -2-adrenoseptoriagonisteina käyttökelpoisia 7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliiniyhdisteitä

Tekninen kenttä

5 Tämän keksinnön kohteena ovat tietyt substituoidut
 7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliiniyhdisteet. Yhdisteiden
 on havaittu olevan α -adrenoseptoriagonisteja ja ne ovat
 hyödyllisiä yhden tai useamman henityselinsairauden, eri-
 10 tyisesti nenän tukkoisuuden; silmäsairauksien, erityisesti
 glaukoman; ja maha-suolisairauksien, erityisesti ripulin
 hoidossa.

Keksinnön tausta

α -adrenergisiä reseptoreita, agonisteja ja antago-
 nisteja koskevia tietoja yleisesti ja koskien yhdisteitä,
 15 joilla on vastaava rakenne kuin tämän keksinnön yhdisteil-
 lä, on kuvattu seuraavissa viitteissä: Timmermans,
 P.B.M.W.M., A.T. Chiu & M.J.M.C. Thoolen, "12.1 α -Adrener-
 gic Receptors", Comprehensive Medicinal Chemistry, osa
 3, Membranes & Receptors, P.G. Sammes & J.B. Taylor,
 20 julk. Pergamon Press (1990), sivut 133 - 185; Timmermans,
 P.B.M.W.M. & P.A. van Zwieten, " α -Adrenoceptor Agonists and
 Antagonists", Drugs of the Future, osa 9, nro 1, (tammi-
 kuu, 1984), sivut 41 - 55; Megens, A.A.H.P., J.E. Leysen,
 F.H.L. Awouters & C.J.E. Niemegeers, "Further Validation
 25 of in vivo and in vitro Pharmacological Procedures for
 Assessing the α_1 and α_2 -Selectivity of Test Compounds: (2)
 α -Adrenoceptor Agonists", European Journal of Pharmacolo-
 gy, osa 129 (1986), sivut 57 - 64; Timmermans, P.B.M.W.M.,
 A. de Jonge, M.J.M.C. Thoolen, B. Wilffert, H. Batink &
 30 P.A. van Zwieten, "Quantitative Relationships between
 α -adrenergic Activity and Binding Affinity of α -Adrenocep-
 tor Agonists and Antagonists", Journal of Medicinal Che-
 mistry, osa 27 (1984), sivut 495 - 503; van Meel, J.C.A.,
 A. de Jonge, P.B.M.W.M. Timmermans & P.A. van Zwieten,
 35 "Selectivity of Some Alpha Adrenoceptor Agonists for Peri-

pheral Alpha-1 and Alpha-2 Adrenoceptors in the Normotensive Rat", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, osa 219, nro 3 (1981), sivut 760 - 767; Chapleo, C.B., J.C. Doxey, P.L. Myers, M. Myers, C.F.C. Smith & M.R. Stillings, "Effect of 1,4-Dioxanyl Substitution on the Adrenergic Activity of Some Standard α -Adrenoceptor Agents", European Journal of Medicinal Chemistry, osa 24 (1989), sivut 619 - 622; Chapleo, C.B., R.C.M. Butler, D.C. England, P.L. Myers, A.G. Roach, C.F.C. Smith, M.R. Stillings & I.F. Tulloch, "Heteroaromatic Analogues of the α_2 -Adrenoreceptor Partial Agonist Clondine", J. Med. Chem. osa 32 (1989), sivut 1627 - 1630; Clare, K.A., M.C. Scrutton & N.T. Thompson, "Effects of α_2 -Adrenoceptor Agonists and of Related Compounds on Aggregation of and on Adenylate Cyclase Activity in Human Platelets", Br. J. Pharmac. osa 82 (1984), sivut 467 - 476; US-patentti nro 3 890 319, myönnetty Danielewicz:lle, Snarey & Thomas 17. kesäkuuta 1975; ja US-patentti nro 5 091 528, myönnetty Gluchowskille 25. helmikuuta 1992. Kuitenkaan monilla yhdisteillä, joilla on vastaava rakenne kuin tämän keksinnön yhdisteillä, ei ole haluttua aktiivisuutta ja spesifisyyttä hoidettaessa hengityselin-, silmä- tai maha-suolisairauksia.

Tämän keksinnön kannalta on erityisen tärkeää, että yhdisteillä, joiden on todettu olevan tehokkaita nenän tukkoisuuden poistamiseksi, on havaittu olevan ei-toivottuja sivuvaikutuksia, kuten että ne aiheuttavat kohonnutta verenpainetta ja unettomuutta, erityisesti annettaessa systeemisesti. On olemassa tarve kehittää uusia lääkkeitä, jotka helpottavat nenän tukkoisuutta aiheuttamatta näitä ei-toivottuja sivuvaikutuksia.

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, joilla on huomattavaa aktiivisuutta nenän tukkoisuuden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä.

Tämän keksinnön lisäkohteena ovat sellaiset yhdisteet, jotka eivät aiheuta alentunutta verenpainetta, uneliaisuutta, kohonnutta verenpainetta, unettomuutta tai muita ei-toivottuja sivuvaikutuksia, erityisesti annettaessa systeemisesti.

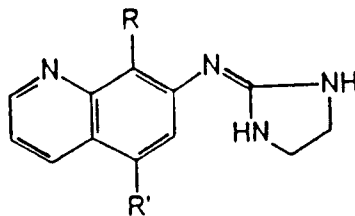
Tämän keksinnön kohteena ovat myös uudet yhdisteet yskän, kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) ja/tai astman hoitamiseksi.

Tämän keksinnön kohteena ovat myös uudet yhdisteet glaukoman ja/tai ripulin hoitamiseksi.

Tämän keksinnön kohteena ovat vielä sellaiset yhdisteet, joilla on hyvää aktiivisuutta annettaessa oraalisesti ja/tai paikallisesti.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön kohteena ovat menetelmät nenän tukkoisuuden hoitamiseksi, jossa menetelmässä annetaan tällaista hoitoa tarvitseville ihmisille tai eläimille turvallinen ja vaikuttava määrä yhdistettä, joilla on seuraava rakenne:



jossa:

(a) R on substituimaton C_1 - C_3 -alkanyyli tai -alkenyli ja

(b) R' on valittu ryhmästä vety; substituimaton C_1 - C_3 -alkanyyli tai -alkenyli; substituimaton C_1 - C_3 -alkyyli tai -alkoksi; hydroksi; tioli; syaani ja halogeeni.

Tämän keksinnön kohteena on myös tällaisten yhdisteiden käyttö hengityselin-, silmä- ja/tai maha-suolisairauksien ennaltaehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tämän

keksinnön kohteena ovat myös uudet yhdisteet, joilla on edeltävä rakenne, jossa R' on vety tai syaani.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

5 Tässä käytettynä "alkanyyli" tarkoittaa tyydytty-
nyttä hiilivetysubstituenttia, joka on haarautunut tai
haarautumaton ketju, substituomaton tai substituoitu.

10 Tässä käytettynä "alkenyyli" tarkoittaa hiilivety-
substituenttia, jossa on yksi kaksoissidos (muuten tyydyt-
tynyt), haarautunutta tai haarautumatonta ketjua, substi-
tuoimatonta tai substituoitua.

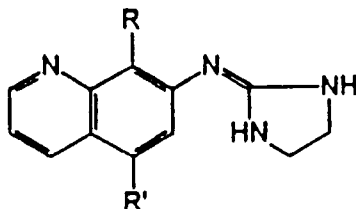
Tässä käytettynä "alkyyllitio" tarkoittaa substi-
tuenttia, jolla on rakenne Q-S-, jossa Q on alkanyyli tai
alkenyyli.

Yhdisteet

15 Tässä käytettynä "alkoksi" tarkoittaa substituent-
tia, jolla on rakenne Q-O-, jossa Q on alkanyyli tai alke-
nyyli.

Tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on
seuraava rakenne:

20



25

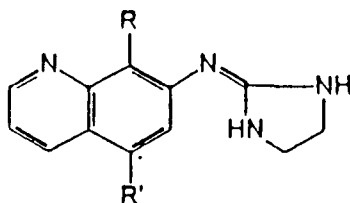
Edeltävässä rakenteessa R on substituomaton al-
kanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia. R on
edullisesti alkanyyli. R on edullisemmin metyyli tai etyy-
li, edullisimmin metyyli.

30

Edeltävässä rakenteessa R' valitaan ryhmästä vety;
substituomaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3
hiiliatomia; substituomaton alkyyllitio tai alkoksi, jossa
on 1 - 3 hiiliatomia; hydroksi; tioli; syaani; ja halogee-
ni. R' on edullisesti vety. R' on edullisesti myös syaa-
ni. R' on edullisesti alkanyyli, edullisemmin metyyli tai
35 etyyli, edullisimmin metyyli. R', joka on alkyyllitio tai

alkoksi, on edullisesti tyydyttynyt, edullisesti myös C₁ tai C₂, edullisemmin metyyli- tai metoksi. R', joka on halogeeni, on edullisesti fluori, kloori tai bromi, edullisemmin kloori tai erityisesti fluori.

5 Tämän keksinnön edullisilla yhdisteillä on seuraava rakenne:



jossa R ja R' ovat kuten on esitetty seuraavassa taulukossa:

15

Yhdiste nro	R	R'
1	CH ₃	H
2	CH ₃	CH ₃
3	CH ₃	CN
4	CH ₃	F

20

Tämän keksinnön yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä nenän tukkoisuuden hoidossa, joka liittyy allergioihin, vilustumiseen ja muihin nenäsairauksiin, joihin liittyy nenän tukkoisuutta, kuten myös niiden jälkitautien (esimerkiksi sivuontelon tulehdus ja korvatulehdus) hoidossa. Samanaikaisesti on havaittu, että ei-toivotut sivuvaikutukset, kuten alentunut verenpaine, väsymys, kohonnut verenpaine tai unettomuus voidaan usein välttää. Rajoittumatta erityiseen toimintamekanismiin keksinnön yhdisteiden uskotaan olevan hyödyllisiä nenän tukkoisuuden hoidossa verrattuna vastaaviin yhdisteisiin, mikä johtuu tämän keksinnön yhdisteiden kyvystä olla vuorovaikutuksessa α -2-adrenoseptoreiden kanssa. Näiden yhdisteiden on havaittu olevan α -2-adrenoseptoriagonisteja, jotka aiheuttavat ääreisverisuoniverkoston kuroutumista turbinaateissa.

25

30

35

Tämän keksinnön erityisillä yhdisteillä ei ole lainkaan tai ainoastaan heikkoa α -1-agonistiaktiivisuutta ja niillä ei ole lainkaan tai ainoastaan vähän vaikutusta keskushermostojärjestelmään, vaikka systeemisesti annettuina.

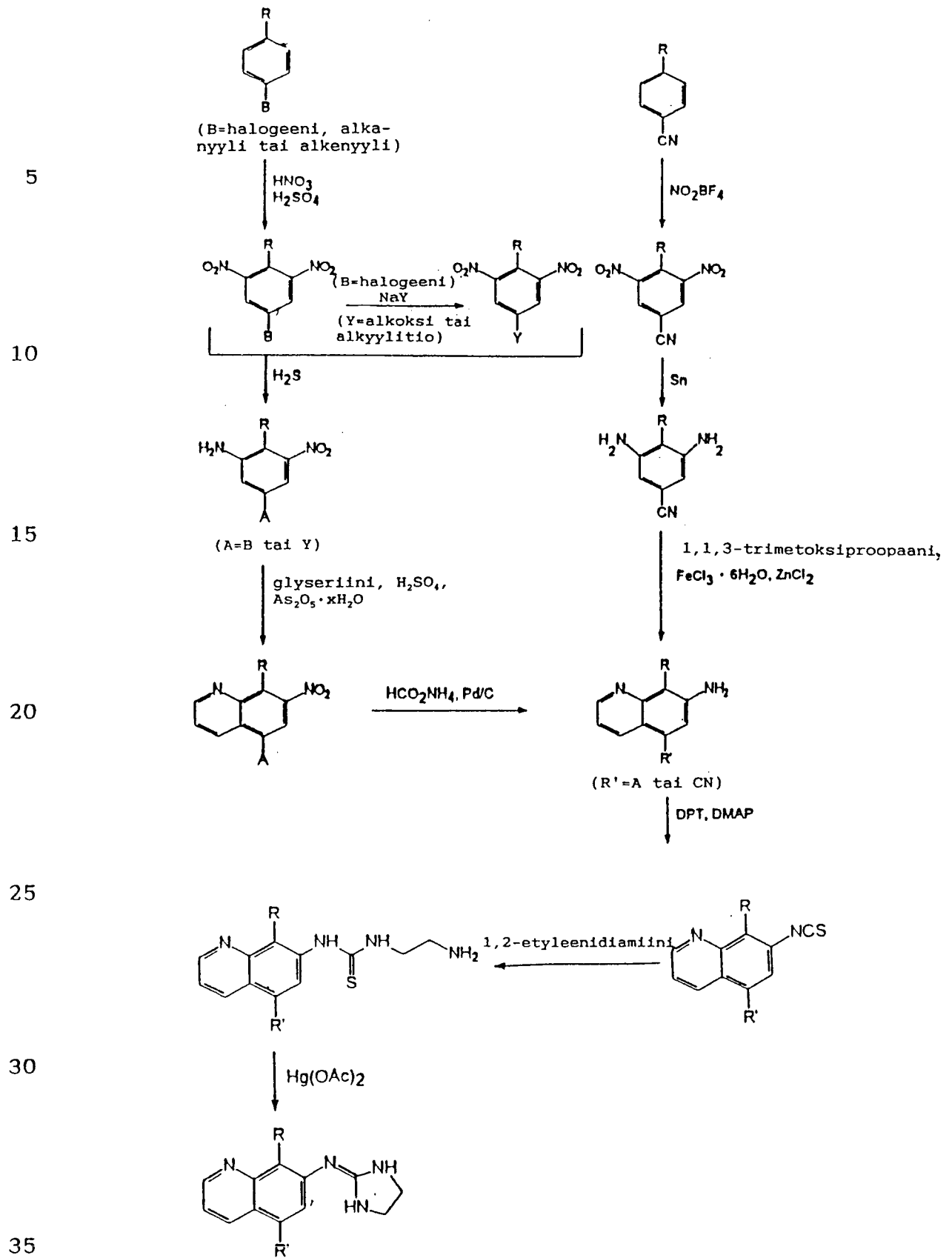
Tämän keksinnön yhdisteet ovat myös hyödyllisiä silmäsairauksien hoidossa, jotka liittyvät kohonneeseen silmän sisäiseen paineeseen, kuten glaukoman hoitamiseksi. Yhdisteet annetaan joko oraalisesti tai paikallisesti tip-poina, geeleinä tai voiteina suoraan nisäkkään silmän pin-nalle.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat myös hyödyllisiä ma-ha-suolialueen liikkuvuushäiriöiden, kuten ripulin sääte-lyssä hidastamalla liikkuvuutta ja estämällä erittymistä maha-suolialueella.

Näiden yhdisteiden farmakologinen aktiivisuus ja selektiivisyys voidaan määrittää käyttäen julkaistuja koe-menetelmiä. Yhdisteiden α -2-selektiivisyys määritettiin mittaamalla reseptorin sitoutumisaffiniteetit ja in vitro funktionaaliset voimakkuudet monissa kudoksissa, joiden tiedetään olevan α -2- ja/tai α -1-reseptoreita. (Katso esim. The Alpha-2 Adrenergic Receptors, L.E. Limbird, julk. Humana Press, Clifton, NJ.). Seuraavat in vivo ko-keet toteutettiin tavanomaisesti käyttäen jyrsijöitä tai muita eläinlajeja. Keskushermostojärjestelmän aktiivisuus määritettiin mittaamalla liikkuvuusaktiivisuutta rahoittu-misen osoituksena. (Katso esim. Spyraiki, C. & H. Fibiger, "Clonidine-induced Sedation in Rats: Evidence for Media-tion by Postsynaptic Alpha-2 Adrenoreceptors", J. Neural. Trans, osa 54 (1982), sivut 153 - 163). Nenän tukkoisuu-den poistamisaktiivisuus määritettiin käyttäen rinomano-metriä nenäteiden vastustuskyvyn arvioimiseksi. (Katso esim. Salem, S. & E. Clemente, "A New Experimental Method for Evaluating Drugs in the Nasal Cavity", Arch. Otolar-rynng. osa 96 (1972), sivut 524 - 529). Glaukoma vastus-

tava aktiivisuus määritettiin mittaamalla silmän sisäinen paine (Katso esim. Potter, D., "Adrenergic Pharmacology of Aqueous Human Dynamics", Pharmacol. Rev. osa 13 (1981), sivut 133 - 153). Ripulia vastustava aktiivisuus määritettiin mittaamalla yhdisteiden kyky inhiboida prostaglandiini-
5 nilla indusoitua ripulia. (Katso esim. Thollander, M.P. Hellström & T. Svensson, "Suppression of Castor Oil-Induced Diarrhea by Alpha-2 Adrenoceptor Agonists", Aliment. Pharmacol. Therap., osa 5 (1991), sivut 255 - 262). Astmaa vastustava aktiivisuus määritettiin mittaamalla yhdisteen
10 vaikutus keuhkoputken supistukseen, joka aikaansatiin altistamalla keuhkot, kuten sisäänhengittämällä antigeeniä. (Katso esim. Chang, J.J. Musser & J. Hind, "Effects of a Novel Leukotriene D₄ antagonists with 5-Lipoxygenase and
15 Cyclooxygenase Inhibitory Activity, Wy-45,911, on Leukotriene-D₄- and Antigen-Induced Bronchoconstriction in Guinea Pig", Int. Arch. Allergy Appl. Immun. osa 86 (1988), sivut 48 - 54; ja Delehunt, J.A. Perruchoud, L. Yerger, B. Marchette, J. Stevenson & W. Abraham, "The Role of
20 Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis in the Late Bronchial Response After Antigen Challenge in Allergic Sheep", Am. Rev. Respir. Dis., osa 130 (1984), sivut 748 - 754). Yskäaktiivisuus määritettiin mittaamalla yskimisten lukumäärä ja yskimisen kesto reaktiona altistettuna sisäänhengitettylle sitruunahapolle. (Katso esim. Callaway,
25 J. & R. King, "Effects of Inhaled Alpha-2-Adrenoceptor and GABA_B Receptor Agonists on Citric Acid-Induced Cough and Tidal Volume Changes in Guinea Pigs", Eur. J. Pharmacol., osa 220 (1992), sivut 187 - 195).

30 Tämän keksinnön yhdisteet valmistettiin käyttäen seuraavia yleisiä menetelmiä:



Edeltävissä kaavioissa, joissa R' on alkoksi tai alkyylitio, vastaavat hydroksi- tai tioliyhdisteet saadaan lopullisista yhdisteistä käyttäen standardi dealkylointimenetelmiä (Bhatt et al., "Cleavage of Ethers", Synthesis, 1983, sivut 249 - 281).

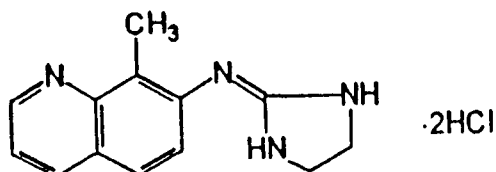
Valmistusesimerkit

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat yksityiskohtaisemmin tämän keksinnön

7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinin valmistusta:

Esimerkki 1

8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinidihydrokloridin valmistus



8-metyyli-7-nitrokinoliini. Seos, jossa oli 2-metyyli-3-nitroaniliinia (10 g), glyseriiniä (20,57 g) ja $\text{As}_2\text{O}_5 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (Baker, 88 % As_2O_5 , 8,5 g), kuumennettiin hitaasti 150°C :seen avoimessa pyörökolvissa ja sekoitettiin sitten kuusi tuntia 150°C :ssa. Saatu seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin vedellä (200 ml), tehtiin sitten emäksiseksi ammoniumhydroksidilla (28 - 30 %, 150 ml). N. kymmenen minuutin kuluttua liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 5 jääetikkahapolla ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin H_2O :lla (8200 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (200 ml), kuivattiin sitten MgSO_4 :llä ja haihdutettiin rotavaporissa. Raaka kinoliini suodatettiin lyhyen silikageelikerroksen läpi käyttäen CH_2Cl_2 liuottimena. Suodos haihdutettiin rotavaporissa ja jäännös toistokiteytettiin heksaani/ CH_2Cl_2 :sta antamaan 8-metyyli-7-nitrokinoliini nahanruskeana kiinteänä aineena.

7-amino-8-metyylikinoliini. Liuokseen, jossa oli 8-metyyli-7-nitrokinoliinia (1,8 g) metanolissa (20 ml), lisättiin Pd/C (10 %, 0,45 g) ja ammoniumformiaattia (2,77 g). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, suodatettiin sitten piimaan läpi ja kiinteät aineet pestiin metanolilla. Suodos haihdutettiin rotavaporissa ja jäännös jaettiin veden ja CH₂Cl₂:n kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin rotavaporissa antamaan 7-amino-8-metyylikinoliini keltaisena kiinteänä aineena.

8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti. Liuokseen, jossa oli di-2-pyridyylitiokarbonaattia (DPT) (2,29 g) (Aldrich) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (0,02 g) CH₂Cl₂:ssa (50 ml), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 7-amino-8-metyylikinoliinia (1,3 g) CH₂Cl₂:ssa (50 ml). Seosta sekoitettiin viisi tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin sitten rotavaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 25-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan 8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti vaakeankeltaisena kiinteänä aineena.

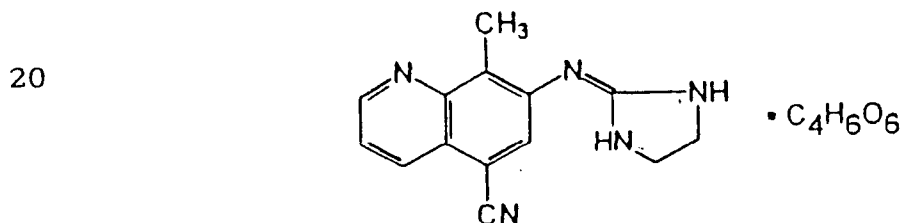
N-(8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitiourea. Liuos, jossa oli 8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaattia (1,36 g) CH₂Cl₂:ssa (50 ml), lisättiin tipoittain etyleenidiamiiniin (2,26 ml) CH₂Cl₂:ssa (50 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin sitten rotavaporissa. Jäännös suspendoitiin CH₂Cl₂:een (50 ml) ja eetteriin (50 ml) ja suodatettiin. Sakka kuivattiin tyhjässä antamaan N-(8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitiourea valkoisena jauheena.

8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinidihydrokloridi. Seosta, jossa oli N-(8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitioureaa (0,94 g) ja elohopea(II)asetaatia (1,18 g) metanolissa (30 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Saatu musta seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos väkevöitiin. Jäännös laimennettiin

CH₂Cl₂:lla (50 ml) ja kyllästetyllä NaHCO₃:lla (20 ml) ja vesipitoinen kerros säädettiin pH-arvoon 10 50-%:isella natriumhydroksidilla. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros kuivattiin (K₂CO₃) ja haihdutettiin rotavaporissa. 5 Jäännös pudistettiin flashkromatografisesti lyhyen silika-geelikerroksen läpi käyttäen 10-%:ista metanoli/kloroformia, joka sisälsi 1 % ammoniumhydroksidia. Tuotetta sisältävät jakeet kerättiin ja haihdutettiin rotavaporissa antamaan 8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliini kel- 10 taisena kiinteänä aineena. Dihydrokloridisuola muodostettiin kuplittamalla HCl kylmän liuoksen läpi, jossa oli kinoliinia metanolissa (20 ml). Metanoli haihdutettiin rotavaporissa jäännökseksi, joka toistokiteytettiin metanoli/eetteristä antamaan 8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)- 15 kinoliinidihydrokloridi.

Esimerkki 2

5-syaani-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinimonotarraatin valmistus



4-syaani-2,6-dinitrotolueeni. Liuos, jossa oli 25 4-syaanitolueenia (10,3 g) tetrametyylisulfonissa (65 ml), lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli nitroniumtetrafluoriboraattia (14,6 g) tetrametyleenisulfonissa (130 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 95 °C:ssa. Lisämäärä nitroniumtetrafluoriboraattia (15,58 g) lisättiin 30 hitaasti reaktioseokseen, jonka sitten annettiin sekoittua toiset kaksi tuntia. Seos kaadettiin jäihin ja laimennettiin edelleen vedellä (500 ml). Tuotteet uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin 35 magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Raaka oranssinvärinen öljy suodatettiin lyhyen silikageeliker-

roksen läpi käyttäen 10-%:ista etyyliasetaatti/heksaania liuottimena. Suodos haihdutettiin rotavaporissa ja jäännös toistokiteytettiin kuumasta metyleenikloridista antamaan 4-syaani-2,6-dinitrotolueeni valkoisena kiinteänä aineena.

5 **4-syaani-2,6-diaminotolueeni.** Liuosta, jossa oli 4-syaani-2,6-dinitrotolueenia (8,55 g) väkevässä vetykloridihapossa (70 ml) ja jäätikkahapossa (10 ml), käsiteltiin tinametallilla (rakeina, 14,66 g), jotka lisättiin hitaasti niin, että lämpötila ei ylittänyt 50 °C. Reaktio-
10 seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 2,5 tuntia ja kaadettiin sitten jäihin ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 väkevällä ammoniumhydroksidilla. Tuotteet uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös puh-
15 distettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 50-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan 4-syaani-2,6-diaminotolueeni keltaisena kiinteänä aineena.

7-amino-5-syaani-8-metyylikinoliini. Seos, jossa oli 4-syaani-2,6-diaminotolueenia (3,56 g), rauta(III)kloridiheksahydraattia (11,63 g) ja sinkkikloridia (0,499 g) etanolissa (600 ml), lämmitettiin 65 °C:seen. Liuos, jossa oli 1,1,3-trimetoksipropania (5,23 g) etanolissa (9 ml), lisättiin tipoittain käsipumpulla 90 minuutin aikana. Reaktioseosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttään 2,5
25 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös sekoitettiin 300 ml:n kanssa vettä ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 väkevällä ammoniumhydroksidilla. Tuotteet uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 300 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivat-
30 tiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 50-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan 7-amino-5-syaani-8-metyylikinoliini keltaisena kiinteänä aineena.

5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti.

Liuokseen, jossa oli di-2-pyridyyllitionokarbonaattia (1,22 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,08 g) metyleenikloridissa (60 ml), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli
5 7-amino-5-syaani-8-metyylikinoliinia (1,22 g) metyleenikloridissa (80 ml). Seosta sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin sitten rotavaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 25-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan
10 5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti keltaisena kiinteänä aineena.

N-(5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitiourea. Liuos, jossa oli 5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaattia (0,85 g) tolueenissa (100 ml),
15 lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 1,2-etyleenidiamiinia (1,94 g) tolueenissa (100 ml). Havaittiin kellertävä valkoinen sakka kymmenen minuutin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa. Sakka suodatettiin ja kuivattiin tyhjässä antamaan N-(5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-
20 2-aminoetyylitiourea kellertävänvalkoisena kiinteänä aineena.

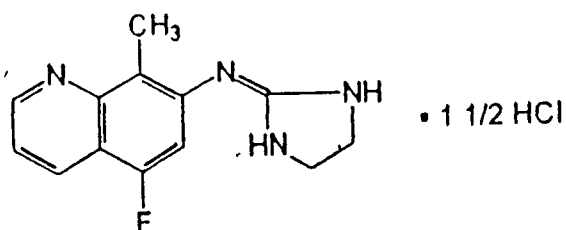
5-syaani-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinimonotarraatti. Seosta, jossa oli N-(5-syaani-8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitioureaa (1,01 g) ja
25 elohopea(II)asetaatia (1,61 g) etanolissa (70 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa kymmenen minuuttia. Saatu musta seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös laimennettiin vedellä (20 ml) ja pH säädettiin arvoon 10 kyllästetyllä kaliumkarbonaatilla ja
30 uutettiin metyleenikloridilla (5 x 100 ml). Uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 10-%:isella metanoli/kloroformilla, joka sisälsi 1 % ammoniumhydroksidia, antamaan 5-syaani-8-metyyli-
35 li-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliini keltaisena kiinteä-

nä aineena. Kiinteä aine liuotettiin metanoliin (25 ml) ja käsiteltiin L-viinihappoliuoksella (0,096 g) metanolissa (25 ml). Liuos haihdutettiin rotavaporissa jäännökseksi, joka toistokiteytettiin metanoli/eetteristä antamaan
5 5-syaani-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliinimo-
notartraatti.

Esimerkki 3

5-fluori-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kino-
liiniseskvihydroklkoridin valmistus

10



15

2,6-dinitro-4-fluoritolueeni. Väkevää rikkihappoa (180 ml) lisättiin tipoittain 4-fluori-2-nitrotolueeniin (50,21 g) argonin ilmakehässä. Seoksen sisäinen lämpötila pidettiin 0 - 5 °C:ssa käyttäen jää/natriumkloridihaudetta. Vastavalmistettu (jäähaude) seos, jossa oli savuavaa typpihappoa (30 ml) ja savuavaa rikkihappoa (90 ml), lisättiin tipoittain edeltävään liuokseen kolmen tunnin aikana. Sitten reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa seos kaadettiin hitaasti jäihin ja tuotteet uutettiin metyleenikloridilla (4 x 500 ml). Yhdistetyt tuotteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin rotavaporissa. Raaka seos suodatettiin lyhyen silikageelikerroksen läpi käyttäen 10-%:ista etyyliasettaatti/heksaania liuottimena ja toistokiteytettiin sitten etyyliasettaatti/heksaanista antamaan 2,6-dinitro-4-fluoritolueeni vaaleankeltaisena kiintenä aineena.

2-amino-4-fluori-6-nitrotolueeni. Liuosta, jossa oli 2,6-dinitro-4-fluoritolueenia (8,1 g) etanolissa (130 ml), käsiteltiin tipoittain liuoksella, jossa oli natriumsulfidinonahydraattia (16,39 g) vedessä (90 ml). Seoksen
35

annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia, laimennettiin sitten vedellä (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 500 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös
5 puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 15-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla antamaan 2-amino-4-fluori-6-nitrotolueeni kiinteänä aineena.

7-amino-5-fluori-8-metyylikinoliini. Seosta, jossa oli 2-amino-4-fluori-6-nitrotolueenia (4,4 g), glyseriiniä
10 (7,5 g), arseeni(V)oksidihydraattia (Aldrich, 54-%:inen arseenissa, 5,0 g) ja väkevää rikkihappoa (35 ml), kuumennettiin 140 °C:ssa neljä tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja laimennettiin vedellä (300 ml). Seos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla pH-arvoon 10 ja uutettiin etyyliasetaatilla (6 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Raaka tuote puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden 25-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla antamaan 7-amino-5-fluori-8-
15 metyylikinoliini kiinteänä aineena.
20

5-fluori-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti. Seosta, jossa oli 7-amino-5-fluori-8-metyylikinoliinia (0,39 g) ja tiofosgeenia (0,2 ml) vedessä (5 ml) ja 1 N vetykloridihappoa (5 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa
25 1,5 tuntia. Lisämäärä tiofosgeenia (0,1 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi lisätunti. Seosta käsiteltiin 1 N natriumhydroksidilla (25 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (4 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti silikageelillä eluoiden
30 15-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla antamaan 5-fluori-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaatti nahanruskeana kiinteänä aineena.

N-(5-fluori-8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-amino-etyylitiourea. Liuos, jossa oli 5-fluori-8-metyyli-7-kinolinyyli-isotiosyanaattia (0,38 g) tolueenissa (40 ml),
35

lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 1,2-etyleenidi-
amiinia (0,78 g) tolueenissa (40 ml). Kymmenen minuutin
sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa havaittiin val-
koinen sakka. Sakka suodatettiin ja kuivattiin tyhjässä
5 antamaan N-(5-fluori-8-metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoe-
tyylitiourea valkoisena kiinteänä aineena.

**5-fluori-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kino-
liiniseskvihydrokloridi.** Seosta, jossa oli N-(5-fluori-8-
metyyli-7-kinolinyyli)-N'-2-aminoetyylitioureaa (0,38 g)
10 ja elohopea(III)asetaatia (0,70 g) etanolissa (25 ml),
sekoitettiin huoneenlämpötilassa kymmenen minuuttia. Saatu
musta seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutet-
tiin rotavaporissa. Jäännös laimennettiin vedellä (20 ml)
ja pH säädettiin arvoon 10 väkevällä ammoniumhydroksidil-
15 la. Tuote uutettiin metyleenikloridilla (4 x 20 ml). Uut-
teet kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin rota-
vaporissa. Jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti
silikageelillä eluoiden 10-%:isella metanoli/kloroformil-
la, joka sisälsi 1 % ammoniumhydroksidia. Tuotetta sisäl-
20 tävät jakeet kerättiin ja haihdutettiin rotavaporissa an-
tamaan 5-fluori-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kino-
liini keltaisena kiinteänä aineena. Kiinteä aine liuotet-
tiin 10 ml:aan metanolia ja jäädytettiin jäähauteessa.
Kaasumaista kloorivetyä kuplitettiin liuokseen viisi mi-
25 nuuttia. Liuos haihdutettiin rotavaporissa jäännökseksi,
joka toistokiteytettiin metanoli/eetteristä antamaan
5-fluori-8-metyyli-7-(2-imidatsolinyyliamino)kinoliini-
seskvihydrokloridi keltaisena kiinteänä aineena.

Koostumukset

30 Tämä keksintö käsittää koostumusten käytön, jotka
sisältävät turvallisen ja vaikuttavan määrän keksinnön mu-
kaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.
Tässä käytettynä "turvallinen ja vaikuttava määrä" tar-
35 koittaa keksinnön yhdisteen määrää, joka on riittävä ai-

kaansaamaan positiivisen muutoksen hoidettavassa sairaudessa, mutta riittävän alhainen vakavien sivuvaikutusten välttämiseksi (suhteellisella hyöty/riski-suhteella) järkevän lääketieteellisen päättelykyvyn mukaisesti. Turvalininen ja vaikuttava määrä keksinnön yhdistettä vaihtelee riippuen hoidettavan potilaan iästä ja fyysisestä kunnosta, sairauden vakavuudesta, hoidon kestosta, samanaikaisesti annettavan muun hoidon luonteesta, käytetystä farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantoaineesta ja vastaavista tekijöistä, jotka kuuluvat vastuussa olevan lääkärin asiantuntemukseen ja tietämykseen.

Tämän keksinnön koostumukset sisältävät edullisesti n. 0,0001 % - n. 99 paino-% keksinnön yhdistettä, edullisemmin n. 0,01 paino-% - n. 90 paino-%; myös edullisesti n. 10 paino-% - n. 50 paino-%, myös edullisesti n. 5 paino-% - 10 paino-% ja myös edullisesti n. 1 paino-% - n. 5 paino-% ja myös edullisesti n. 0,1 paino-% - n. 1 paino-%.

Keksinnön mukaisen yhdisteen lisäksi tämän keksinnön koostumukset voivat sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta. Tässä käytettynä termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine" tarkoittaa yhtä tai useampaa yhteensopivaa kiinteää tai nestemäistä täyteainetta, laimenninta tai kapselointiainetta, joka sopii annettavaksi ihmiselle tai eläimelle. Termi "yhteensopiva" tässä käytettynä tarkoittaa sitä, että koostumuksen aineosat pystyvät sekoittumaan kyseisen yhdisteen ja toistensa kanssa tavalla, jossa ei esiinny vuorovaikutusta, joka huomattavasti vähentäisi koostumuksen farmaseuttista tehokkuutta tavallisissa käyttötilanteissa. Farmaseuttisesti hyväksyttävällä kantoaineella on tietenkin oltava riittävän korkea puhtaus ja riittävän alhainen toksisuus, mikä tekee niistä sopivia annettaviksi hoidettavalle ihmiselle tai hoidettavalle eläimelle.

Joitakin esimerkkejä aineista, jotka voivat toimia farmaseuttisesti hyväksyttävinä kantoaineina tai niiden

aineosina, ovat sokerit, kuten laktoosi, glukoosi ja sak-
karoosi; tärkkelykset, kuten maissitärkkelys ja peruna-
tärkkelys; selluloosa ja sen johdannaiset, kuten natrium-
5 karboksimeetyyliselluloosa, etyyliiselluloosa ja metyyli-
luloosa; jauhettu traganttikumi; mallas; gelatiini; talk-
ki; kiinteät voiteluaineet, kuten steariinihappo ja magne-
siumstearaatti; kalsiumsulfaatti; kasvisöljyt, kuten maa-
pähkinäöljy, puuvillansiemenöljy, seesamiöljy, oliiviöljy,
maissiöljy ja kaakaoöljy; polyolit, kuten propyleeniglyko-
10 li, glyseriini, sorbitoli, mannitoli ja polyetyleeniglyko-
li; algiinihappo; emulgointiaineet, kuten Tween^R; kostutti-
met, kuten natriumlauryylisulfaatti; väriaineet; makuai-
neet; tabletointiaineet, stabilointiaineet; antioksidan-
tit; säilöntäaineet; pyrogeenivapaa vesi; isotooninen suo-
15 laliuos; ja fosfaattipuskuriliuokset.

Käytettävän farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoai-
neen valinta käytettäväksi yhdessä keksinnön yhdisteen
kanssa määritetään periaatteessa annettavan yhdisteen an-
tomuodon mukaan.

20 Mikäli keksinnön mukainen yhdiste injektoidaan,
edullinen farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine on ste-
riili, fysiologinen suolaliuos, veren kanssa yhteensopiva
suspendointiaine, jonka pH on säädetty arvoon n. 7,4.

Keksinnön yhdisteiden edullinen antaminen tapahtuu
25 suun kautta. Edullisia yksikköannosmuotoja ovat tabletit,
kapselit, pillerit, pureskeltavat tabletit ja vastaavat.
Tällaiset yksikköannosmuodot sisältävät turvallisen ja
vaikuttavan määrän keksinnön yhdistettä, jota on edulli-
sesti n. 0,01 mg - n. 200 mg, edullisemmin n. 0,1 mg -
30 n. 50 mg, vielä edullisemmin n. 0,5 mg - n. 25 mg ja myös
edullisesti n. 1 mg - n. 10 mg. Farmaseuttisesti hyväksyt-
tävät kantoaineet, jotka ovat sopivia yksikköannosmuotojen
valmistamiseksi oraalista antomuotoa varten, ovat hyvin
tunnettuja alalla. Tabletit sisältävät tyypillisesti ta-
35 vallisia farmaseuttisesti yhteensopivia apuaineita inert-

teinä laimentimina, kuten kalsiumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, mannitolia, laktoosia ja selluloosaa; sideaineita, kuten tärkkelystä, gelatiinia ja sakkaroosia; desintegroitaineita, kuten tärkkelystä, algiinihappoa ja kroskarmelloosia; voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia, steariinihappoa ja talkkia. Liukuaineita, kuten pii-dioksidia voidaan käyttää jauhemuotoisen seoksen virtausominaisuuksien parantamiseksi. Väriaineita, kuten FD&C väriaineita voidaan lisätä näön vuoksi. Makeutusaineet ja makuaineet, kuten aspartaami, sakkariini, mentoli, piparminttu ja hedelmän maut ovat hyödyllisiä apuaineita pureskeltavia tabletteja varten. Kapselit sisältävät tavallisesti yhtä tai useampaa edellä kuvattua laimenninta. Kantoaineiden aineosien valinta riippuu toisarvoisista näkökohdista, kuten mausta, hinnasta ja varastointiajasta, jotka eivät ole kriittisiä tämän keksinnön tarkoitusten kannalta ja alaan perehtynyt voi nämä tehdä.

Oraalisia koostumuksia ovat myös nestemäiset liuokset, emulsiot, suspensiot ja vastaavat. Farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet, jotka ovat sopivia tällaisten koostumusten valmistamiseksi, ovat hyvin tunnettuja alalla. Tällaiset nestemäiset oraaliset koostumukset sisältävät edullisesti n. 0,001 % - n. 5 % keksinnön yhdistettä, edullisemmin n. 0,01 % - n. 0,5 %. Tyypillisiä kantoaineiden aineosia siirappeja, eliksiirejä, emulsioita ja suspensioita varten ovat etanoli, glyseroli, propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, nestemäinen sakkaroosi, sorbitoli ja vesi. Suspensiota varten tyypillisiä suspendointiaineita ovat metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeetyyliiselluloosa, Avicel^R RC-591, traganttikumi ja natriumalginaatti; tyypillisiä kostuttimia ovat lesitiini ja polysorbaatti 80; ja tyypillisiä säilöntäaineita ovat metyyliiparabeeni ja natriumbentsoaatti. Oraaliset nestemäiset koostumukset voivat myös sisältää yhtä tai useampia aineosia, kuten

makeutusaineita, makuaineita ja väriaineita, joita edellä on kuvattu.

Muita koostumuksia, jotka ovat hyödyllisiä keksinnön yhdisteiden systeemistä antamista varten, ovat kielenalaiset ja poskensisäiset annosmuodot. Tällaiset koostumukset sisältävät tyypillisesti yhtä tai useampaa liukoista täyteainetta, kuten sakkaroosia, sorbitolia ja mannitolia; ja sideaineita, kuten arabikumia, hienokiteistä selluloosaa, karboksimeetyyliselluloosaa ja hydroksipropyylimetyyliselluloosaa. Edellä kuvattuja liukuaineita, voiteluaineita, makeutusaineita, väriaineita, antioksidantteja ja makuaineita voidaan myös lisätä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden edullinen antomuoto tapahtuu paikallisesti kohtaan, johon aktiivisuus halutaan: nenänsisäiset annokset nenän tukkoisuutta varten, sisäänhengitettävät antomuodot astmaa varten, silmätipat, geelit ja voiteet silmänsairauksia varten ja oraaliset annokset maha-suolisairauksia varten.

Tämän keksinnön edulliset koostumukset ovat vesipitoisia liuoksia, jotka sisältävät turvallisen ja vaikuttavan määrän keksinnön mukaista yhdistettä tarkoitettuna paikallista nenänsisäistä antomuotoa varten. Tällaiset sisältävät edullisesti n. 0,001 % - n. 5 % keksinnön mukaista yhdistettä, edullisemmin n. 0,01 % - n. 0,5 %. Tällaiset koostumukset sisältävät tyypillisesti turvallisia ja vaikuttavia määriä säilöntäaineita, kuten bentsalkoniumkloridia ja timerosalia; puskuriaineita, kuten fosfaattia ja asetaattia; toonisuuden säätöaineita, kuten natriumkloridia; antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa; aromaattisia aineita; ja happoja ja emäksiä näiden vesipitoisten koostumusten pH:n säätämiseksi tarpeen mukaan.

Tämän keksinnön edullisia koostumuksia ovat vesipitoiset liuokset, suspensiot ja kuivat jauheet, jotka sisältävät turvallisen ja vaikuttavan määrän keksinnön yhdistettä, joka on tarkoitettu annettavaksi sumutteena ja

paikallisena inhalaationa. Tällaiset koostumukset sisältävät edullisesti n. 0,1 % - n. 50 % keksinnön yhdistettä, edullisemmin n. 1 % - n. 20 %. Tällaiset koostumukset pannaan tavallisesti säiliöön, joka on yhteydessä sumuttimeen. Tällaiset koostumukset sisältävät tavallisesti myös 5 ponnekaasuja, kuten kloorifluorihilivetyjä 12/11 ja 12/114; liuottimia, kuten vettä, glyserolia ja etanolia; stabilointiaineita, kuten askorbiinihappoa, natriummetabisulfiittia; säilöntäaineita, kuten setyylipyridiniumkloridia ja bentsalkoniumkloridia; toonisuuden säätöaineita, 10 kuten natriumkloridia; ja makuaineita, kuten natriumsakkariniinia.

Tämän keksinnön edulliset koostumukset käsittävät vesipitoiset liuokset, jotka sisältävät turvallisen ja 15 vaikuttavan määrän keksinnön yhdistettä tarkoitettuna paikallista silmänsisäistä antomuotoa varten. Tällaiset koostumukset sisältävät edullisesti n. 0,0001 % - n. 5 % keksinnön yhdistettä, edullisemmin n. 0,01 % - n. 0,5 %. Tällaiset koostumukset sisältävät myös tyypillisesti yhtä tai 20 useampaa säilöntäainetta, kuten bentsalkoniumkloridia, timerosalia, fenyylielohopea(II)asetaatia; apuaineita, kuten poloksameeriä, modifioitua selluloosaa, povidonia ja puhdistettua vettä; toonisuuden säätöaineita, kuten natriumkloridia, mannitolia ja glyseriiniä; puskurointiaineita, kuten asetaattia, sitraattia, fosfaattia ja boraattia; 25 antioksidantteja, kuten natriummetabisulfiittia, butyloitua hydroksitolueenia ja asetyyliisysteiniä; happoja ja emäksiä voidaan käyttää näiden valmistemuotojen pH:n säätämiseksi tarpeen mukaan.

Tämän keksinnön edulliset koostumukset ovat kiinteitä aineita, kuten tabletteja ja kapseleita, ja nesteitä, kuten liuoksia, suspensioita ja emulsioita (edullisesti 30 pehmeissä gelatiinikapseleissa), sisältäen turvallisen ja vaikuttavan määrän keksinnön yhdistettä paikallista antomuotoa varten oraalisesti maha-suolialueelle. Tällaiset 35

koostumukset sisältävät edullisesti n. 0,01 mg - 100 mg/annos, edullisemmin n. 0,1 mg - n. 5 mg/annos. Tällaiset koostumukset voidaan päällystää tavallisten menetelmien avulla, tavallisesti pH:sta tai ajasta riippuvilla päällysteillä, niin että keksinnön yhdiste vapautuu maha-suolialueelle halutun paikallisen kohdan läheisyyteen tai eri aikoina halutun vaikutuksen pidentämiseksi. Tällaiset annosmuodot sisältävät tavallisesti, näihin rajoittumatta, yhtä tai useampaa selluloosa-asetaatiftalaattia, polyviinyliasetaatiftalaattia, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia, etyyliiselluloosaa, Eudragit^R-pinnoitteita, vahoja ja sellakoita.

Tämän keksinnön koostumukset voivat valinnaisesti sisältää muita lääkkeitä. Ei-rajoittavia esimerkkejä lääkkeistä, joita voidaan liittää keksinnön koostumuksiin ja niiden tyyppilliset annosmäärät ovat: sisäänhengitettävät lääkkeet: klassiset antihistamiinit, esim. kloorifeniramiini n. 1 mg - n. 4 mg/annos ja difenhydramiini n. 10 mg - n. 50 mg/annos; ei-raujoittavat antihistamiinit, esim. terfenadiini n. 30 mg - n. 60 mg/annos, loratadiini n. 5 mg/annos - n. 10 mg/annos ja setiritsiini n. 5 mg/annos - n. 10 mg/annos; limaa irrottavia aineita, esim. guaifenesiiniä n. 100 mg - n. 200 mg/annos; yskänlääkkeitä, esim. dekstrometorfaania n. 5 mg - n. 30 mg/annos; ja kipulääkkeitä, esim. ibuprofeenia n. 100 mg - n. 800 mg/annos ja asetaminofeeniä n. 80 mg - n. 1 000 mg/annos; silmälääkkeitä: asetyylikoliiniesteraasi inhibiitoreita, esim. ekotiofaattia n. 0,03 % - n. 0,25 % paikallisessa liuoksessa; ja maha-suolilääkkeitä: ripulia vastustavia lääkkeitä, esim. loperamidia n. 0,1 mg - n. 1,0 mg/annos ja vismutti subsalisylaattia n. 25 mg - n. 300 mg/annos.

Menetelmät

Tämä keksintö käsittää menetelmät nenän tukkoisuuden estämiseksi ja hoitamiseksi antamalla turvallinen ja

vaikuttava määrä keksinnön yhdistettä ihmisille tai eläimille, jotka voivat kärsiä nenän tukkoisuudesta. Tällainen nenän tukkoisuus voi liittyä ihmisen sairauksiin tai häiriöihin, joita ovat näihin rajoittumatta vuodenaikaan
5 liittyyvä allerginen nuha, akuutti ylempien hengitysteiden virusinfektio, sivuontelon tulehdus, pitkäaikainen nuha ja vasomotorinen nuha. Kukin annettava annos vapauttaa keksinnön yhdistettä alueella n. 0,001 mg/kg - n. 10 mg/kg, edullisemmin n. 0,01 mg/kg - n. 5 mg/kg, vielä edullisemmin n. 0,1 mg/kg - n. 1 mg/kg. Tällaisten annosten oraalinen antomuoto on edullinen. Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen antotiheys on edullisesti n. 1 - n. 6 kertaa päivässä, edullisemmin n. 2 - 4 kertaa päivässä. Tällaiset annokset ja tiheydet ovat myös edullisia muiden hengitystiesairauksien, kuten välikorvan tulehduksen, yskän,
10 COPD:n ja astman hoidossa.

Tämän keksinnön toisena kohteena ovat menetelmät glaukoman hoitamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi antamalla turvallinen ja vaikuttava määrä keksinnön mukaista yhdistettä ihmiselle tai eläimelle, joka kärsii glaukomasta tai voi sairastua siihen. Kukin annettava annos keksinnön yhdistettä vapauttaa edullisesti n. 0,01 µg/kg - n. 10 mg/kg yhdistettä, edullisemmin n. 0,001 mg/kg - n. 1 mg/kg, vielä edullisemmin n. 0,01 mg/kg - n. 0,1 mg/kg. Tällaisen annoksen silmänsisäinen antomuoto on edullinen. Keksinnön mukaisen yhdisteen antotiheys on edullisesti n. 1 - n. 6 kertaa päivässä edullisemmin n. 2 - n. 4 kertaa päivässä.
20

Tämän keksinnön toisena kohteena ovat menetelmät suolisairauksien, kuten ripulin hoitamiseksi antamalla turvallinen ja vaikuttava määrä keksinnön yhdistettä ihmiselle tai eläimelle, joka kärsii tai voi kärsiä ripulista. Kukin annettava annos vapauttaa keksinnön yhdistettä alueella n. 0,001 mg/kg - n. 10 mg/kg, edullisemmin n. 0,01 mg/kg - n. 5 mg/kg ja vielä edullisemmin n. 0,1 mg/kg - n. 1 mg/kg. Tällaisten annosten oraalinen antomuoto
25
30
35

to on edullinen. Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen antotiheys on edullisesti n. 1 - n. 6 kertaa päivässä, edullisemmin n. 2 kertaa - n. 4 kertaa päivässä.

Koostumus- ja menetelmäesimerkit

5 Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön koostumuksia ja käyttömenetelmiä.

Esimerkki A

Oraalinen tablettikoostumus

	Aineosa	Määrä/tabletti (mg)
10	keksinnön yhdiste 3	20,0
	hienokiteinen selluloosa (Avicel PH 102 ^R)	80,0
	dikalsiumfosfaatti	96,0
15	pyrogeeninen silika (Cab-O-Sil ^R)	1,0
	magnesiumstearaatti	<u>3,0</u>
	kokonaismäärä =	200,0

20 Nenän tukkoisuudesta kärsivä potilas nielaisee yhden tabletin. Tukkoisuus katoaa melkein kokonaan.

Esimerkki B

Pureskeltava tablettikoostumus

	Aineosa	Määrä/tabletti (mg)
25	keksinnön yhdiste 1	15,0
	mannitoli	255,6
	hienokiteinen selluloosa (Avicel PH 101 ^R)	100,8
	dekstrinisoitu sakkaroosi (Di-Pac ^R)	199,5
30	keinotekoinen appelsiinimakuaine	4,2
	natriumsakkariini	1,2
	steariinihappo	15,0
	magnesiumstearaatti	3,0
	FD&C keltaväriaine #6	3,0
35	pyrogeeninen silika (Cab-O-Sil ^R)	<u>2,7</u>
	kokonaismäärä =	600,0

Nenän tukkoisuudesta kärsivä potilas nielaisee yhden tabletin. Tukkoisuus häviää melkein kokonaan.

Esimerkki C

Kielenalainen tablettikoostumus

5

Aineosa	Määrä/tabletti (mg)
keksinnön yhdiste 2	2,00
mannitoli	2,00
hienokiteinen selluloosa	
10 (Avicel PH 101 ^R)	29,00
minttumakuaineita	0,25
natriiumsakkariini	<u>0,08</u>
kokonaismäärä =	33,33

15

Nenän tukkoisuudesta kärsivä potilas panee tabletin kielen alle ja antaa sen liueta. Tukkoisuus poistuu nopeasti ja lähes kokonaan.

Esimerkki D

Nenänsisäinen liuoskoostumus

20

Aineosa	Koostumus (% paino/tilav.)
keksinnön yhdiste 3	0,20
bentsalkoniumkloridi	0,02
timerosal	0,002
25 d-sorbitoli	5,00
glysiini	0,35
aromaattisia aineita	0,075
puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
kokonaismäärä =	100,00

30

Nenän tukkoisuudesta kärsivän potilaan kumpaankin sieraimen suihkutetaan 1/10 ml koostumusta suihkepumpulla. Tukkoisuus häviää melkein kokonaan.

Esimerkki E**Nenänsisäinen geelikoostumus**

	Aineosa	Koostumus (% paino/tilav.)
5	keksinnön yhdiste 1	0,10
	bentsalkoniumkloridi	0,02
	timerosal	0,002
	hydroksipropyylimetyyli-	
	selluloosa	1,00
10	(Metolose 65SH4000 ^R)	
	aromaattisia aineita	0,06
	natriumkloridi (0,65 %)	<u>q.s.</u>
	kokonaismäärä =	100,00

15 Nenän tukkoisuudesta kärsivän potilaan kumpaankin sieraimen tiputetaan tipoittain 1/5 ml koostumusta. Tukkoisuus vähenee huomattavasti.

Esimerkki F**Sisäänhengitettävä aerosolikoostumus**

	Aineosa	Koostumus (% paino/tilav.)
20	keksinnön yhdiste 2	5,0
	alkoholi	33,0
	askorbiinihappo	0,1
25	mentoli	0,1
	natriumsakkariini	0,2
	ponnekaasu (F12, F114)	<u>q.s.</u>
	kokonaismäärä =	100,0

30 Astmasta kärsivä potilas sisäänhengittää kaksi suihkaisua aerosolikoostumusta inhalaattorista. Astmatila helpottuu huomattavasti.

Esimerkki G

Paikallinen silmänsisäinen koostumus

	Aineosa	Koostumus (% paino/tilav.)
5	keksinnön yhdiste 4	0,10
	bentsalkoniumkloridi	0,01
	EDTA	0,05
	hydroksietyyliselluloosa (Natrosol M ^R)	0,50
10	natriummetabisulfiitti	0,10
	natriumkloridi (0,9 %)	<u>q.s.</u>
	kokonaismäärä =	100,0

15 Glaukomasta kärsivän potilaan molempiin silmiin
annetaan suoraan 1/10 ml koostumusta. Silmän sisäinen paine alenee huomattavasti.

Esimerkki H

Oraalinen nestemäinen koostumus

	Aineosa	Määrä/15 ml
	keksinnön yhdiste 3	15 mg
5	kloorifeniramiinimaleaatti	4 mg
	propyleeniglykoli	1,8 g
	etanoli (95 %)	1,5 ml
	metanoli	12,5 mg
	eukalyptusöljy	7,55 mg
10	makuaineita	0,05 ml
	sakkaroosi	7,65 g
	karboksimeetyyliselluloosa (CMC)	7,5 mg
	hienokiteinen selluloosa ja natrium CMC (Avicel RC 591 ^R)	187,5 mg
15	polysorbaatti 80	3,0 mg
	glyseriini	300 mg
	sorbitoli	300 mg
	FD&C punainen väriaine #40	3 mg
	natriumsakkariini	22,5 mg
20	natriumfosfaatti, yksiemäksinen	44 mg
	natriumsitraatti monohydraatti	28 mg
	puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
	kokonaismäärä =	15

- 25 Allergisesta nuhasta johtuvasta valuvasta nenästä ja nenän tukkoisuudesta kärsivä potilas nielaisee 15 ml:n annoksen nestemäistä koostumusta. Nenän tukkoisuus ja nenän valuminen vähenivät huomattavasti.

Esimerkki J**Oraalinen nestemäinen koostumus**

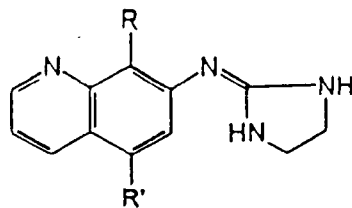
	Aineosa	Määrä/15 ml:n annos
5	keksinnön yhdiste 4	30 mg
	sakkarooosi	8,16 g
	glyseriini	300 mg
	sorbitoli	300 mg
	metyyliparabeeni	19,5 mg
10	propyyliparabeeni	4,5 g
	mentoli	22,5 mg
	eukalyptusöljy	7,5 mg
	makuaineita	0,07 ml
	FD&C punainen väriaine #40	3,0 mg
15	natriumsakkariini	30 mg
	puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
	kokonaismäärä	15 ml

20 Nenän tukkoisuudesta kärsivä potilas nielaisee 15 ml:n annoksen alkoholivapaata nestemäistä lääkettä. Nenän tukkoisuus häviää miltei kokonaan.

Uudet yhdisteet

Tämän keksinnön toisena kohteena ovat uudet yhdisteet, joilla on seuraava rakenne:

25



30

Edeltävässä rakenteessa R on substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia. R on edullisesti alkanyyli; edullisemmin metyyli tai etyyli; edullisimmin metyyli. Edeltävässä rakenteessa R' on vety tai syaani tai fluori.

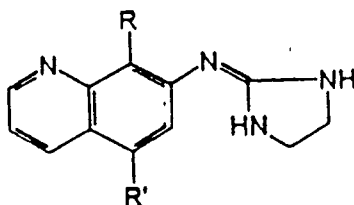
Edullisia uusia yhdisteitä ovat ne, joilla on edeltävä rakenne, jossa (1) R on metyyli ja R' on vety, (2) R on metyyli ja R' on syaani ja (3) R on metyyli ja R' on fluori.

5 Kun tämän keksinnön erityisiä suoritusmuotoja on kuvattu, alaan perehtyneelle on ilmeistä, että tiettyjä muutoksia ja modifiointeja tästä keksinnöstä voidaan tehdä poikkeamatta keksinnön piiristä ja hengestä. Keksinnön tarkoituksena on kattaa näissä vaatimuksissa kaikki tällaiset modifioinnit, jotka kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

10

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi nenän tukkoisuuden ennalta ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi, jolla yhdisteellä on seuraava rakenne:



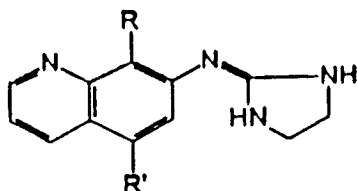
10

t u n n e t t u siitä, että:

(a) R on substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; ja

(b) R' valitaan ryhmästä vety; substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; substituimaton alkyylitio tai alkoksi, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; hydroksi; tioli; syaani; ja halogeeni.

2. Yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi glaukoman ennalta ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi, jolla yhdisteellä on seuraava rakenne:



25

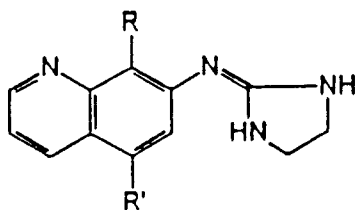
t u n n e t t u siitä, että:

(a) R on substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; ja

(b) R' valitaan ryhmästä vety; substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; substituimaton alkyylitio tai alkoksi, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; hydroksi; tioli; syaani; ja halogeeni.

3. Yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi ripulin hoitamiseksi tai ennalta ehkäisemiseksi, jolla yhdisteellä on seuraava rakenne:

35



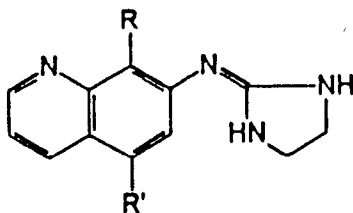
5

t u n n e t t u siitä, että:

(a) R on substituomaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; ja

10 (b) R' valitaan ryhmästä vety; substituomaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; substituomaton alkyylitio tai alkoksi, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; hydroksi; tioli; syaani; ja halogeeni.

15 4. Yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi astman ennalta ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi, jolla yhdisteellä on rakenne:



20

t u n n e t t u siitä, että:

(a) R on substituomaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; ja

25 (b) R' valitaan ryhmästä vety; substituomaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; substituomaton alkyylitio tai alkoksi, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; hydroksi; tioli; syaani; ja halogeeni.

30 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että mikä tahansa R':n alkyyliosa on metyyli.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että R on alkanyyli, edullisesti metyyli.

35 7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että R' valitaan ryhmästä

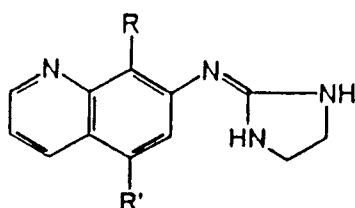
vety, metyyli, etyyli, metoksi, syaani, fluori, kloori ja bromi, edullisesti vety, fluori ja syaani.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä annetaan
5 oraalisesti.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1, 5 - 8 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä annetaan paikallisesti nenäkudokseen.

10. Yhdiste, jolla on rakenne:

10



15 t u n n e t t u siitä, että:

(a) R on substituimaton alkanyyli tai alkenyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, edullisesti metyyli; ja

(b) R' valitaan ryhmästä vety, fluori ja syaani.

