



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327638

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 217/60 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013537	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.01.17 PCT/JP00/00168
(22)	Inng.dag	2001.07.17	(85)	Videreføringsdag	2001.07.17
(24)	Løpedag	2000.01.17	(30)	Prioritet	1999.01.21, JP, 13639/99
(41)	Alm.tilgj	2001.09.18			
(45)	Meddelt	2009.09.07			
(73)	Innehaver	Kissei Pharmaceutical Company Ltd, 19-48, Yoshino, 399-8710 MATSUMOTO-SHI, NAGANO, JP			
(72)	Oppfinner	Tetsuro Tamai, 2381-9, Oaza Meisei, Misato-mura, 399-8101 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP Nobuyuki Tanaka, 3710-50, Oaza Takibe, Toyoshina-machi, 399-8204 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP Michio Toda, c/o Central Research Lab., Kissei Pharmaceutical CO Ltd, 4365-1 Oaza Kashiwabara, hotaka-machi, 399-8304 MINAMIAZUMI-GUN, NAGANO, JP Kiyoshi Kasai, Kasai-gun, Fukui, JP Junichi Sonehara, Mezonmaetsu B21, 11-10-4, Yotsuya, Maruoka-cho, 910-0384 SAKAI-GUN, FUKUI, JP Eiji Tsuru, c/o Central Research Lab., Kissei Pharmaceutical CO Ltd, 4365-1 Oaza Kashiwabara, hotaka-machi, 399-8304 MINAMIAZUMI-SHI, NAGANO, JP			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Krystallpolymorfisme av aminoetylfenoksyeddiksyre derivater			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører en krystallinsk polymorf av 2-[4-[2-[[1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre med sterke diffraksjonstopper (diffraksjonsvinkel: $2\theta + 0,1^\circ$) ved 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 og $27,0^\circ$ i pulverrøntgendiffraksjonsmønster, som har potent (β_2 - og β_3 -adrenoceptorstimulerende effekter og er nyttig som et middel for lette smerte og promotere fjerningen av calculi i urolitiasis og lignende. For eksempel kan den krystallinske polymorf fremstilles ved å hydrolysere etyl-2-[4-[2-[[1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]-fenoksy]acetatfosfat med natriumhydroksid, tilsette en vandig fosforsyre-løsning ved 40°C og høyere, tilsette et blandet løsningsmiddel av vann og metanol eller metanol til den resulterende forbindelse og omrøre suspensjonen ved 40°C til reflukstemperatur i 30 minutter til flere timer.

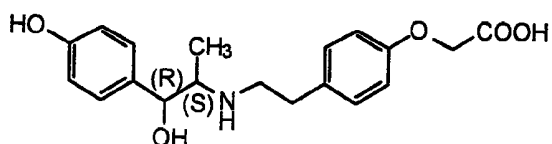
Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny krystallinsk polymorf av et aminoetylphenoksyeddiksyrederivat som er nyttig som et medikament.

5

Mer spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse en krystallinsk polymorf (krystallinsk form α) av et aminoetylphenoksyeddiksyrederivat representert ved formelen:

10



(kjemisk navn: 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre) som har potente β 2- og β 3-adrenoceptorstimulerende effekter og er nyttig som et middel for å lette smerte og promotere fjerning av calculi i urolitiasis og lignende.

20

Tidligere teknikk

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre er en ny forbindelse og er ikke beskrevet i noen litteratur. Derfor er ikke dens fysiske egenskaper og farmakologiske aktiviteter kjent i det hele tatt.

25

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har undersøkt egenskapene til 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre. Det ble funnet at det er vanskelig å oppnå denne forbindelse med jevn kvalitet fordi forbindelsen har flere krystallinske polymorfer, og typen og forholdet varierer avhengig av forskjeller i fremgangsmåte og betingelser ved fremstilling.

35

I en forbindelse med krystallinske polymorfer avviker hver krystallinsk polymorf vanligvis i forskjellige egenskaper. Selv om forbindelser er kjemisk strukturelt like hverandre,

er det tilfeller hvor deres effekter er ganske forskjellige. Spesielt er det kjent at slike forbindelser utviser forskjellig løselighet, løselighetshastighet, stabilitet og lignende i medikamenter. Det vil si at i tilfeller der
 5 samme forbindelse anvendes, antas det at det ikke kan oppnås ønskede effekter, avhengig av forskjeller i krystallinske polymorfer. På den annen side antas det også at uventede effekter resulterer i et tilfeldig tilfelle. Følgelig er det nødvendig å tilveiebringe en forbindelse
 10 med jevn kvalitet for å vise kontinuerlig konstante effekter. Når derfor en forbindelse med krystallinske polymorfer anvendes som et medikament, er det ønsket at en etablert krystallinsk forbindelse tilveiebringes stabilt for å oppnå jevn kvalitet og konstante effekter som bør kreves for et
 15 medikament. I tillegg er en stabil krystallinsk polymorf som kan holde samme kvalitet i oppbevaring ønskelig.

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre har forskjellige krystallinske polymorfer. Noen krystallinske polymorfer ville bli
 20 blandet, avhengig av fremgangsmåter ved fremstilling. Videre er det vanskelig å holde kvaliteten av den fremstilte krystallinske polymorf jevn fordi dens form vil variere, avhengig av det eksterne miljø under oppbevaring. Derved er
 25 det særlig ønsket å finne en stabil krystallinsk polymorf av den ovennevnte forbindelse for å holde jevn kvalitet og konstante effekter som er nødvendig for et medikament, og for å etablere en fremgangsmåte for å fremstille slik krystallinsk polymorf kontinuerlig og konstant.

30

Beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører en krystallinsk polymorf (krystallinsk form α) av 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre
 35 med sterke diffraksjonstopper (diffraksjonsvinkel: $2\theta \pm 0,1^\circ$) ved 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 og $27,0^\circ$ i pulver-røntgendiffraksjonsmønster.

Det vil si oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse gjennomførte utførlige undersøkelser av krystallinske polymorfer av 2-[4-[2-[[$(1S,2R)$]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre, som er nyttig som
 5 et middel for å lette smerte og fremme fjerning av calculi i urolitiasis og lignende. Som et resultat ble det funnet at den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse kan fremstilles jevnt i henhold til følgende fremgangsmåte, og at den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse har en utmerket lav hygroskopisitet og lignende, og derfor er særdeles nyttig som et medikament, som derved resulterer i oppnåelsen av oppfinnelsen.

For eksempel kan den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å hydrolysere etyl-2-[4-[2-[[$(1S,2R)$]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetatfosfat med natriumhydroksid, tilsette en vandig fosforsyreløsning ved 40 °C og høyere, samle det resulterende 2-[4-[2-[[$(1S,2R)$]-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre ved
 20 filtrering, tilsette et blandet løsningsmiddel av vann og metanol (1:1 eller mer i volum) eller metanol til det våte faststoff, og å omrøre suspensjonen ved 40 °C til refluxtemperatur i 30 minutter til flere timer. Temperaturen og tiden for omrøring kan passende bestemmes, avhengig av volumet som skal behandles og typen og volumet av løsningsmidlet anvendt.

Som eksempler på andre krystallinske polymorfer enn den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse er den krystallinske polymorf (krystallinsk form γ) med sterke diffraksjonstopper (diffraksjonsvinkel: $2\theta \pm 0,1^\circ$) ved 18,1, 19,7, 20,3, 21,2 og 22,4°, og den krystallinske polymorf (krystallinsk form δ) med sterke diffraksjonstopper
 35 (diffraksjonsvinkel: $2\theta \pm 0,1^\circ$) ved 10,2, 13,2, 17,6, 19,8 og 20,6° i pulverrøntgendiffraksjonsmønster. Disse krystallinske polymorfer absorberer lett fuktighet for å konverteres til deres hydrater, mens den krystallinske polymorf

(krystallinsk form α) av foreliggende oppfinnelse ikke absorberer fuktighet selv om den tillates å stå i 10 dager under relativ fuktighet på 51-93 %. Derved har den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse en utmerket lav
 5 hygroskopisitet og god lagringsevne. I tillegg utviser den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse løselighet på 2,7 mg/ml i vann (37 °C) og har mer utmerket løselighet enn 1,8 mg/ml av den krystallinske form δ . Derved er den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse for-
 10 delaktig for oral administrasjon og har en fordelaktig effektivitet i fremstilling av flytende fremstillinger, slik som injeksjoner. Videre utviser den krystallinske polymorf av foreliggende oppfinnelse utmerket legemiddelabsorpsjon når den administreres oralt.

15

Den krystallinske form γ kan fremstilles ved å løse 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-amino]etyl]fenoksy]eddiksyre i en vandig natriumhydroksidløsning, nøytralisere løsningen med saltsyre under isavkjø-
 20 ling, oppsamle de resulterende krystaller ved filtrering og tørke ved 40-60 °C i flere timer under redusert trykk. Den krystallinske form δ kan fremstilles ved å løse 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-amino]etyl]fenoksy]eddiksyre i vann og metanol (omtrent 7:3
 25 i volum), konsentrere løsningen under redusert trykk med hensyn til å unngå høy temperatur, oppsamle de resulterende krystaller ved filtrering og tørke ved 40-60 °C i ca. 10-20 timer under redusert trykk.

30 Kort beskrivelse av tegningene

Figur 1 er et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av den krystallinske polymorf (krystallinsk form α) av 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-amino]etyl]fenoksy]eddiksyre av foreliggende oppfinnelse
 35 som anvender en monokromator. Aksen av ordinatene viser diffraksjonsintensitet (kcps), og aksen av abscissen viser diffraksjonsvinkel (2θ).

Figur 2 er et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av en krystallinsk polymorf (krystallinsk form γ) av 2-[4-[2-
 [[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-

5 Aksen av ordinatene viser diffraksjonsintensitet (kcps), og
 aksene av abscissene viser diffraksjonsvinkel (2θ).

Figur 3 er et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av en krystallinsk polymorf (krystallinsk form δ) av 2-[4-[2-

10 [[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]-
 amino]etyl]fenoksy]eddiksyre som anvender en monokromator.
 Aksen av ordinatene viser diffraksjonsintensitet (kcps), og
 aksene av abscissene viser diffraksjonsvinkel (2θ).

15 Foretrukket utførelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er videre illustrert mer detaljert ved hjelp av følgende referanseeksempler, eksempel, sammenlignende eksempler og testeksempler. Smeltepunktene til forskjellige krystallinske polymorfer ble målt med termogravimetrisk og differensialtermisk analysator (TG/DTA),
 20 "Thermo plus" TG8120 (Rigaku), ved en oppvarmingshastighet på 10 °C/minutt og ble uttrykt som ekstrapolert initiell temperatur. Pulverrøntgendiffraksjonsmønsteret for forskjellige krystallinske polymorfer ble undersøkt ved å anvende CuK α -ray beam" (1,541 Å) med røntgendiffraksjons-
 25 analysator, RINT1400 (Rigaku).

Referanseeksempel 1

Etyl-2-[4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat

30 Til en løsning av 4-(2-hydroksyetyl)fenol (5 g) i aceton (45 ml) ble det tilsatt vannfritt kaliumkarbonat (6,5 g) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Etylbromacetat (4,4 ml) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingens ved 40-45 °C indre temperatur, og blandingen ble
 35 omrørt ved 40 °C i 8 timer. Etter at de uløselige materialer ble filtrert av, ble filtratet konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på

silikagel (eluent: heksan-etylacetat) for å gi etyl-2-[4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat (5,8 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,32 (1 H, br), 2,76 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,84 (2 H, m), 4,24 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,57 (2 H, s), 6,88 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,12 (2 H, d, J = 7,8 Hz).

Referanseeksempel 2

Etyl-2-[4-(2-metansulfonyloksyetyl)fenoksy]acetat

10 Til en løsning av etyl-2-[4-(2-hydroksyetyl)fenoksy]acetat (7,3 g) i etylacetat (22 ml) ble det tilsatt trietylamin (5,9 ml) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære, og blandingen ble omrørt. Metansulfonylklorid (2,8 ml) ble tilsatt dråpevis til blandingen ved 0-15 °C indre tempera-
15 tur, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Etter at vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, ble det vandige lag separert og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lag ble vasket med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og saltoppløsning og tørket over
20 vannfritt magnesiumsulfat. Etter at løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, ble etylacetat (8,6 ml) og 2-propanol (23 ml) tilsatt til resten, og blandingen ble oppvarmet til oppløsning. Etter avkjøling til romtemperatur ble de resulterende krystaller samlet ved filtrering for å
25 gi etyl-2-[4-(2-metansulfonyloksyetyl)fenoksy]acetat (7,2 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,84 (3 H, s), 2,99 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 4,26 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,37 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 4,60 (2 H, s), 6,87 (2 H, d, J =
30 8,7 Hz), 7,15 (2 H, d, J = 8,7 Hz).

Referanseeksempel 3

Etyl-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetatfosfat

35 En blanding av (1R,2S)-2-amino-1-(4-hydroksyfenyl)propan-1-ol (8,8 g), etyl-2-[4-(2-metansulfonyloksyetyl)fenoksy]acetat (15,9 g), diisopropylamin (11 ml) og N,N-dimetylacetoamid (61 ml) ble omrørt ved 75 °C i 3,5 timer under en

nitrogenatmosfære. Etter avkjøling til romtemperatur ble et blandet løsningsmiddel av etylacetat og toluen (9/1) og vann tilsatt til reaksjonsblandingen. Det vandige lag ble separert og ekstrahert med et blandet løsningsmiddel av etylacetat og toluen (9/1). De kombinerte organiske lag ble vasket med vann og 18 % vandig natriumkloridløsning, og tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter at løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, ble etylacetat (14 ml) og etanol (92 ml) tilsatt til resten, og 16 % fosforsyreetanolløsning (32 g) ble tilsatt dråpevis til blandingen ved romtemperatur under omrøring. De resulterende krystaller ble oppsamlet ved filtrering for å gi etyl-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetatfosfat (12,4 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0,89 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,80-3,15 (5 H, m), 4,16 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,73 (2 H, s), 4,92 (1 H, br s), 6,71 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (4 H, br).

20

Eksempel 1

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form α)

Til etyl-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]acetatfosfat (62,0 g) ble det tilsatt 2 mol/l vandig natriumhydroksidløsning (393 ml), og blandingen ble oppvarmet til 40 °C indre temperatur med omrøring for å oppløses. 4 mol/l vandig fosforsyreløsning (115 ml) ble tilsatt dråpevis til løsningen ved 40-46 °C indre temperatur. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble de resulterende krystaller oppsamlet ved filtrering og vasket med vann for å oppnå hvite krystaller. De resulterende krystaller suspendert i et blandet løsningsmiddel (200 ml) av vann og metanol (1/8) ble oppvarmet under reflux i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble krystallene samlet ved filtrering og tørket ved 40-50 °C i 3 timer under redusert trykk for å gi 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-

etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form α) (50,0 g). Et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av den krystallinske polymorf (krystallinsk form α) er vist i den følgende figur 1.

5 Smeltepunkt: 235,1 °C (nedbrytning).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,91 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,55-2,75 (2 H, m), 2,90-3,05 (2 H, m), 3,15-3,25 (1 H, m), 4,25-4,40 (2 H, m), 5,00-5,10 (1 H, m), 6,65-6,80 (4 H, m), 6,91 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,13 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,40
10 (1 H, br).

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{25} = -10,0^\circ$ ($c = 1,00$, 1 mol/l salt-syre).

Sammenligningseksempel 1

15 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form γ)
2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form α) (1,4 g) ble løst i et blandet løsningsmiddel av 1 mol/l
20 vandig natriumhydroksidløsning (20 ml) og vann (125 ml), og 1 mol/l saltsyre (20 ml) ble tilsatt til løsningen under isavkjøling med omrøring. Etter omrøring i 30 minutter under isavkjøling ble de resulterende krystaller oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved 50 °C i
25 3 timer under redusert trykk for å gi 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl]etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form γ) (0,78 g). Et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av den krystallinske polymorf (krystallinsk form γ) er vist i den følgende figur 2.
30 Smeltepunkt: 189,8 °C (nedbrytning).

Sammenligningseksempel 2

2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form δ)
35 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form α) (2,0 g) ble løst i et blandet løsningsmiddel av metanol (30 ml) og vann (70 ml) ved oppvarming. Etter avkjøling til

romtemperatur ble de resulterende uløselige materialer filtrert av, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Etter å ha tillatt hviling ved romtemperatur i 30 minutter ble de resulterende krystaller samlet ved filtrering og tørket ved 40 °C i 18 timer under redusert trykk for å gi 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre (krystallinsk form δ) (1,8 g). Et pulverrøntgendiffraksjonsmønster av den krystallinske polymorf (krystallinsk form δ) er vist i den følgende figur 3.

Smeltepunkt: 236,3 °C (nedbrytning).

Testeksempel 1

β_2 -adrenoceptorstimulerende effekt

Uteri fra gravide SD-rotter (graviditetsdag 21) ble isolert, og longitudinale preparater av omtrent 15 mm i lengde og omtrent 5 mm i vidde, frie for den basale plate, ble preparert. Eksperimentet ble utført ifølge Magnus-metoden. Preparatene med en spenning på 1 g ble utsatt for Locke-Ringer-løsning opprettholdt ved 37 °C og gassbehandlet med en blanding av 95 % oksygen og 5 % karbondioksid. Spontane sammentrekninger av myometrium ble isometrisk målt med en kraftforskyvningsoverfører og registrert med et rektigram. 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre ble kumulativt tilsatt til Magnus-badet hvert 5. minutt. Legemiddeleffektiviteten ble evaluert ved å sammenligne summen av uterusammentrekninger under 5 minutter etter tilsetningen av legemidlet med den under 5 minutter før tilsetningen av legemidlet som ble uttrykt som 100 %. Den 50 % inhiberende legemiddelkonsentrasjon (det vil si EC_{50} -verdi) av denne forbindelse var $3,1 \times 10^{-8}$ M.

Testeksempel 2

β_3 -adrenoceptorstimulerende effekt

Uretere fra fritter av hannkjønn (1100-1400 g i kroppsvekt) ble isolert, og longitudinale preparater av omtrent 20 mm i lengde, frie for det sammenbindende vev ble preparert. Eks-

perimentet ble utført ifølge Magnus-metoden. Preparatene med en spenning på 0,5 g ble utsatt for Krebs-Henseleit-løsning opprettholdt ved 37 °C og gassbehandlet med en blanding av 95 % oksygen og 5 % karbondioksid. Spontane
5 sammentrekninger av uretere ble isometrisk målt med en kraftforskyvningsoverfører og registrert med et rektigram. 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyl-etyl]amino]etyl]fenoksy]eddiksyre ble kumulativt tilsatt til Magnus-badet hvert 3. minutt. Legemiddeleffektiviteten
10 ble evaluert ved å sammenligne summen av uretersammentrekninger under 3 minutter etter tilsetningen av legemidlet med den under 3 minutter før tilsetningen av legemidlet som ble uttrykt som 100 %. Den 50 % inhiberende legemiddelkonsentrasjon (det vil si EC₅₀-verdi) av denne forbindelse var
15 $1,4 \times 10^{-8}$ M.

P a t e n t k r a v

1. Krystallinsk polymorf av 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-1-metyletyl]amino]etyl]fenoksy]eddik-
s syre med sterke diffraksjonstopper (diffraksjonsvinkel: $2\theta \pm 0,1^\circ$) ved 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 og 27,0° i pulver-
røntgendiffraksjonsmønster.