

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 840224 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **840224**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D237/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.01.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.01.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.07.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

22.01.1983 DE P_3302021.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Rossy, Phillip A., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Thyes, Marco, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Franke, Albrecht, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Koenig, Horst, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Lehmann, Hans Dieter, BRD, SAKSA, (DE)

6 •Gries, Josef, BRD, SAKSA, (DE)

7 •Friedrich, Ludwig, BRD, SAKSA, (DE)

8 •Lenke, Dieter, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

6-(asyyliaminoakryyli)-3(2H)- pyridatsinonijohdannaiset, niiden valmistus ja käyttö.

6-(acylaminoakryyli)-3(2H)- pyridazinonderivat, deras framställning och användning.

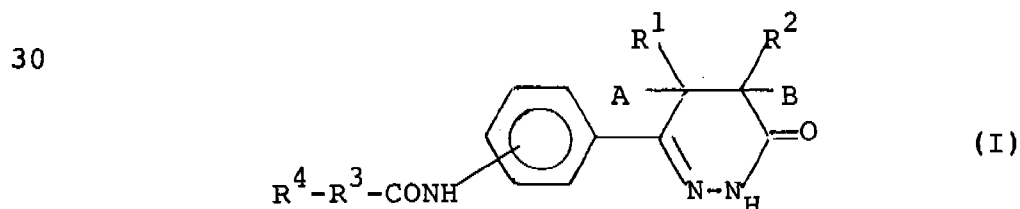
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-(asyyliaminoaryyli)-3(2H)-pyridatsinonijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-(asyyliaminoaryyli)-3(2H)-pyridatsinoni-johdannaisten valmistusmenetelmää.

Farmakologisesti aktiiviset 6-(asyyliaminoaryyli)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonit ovat jo tunnettuja, vertaa DE-OS 1 670 158, DE-OS 2 123 246, DE-OS 2 150 436,
 10 DE-OS 2 157 453, DE-OS 2 304 977, DE-OS 2 727 481, DE-OS 2 854 191, DE-OS 2 854 475, DE-OS 3 022 176, DE-OS 3 022 177, DE-OS 3 033 702, DE-OS 3 209 158, DE-OS 3 209 159, JP-OS 53.124-279, JP-OS 58 008 015, JP-OS 58 008 016 sekä myöhemmin julkaistut WP 8 301 447
 15 sekä US-PS 4 397 854. Samoin ovat jo tunnettuja 6-(asyyliaminoaryyli)-3(2H)-pyridatsinonit, joilla on farmakologisesti aktiivisuutta, vertaa JP-OS 58 008 015, JP-OS 58 008 016, US 4 397 854, Journal of Medicinal Chemistry, nidos 17 (1974), ss. 273-281.

20 Näissä julkaisuissa kuvatuilla aineilla on verenpainetta alentavia, tulehdusta estäviä, membraania stabiloivia, trombosyyttien aggregaatiota estäviä, sydänlääke- ja/tai sydänverisuonia laajentavia ominaisuuksia tai ne vaikuttavat sydänverisuoniin tai antiallergisesti.

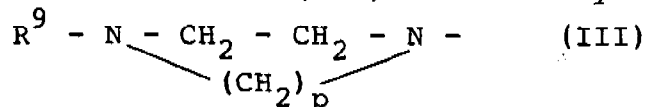
25 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-aryyli-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinoni-johdannaisten sekä niiden suolojen valmistamiseksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa,



jossa kaavassa fenyylitähteen substituentit sijaitsevat
 35 toisiinsa nähden m- tai p-asemassa, A ja B ovat vetyatomeja tai yhdessä muodostavat sidoksen, R¹ on vetyatomi tai

- 10
- (II)

c) R_4 merkitsee kaavan (III) mukaista ryhmää



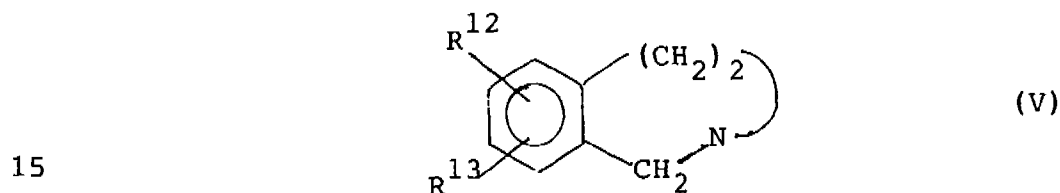
jossa R⁹ merkitsee C₁₋₁₄-alkyyli- tai C₂₋₁₄-alkenyylitäh-
dettä, joka mahdollisesti on substituoitu hydroksiryhmällä
tai fenyyli-ryhmällä, joka voi sisältää C₁₋₄-alkoksi-ryhmän;
furanoyyli-ryhmää; (C₁₋₅-alkoksi)karbonyyli-ryhmää tai mah-
dollisesti 1-3-kertaisesti halogeeniatomeilla tai C₁₋₄-
alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi-, trifluorimetyyli- tai C₁₋₄-asyy-
li-ryhmillä substituoitua C₆₋₁₀-aryyli-ryhmää tai 2-pyridyy-
li- tai 2-pyrimidinyyli-ryhmää, ja p on 2 tai 3, tai

d) R_4 merkitsee kaavan (IV) mukaista ryhmää



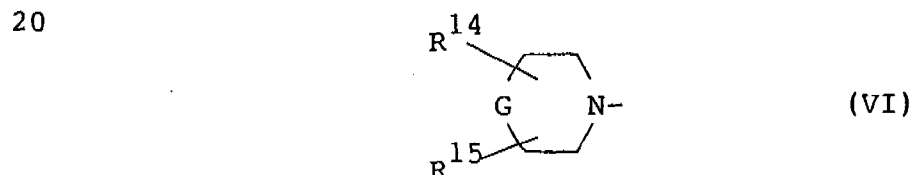
jossa R^{10} ja R^{11} merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-12} -alkyyli-
 5 tähteitä, jotka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai
 kahdella fenyyli-tähteellä, jossa on mahdollisesti 1-3
 C_{1-4} -alkoksiryhmää; C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmiä, jotka voivat
 olla substituoitua 1 - 3 fenyyli-tähteellä; C_{7-10} -bi-
 tai trisyklisiä alkyyli-tähteitä tai bentsokondensoituja
 10 C_{5-7} -sykloalkyyli-ryhmiä, tai

e) R_4 merkitsee kaavan (V) mukaista ryhmää



jossa R^{12} ja R^{13} merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-4} -alkoksi-
 tähteitä, tai

f) R_4 merkitsee kaavan (VI) mukaista ryhmää



jossa G merkitsee happi- tai rikkiatomia ja R^{14} ja R^{15}
 25 merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä, edellyt-
 täen, että
 kun R^1 , R^2 , A ja B merkitsevät vetyatomeja ja asyyliamino-
 ryhmä on para-asemassa fenyyli-lirenkaassa kaavassa (I), R^3
 ei voi merkitä mahdollisesti C_1-C_5 -alkyyli-ryhmällä substi-
 30 tuoitua metyleeniryhmää, ja
 kun R^2 , A ja B merkitsevät vetyatomeja, R^1 merkitsee vety-
 atomia tai C_1-C_3 -alkyyli-ryhmää ja R^3 merkitsee mahdolli-
 sesti C_1-C_4 -alkyyli-ryhmällä substituoitua metyyli-ryhmää,
 R^4 ei voi merkitä kaavan (IV) mukaista ryhmää, jossa R^{10}
 35 ja R^{11} merkitsevät vetyatomeja tai substituoimattomia
 C_1-C_4 -alkyyli-ryhmiä.

Fenyylirenkkaan substituentit ovat edullisesti para-
asemassa.

R^1 ja R^2 merkitsevät edullisesti vetyatomia, metyyli-
ryhmiä tai yhdessä C_{1-2} -alkyleeni-tähdettä. Erityisen edul-
5 lisia merkityksiä R^1 :lle ovat vetyatomi tai, kun A ja B
merkitsevät vetyatomeja, metyleeniryhmä. R^2 on erityisen
edullisesti vetyatomi tai - kun A ja B yhdessä merkitsevät
sidosta, myös metyleeniryhmä.

Jos R^1 ja R^2 yhdessä merkitsevät C_{1-4} -alkyleeniryh-
10 mää, niin on erityisesti mainittava metyleeniryhmä.

A ja B merkitsevät edullisesti vetyatomeja tai yh-
teistä sidosta, erityisen edullisesti ne merkitsevät kui-
tenkin vetyatomeja.

R^3 merkitsee edullisesti suoraketjuista C_{1-4} -alky-
15 leeni-ryhmää, joka voi olla yhden C_{1-3} -alkyyli-ryhmän tai
kahden metyyli-ryhmän substituoima. Erityisen edullisesti
 R^3 merkitsee C_{1-3} -alkyleeni-ryhmää, erityisesti metyleeni-
tai etyleeniryhmää, joka voi olla yhden metyyli-ryhmän subs-
tituoima.

Jos R^4 merkitsee kaavan (II) mukaista ryhmää, niin
20 R^5 merkitsee edullisesti vetyatomia, C_{1-4} -alkyyli-tähdettä,
joka voi mahdollisesti olla fenyyli-tähteen substituoima,
 C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmää, fenyyli-ryhmää, joka voi olla
mahdollisesti halogeeniatomilla substituoitu, tai se mer-
25 kitsee kaavan R^7R^8N - mukaista ryhmää, jossa R^7 merkitsee
vetyatomia tai fenyyli-ryhmää, ja R^8 merkitsee C_{1-4} -asyyli-
tai bentsoyyli-ryhmää tai R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä
bentsimidatsol-2-on-1-yyli-ryhmän.

R^6 merkitsee edullisesti vetyatomia, C_{1-4} -alkyyliä,
30 hydroksi-, C_{1-4} -asyyli-, (C_{1-5} -alkoksi)-karbonyyli- tai
syanoryhmää.

Erityisen edullisia ryhmiä R^5 :lle ovat fenyylin
substituoima C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, mahdollisesti halogeeni-
atomin substituoima fenyyli-ryhmä tai kaavan R^7R^8N mukai-
35 nen ryhmä, jossa R^7 merkitsee fenyyli-ryhmää ja R^8 merkit-

see C_{1-4} -asyyli-ryhmää. Näistä tähteistä ovat erityises-
ti mainitsemisen arvoisia bentsyyli-ryhmä sekä fenyyli-ryh-
mä, joka voi mahdollisesti olla halogeeniatomin substitu-
oima.

5 m on erityisen edullisesti 1.

Jos R^4 merkitsee kaavan (III) mukaista ryhmää, niin
seuraavat tähteet R^9 :lle ovat edullisia: C_{1-3} -alkyyli-täh-
de, joka on substituoitu fenyyli-tähteellä, joka voi mah-
dollisesti sisältää C_{1-4} -alkoksiryhmän; naftyyli-tähde;
10 fenyyli-tähde, joka voi olla 1-3-kertaisesti halogeeniato-
min, C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-ryhmien ja/tai trifluo-
rimetyyli- tai C_{1-4} -asyyli-ryhmän substituoima; 6-jäseni-
nen heteroaryyli-tähde, jossa on 1-2 typpi-atomia.

Erityisen edullisia tähteitä R^9 :lle ovat C_{1-3} -al-
15 kyyli-tähde, joka on fenyyli-ryhmän substituoima, jolloin
fenyyli-ryhmä voi olla yhden C_{1-4} -alkoksiryhmän substituo-
ima; naftyyli-tähde, fenyyli-ryhmä, joka voi olla 1 tai 2
halogeeniatomin, C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-ryhmien ja/
tai trifluorimetyyli-ryhmän substituoima; sekä pyridyyli-
20 ryhmä. Erityisen tärkeitä ovat bentsyyli-ryhmä, joka voi
olla metoksiryhmän substituoima, fenyyli-ryhmä, joka voi
olla halogeeniatomin substituoima, sekä pyridyyli-ryhmä.

P on edullisesti 2.

Jos R^4 merkitsee kaavan (IV) mukaista ryhmää, niin
25 seuraavat merkitykset R^{10} :lle ovat edullisia:

C_{1-8} -alkyyli-tähde- joka on mahdollisesti substi-
tuoitu fenyyli-ryhmällä; C_{3-8} -sykloalkyyli-tähde, joka voi
olla 1-3:n metyyli-ryhmän substituoima; bi- tai trisykli-
nen C_{7-10} -alkyyli-tähde; tai bentsokondensoitu C_{5-7} -syk-
30 loalkyyli-ryhmä.

Erityisen edullisia ovat seuraavat merkitykset
 R^{10} :lle: C_{1-4} -alkyyli-tähde, joka on fenyyli-tähteen subs-
tituoima; C_{6-8} -sykloalkyyli-tähde, joka voi olla fenyyli-
ryhmän substituoima; bentsokondensoitu C_{5-6} -sykloalkyy-
35 li-ryhmä.

R^{11} merkitsee edullisesti vetyatomia tai C_{1-8} -alkyyli-
tähdettä ja erityisesti vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-
tähdettä.

Jos R^4 merkitsee kaavan (V) mukaista ryhmää, niin
5 R^{12} sekä R^{13} merkitsevät edullisesti vetyä.

Jos R^4 merkitsee kaavan (VI) mukaista ryhmää, niin
G:lle ovat edullisia happi- tai rikkiatomi ja R^{14} :lle ja
 R^{15} :lle vetyatomi ja metyyli-ryhmä ovat edullisia.

R^4 merkitsee edullisesti kaavojen (II), (III), (IV)
10 ja/tai (V) mukaista ryhmää, erityisen edullisesti jotain
ryhmistä (II), (III) ja/tai (V).

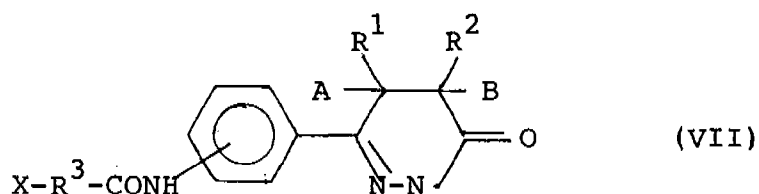
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden yhteydessä, jois-
sa A, B ja R^2 merkitsevät vetyatomia, on kysymys 6-aryyli-
4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonista, kun taas kaavan I
15 mukaisissa yhdisteissä, joissa A, B ovat vetyatomeja ja
 R^1 ja R^2 yhdessä merkitsevät metyleeni-, etyleeni-, pro-
pyleeni- tai butyleeni-ryhmää, on kyseessä 2-aryyli-3,4-
diatsa-bisyklo[4,1,0]heptan-(2)-oni-(5), 2-aryyli-3,4-
diatsa-bisyklo[4,2,0]okten-(2)-oni-(5), 2-aryyli-3,4-di-
20 atsa-bisyklo[4,3,0]nonen-(2)-oni-(5) tai 2-aryyli-3,4-
diatsa-bisyklo[4,4,0]deken-(2)-oni-(5).

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa A ja B
yhdessä muodostavat sidoksen, on kysymys 6-aryyli-3(2H)-
pyridatsinonista.

25 Fysiologisesti siedettävänä happoina tulevat ky-
symykseen esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, fosfori-
happo, etikkahappo, sitruunahappo, viinihappo, maloni-
happo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, ome-
nahappo, sitruunahappo, viinihappo, maitohappo, diamido-
30 sulfonihappo, glutamiinihappo ja asparagiinihappo.

Uudet, kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden
suolat, jotka on valmistettu fysiologisesti siedettävien
happojen kanssa, valmistetaan siten, että

a) kaavan (VII) mukainen yhdiste

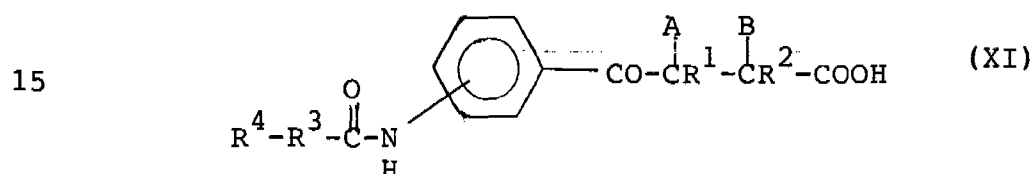


jossa fenyyliähteen substituentit sijaitsevat toisiinsa nähden para- tai meta-asemassa, X on halogeeniatomi ja A:lla, B:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on edellä annetut merkitykset, saatetaan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa



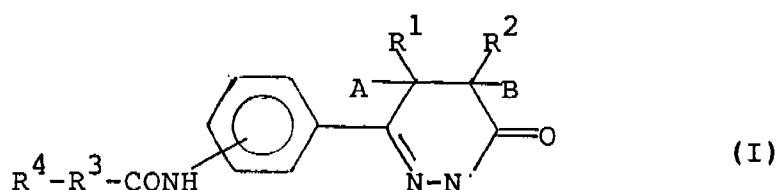
jossa R⁴ merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) kaavan (XI) mukainen ketokarboksyylihappo



jossa A:lla, B:llä, R¹:llä, R²:lla, R³:lla ja R⁴:llä on edellä annetut merkitykset ja asyyliaminoryhmä on para- tai meta-asemassa, syklisoidaan hydratsiinin kanssa, tai

c) siinä tapauksessa, että A ja B yhdessä muodostavat sidoksen ja R² merkitsee metyyliäryhmää, kaavan (I) mukainen dihydropyridatsinoni



jossa R¹:llä, R³:lla ja R⁴:llä on edellä annetut merkitykset ja A, B sekä R² merkitsevät vetyatomeja, saatetaan reagoimaan formaldehydin kanssa ja näin saadut yhdisteet muutetaan mahdollisesti suoloikseen fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

Reaktio a) suoritetaan tavanomaisissa olosuhteissa, t. s. tavallisesti käyttämällä vähintään ekvimolaarista määrää kaavan (VIII) mukaista yhdistettä, siten että läsnä on vähintään ekvimolaarinen määrä apuemästä, joka toimii happoa sitovana aineena, mahdollisesti lisäämällä katalysaattorina toimivaa jodia (kun X ei ole jodi), tarkoituksenmukaisesti jonkin liuottimen läsnäollessa, 0-140°C:n lämpötila-alueella, edullisesti 30-100°C:ssa, mahdollisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa ja mahdollisesti käyttämällä painetta. Sellaisessa tapauksessa on tarkoituksenmukaista käyttää vähintään kahta ekvivalenttia kaavan (VIII) mukaista yhdistettä.

Liuottimina tulevat kysymykseen inertit liuottimet, kuten esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, esimerkiksi tolueeni tai ksyleeni, alifaattiset tai aromaattiset kloorihiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, etyleenikloridi tai klooribentseeni, sykliset alifaattiset eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, alemmat alkanolit, metanoli, etanoli tai isopropanoli, alifaattiset ketonit, kuten asetoni, dietyyliketoni metyylietyyliketoni, tai dialkyyliamidit, kuten dimetyyliformamidi tai N-metyylipyrrolidoni. Apuemäket happona sitovina aineina ovat tarkoituksenmukaisesti epäorgaanisia emäksiä kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, tertiäärisiä orgaanisia amiineja, kuten trietyyliamiini tai amiinin R^4H ylimäärä.

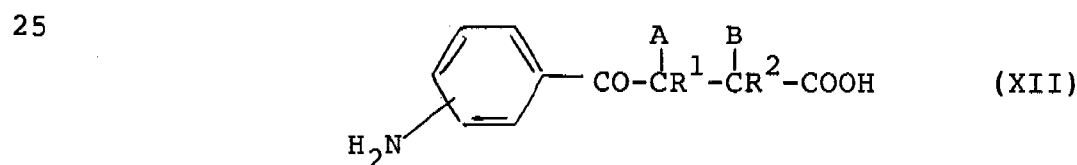
Jodidit katalysaattoreina ovat tarkoituksenmukaisesti alkalijodideja, edullisesti kaliumjodidi ja natriumjodidi, tai kvartäärisiä ammoniumjodideja, kuten esim. tetrabutyyliammoniumjodidi. Jodia käytetään tavallisesti 1-10 mooliprosenttia. Katalysaattoria voidaan käyttää myös 1-molaariseen määrään saakka.

Lähtöaineina käytetyt, kaavan (VII) mukaiset aineet ovat tunnettuja ja voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan.

Renkaansulkemisreaktio b) hydratsiinin kanssa, jota käytetään edullisesti hydraattina, suoritetaan edullisesti jossakin liuottimessa, erityisesti jossakin alemmassa alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa tai propanolissa, syklisessä alifaattisessa eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, tai jossakin dialkyyliamidissa, erityisesti dimetyyliformamidissa tai N-metyylipyrrolidonissa, jolloin lämpötila voi olla 20-150°C, edullisesti 50-100°C. Tavallisesti tällöin käytetään moolia yhdistettä (XI) kohti mooli hydratsiinia tai hydratsiinihydraattia.

Reaktio c) suoritetaan edullisesti jossakin liuottimessa, kuten esimerkiksi jossakin alemmassa alkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, tai jossakin dialkyyliamidissa, kuten dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, jonkin emäksen, kuten NaOH:n, KOH:n tai jonkin tertiaarisen amiinin läsnäollessa, 20-150°C:n lämpötilassa, edullisesti 50-100°C:ssa. Tarkoituksenmukaisesti käytetään moolia kohti yhdistettä (I) (A, B, R² = H) 1-1,5 moolia formaldehydiä. Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa tai korotetussa paineessa.

Lähtöaineina käytetyt, kaavan (XI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että aminohappo, joka on kaavan (XII) mukainen



jossa kaavassa A:lla, B:llä, R¹:llä ja R²:lla on kaavan (I) yhteydessä annetut merkitykset, asyloidaan kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa olosuhteissa, jotka on annettu kaavan (IX) mukaisen yhdisteen asyloinnille kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa, ja täten saatu yhdiste, jos on kysymys kaavan (XI) mukaisen yhdisteen hydrokloridista tai hydrobromidista, vapautetaan vapaaksi aminohapoksi.

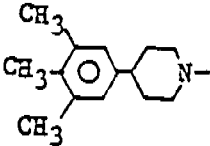
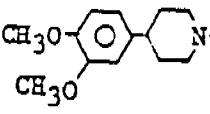
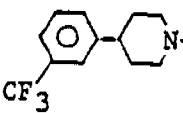
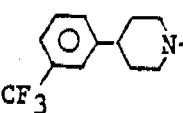
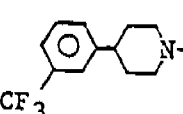
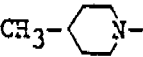
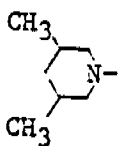
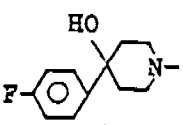
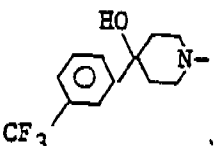
Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan.

Kuvattujen menetelmien mukaisesti voidaan valmistaa seuraavaan yleiskatsaukseen sisältyvät yhdisteet.

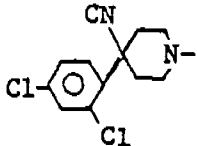
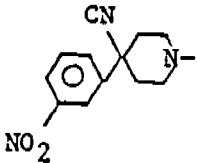
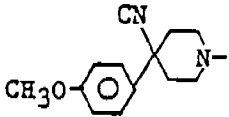
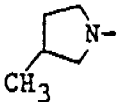
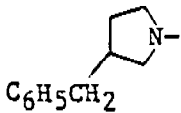
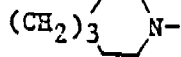
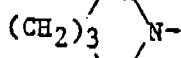
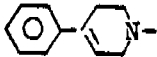
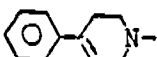
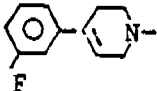
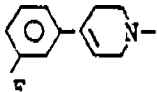
Taulukko 1: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, t hde
 $R^4\text{-}R^3\text{-CONH-}$ para-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		H	H
		CH_3	H
10		-	CH_2 -
		H	H
15		-	CH_2 -
		CH_3	H
20		CH_3	H
		-	CH_2 -
25		H	H
		CH_3	H
30		CH_3	H
		-	CH_2 -
35		-	CH_2CH_2 -
40		CH_3	H

Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		CH_3	H
10		CH_3	H
		CH_3	H
15		H	H
20		$-CH_2-$	-
		CH_3	H
25		CH_3	H
30		CH_3	H
35		H	H

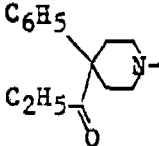
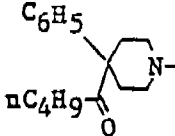
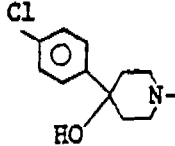
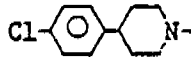
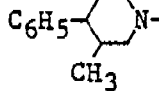
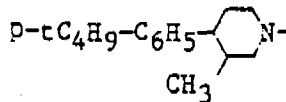
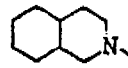
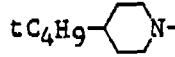
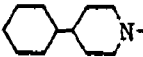
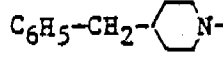
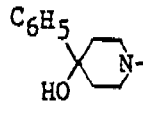
Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		-	CH_2 -
10		H	H
15		CH_3	H
20		CH_3	H
25		H	H
	$(CH_2)_2$ 	-	CH_2 -
	$(CH_2)_3$ 	-	CH_2 -
30	$(CH_2)_3$ 	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	
		-	CH_2 -
		-	CH_2CH_2 -
35		CH_3	H
40		H	H

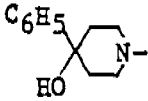
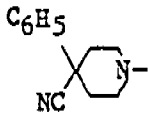
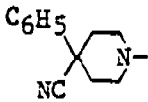
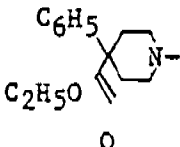
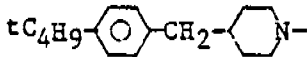
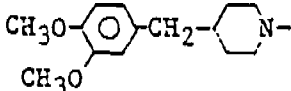
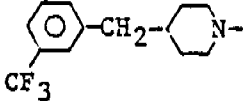
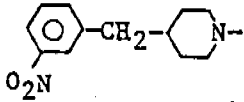
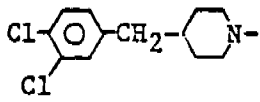
Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		CH ₃	H
		CH ₃	H
10		CH ₃	H
15		CH ₃	H
		H	H
20		- CH ₂ -	-
		CH ₃	H
25		CH ₃	H
		- CH ₂ -CH ₂ -	-
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H

Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		H	H
		- CH ₂ -	-
		CH ₃	H
25		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		- CH ₂ -	-
40		H	H

Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		-	CH_2
10		H	H
15		-	CH_2
20		-	CH_2
25		CH_3	H
		CH_3	H
30		CH_3	H
		CH_3	H
35		CH_3	H
40		CH_3	H

Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05	$n\text{C}_4\text{H}_9-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CONH}-\text{N}$	CH ₃	H
10	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$	CH ₃	H
15	$\text{Naphthalene}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{N}$	CH ₃	H
20	$\text{2-Nitrophenyl}-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
	$\text{2,4-Dichlorophenyl}-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
25	$\text{4-Chlorophenyl}-\text{N}-\text{N}$	- CH ₂ -	-
	$\text{4-Methoxyphenyl}-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
30	$t\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
	$\text{4-Hydroxyphenyl}-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
35	$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H
40	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{N}$	CH ₃	H

Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
		H	H
10		- CH ₂ -	-
		CH ₃	H
15		- CH ₂ -	-
		H	H
20		CH ₃	H
		CH ₃	H
25		- CH ₂ -	-
		H	H
30		CH ₃	H
		H	H
35		CH ₃	H
		H	H
40		H	H

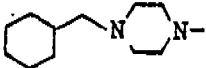
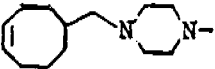
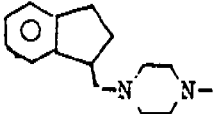
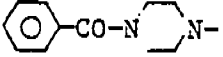
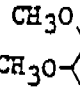
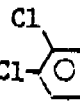
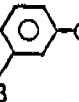
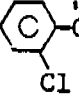
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05	<chem>C6H5CH2-N1CCNCC1</chem>	-	CH ₂
	<chem>Fc1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	H	H
10	<chem>Fc1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
	<chem>Clc1ccccc1CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
15	<chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
	<chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	-	CH ₂
20	<chem>COc1ccccc1CH2-N1CCNCC1</chem>	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
25	<chem>COc1ccccc1CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	H	H
30	<chem>CCCCc1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
35	<chem>Oc1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)CH2-N1CCNCC1</chem>	CH ₃	H
40			

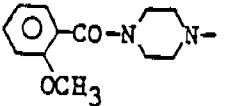
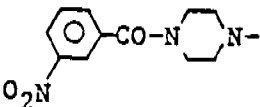
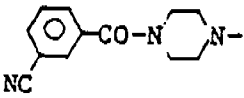
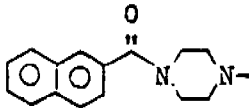
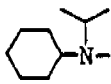
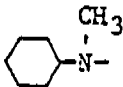
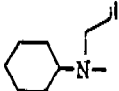
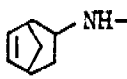
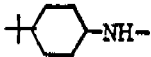
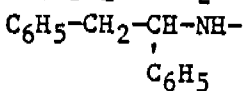
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
		CH ₃	H
20		CH ₃	H
25		- CH ₂ -	-
		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
		CH ₃	H
40		CH ₃	H

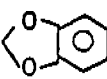
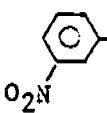
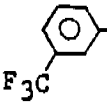
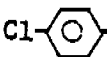
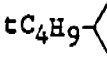
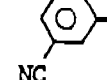
Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		CH_3	H
		CH_3	H
10	CH_3CON 	CH_3	H
15	$nC_4H_9-\underset{\substack{ \\ C_2H_5}}{CH}-\overset{O}{\overset{ }{C}}-N$ 	CH_3	H
20	$tC_4H_9-\overset{O}{\overset{ }{C}}-N$ 	CH_3	H
25		CH_3	H
		CH_3	H
	$t-C_4H_9-$  $-CO-N$ 	CH_3	H
30	CH_3O  $-CO-N$ 	CH_3	H
35	Cl  $-CO-N$ 	CH_3	H
	 $-CO-N$ 	CH_3	H
40	$\overset{O}{\overset{ }{C}}-N$ 	CH_3	H

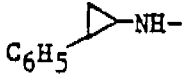
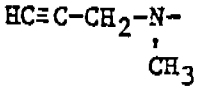
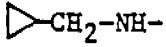
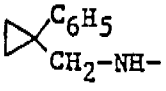
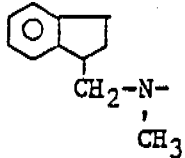
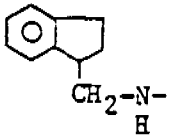
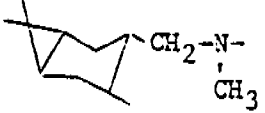
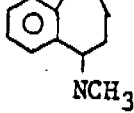
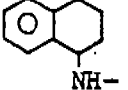
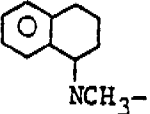
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		CH ₃	H
25		CH ₃	H
		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
	(C ₆ H ₅) ₂ CH-NH-	CH ₃	H
	(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂ -NH-	CH ₃	H
	(C ₆ H ₅) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -NH-	CH ₃	H
40		CH ₃	H

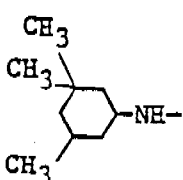
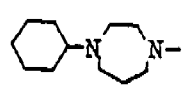
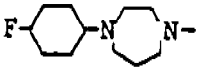
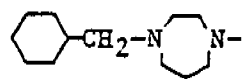
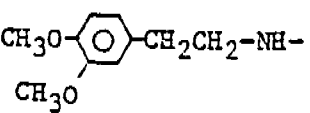
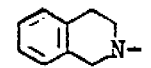
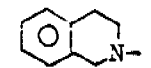
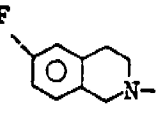
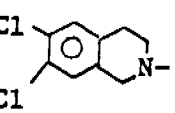
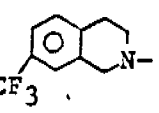
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}- \end{array}$	CH ₃	H
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H
15	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 	CH ₃	H
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H
25	$\begin{array}{c} \text{tC}_4\text{H}_9-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H
30	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	H
35		CH ₃	H
40		CH ₃	H
		CH ₃	H
		CH ₃	H
		CH ₃	H

Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		CH ₃	H
25		CH ₃	H
30		CH ₃	H
35		CH ₃	H
		CH ₃	H
		CH ₃	H
40		CH ₃	H
		CH ₃	H

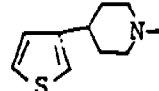
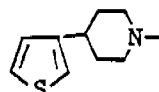
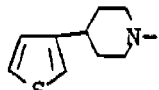
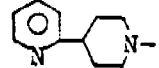
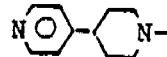
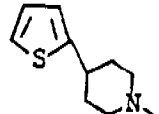
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		H	H
		CH ₃	H
15		H	H
	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -NH-	CH ₃	H
20		CH ₃	H
	syklo-C ₃ H ₅ -NH-	CH ₃	H
	syklo-C ₆ H ₁₁ -NH-	- CH ₂ -	-
25		- CH ₂ -	-
		- CH ₂ CH ₂ -	-
30		H	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
40	(n-C ₈ H ₁₇) ₂ N-	CH ₃	H
	(n-C ₄ H ₉) ₂ N-	- CH ₂ -	-

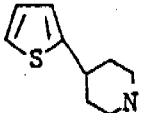
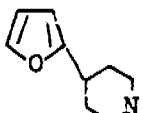
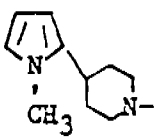
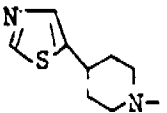
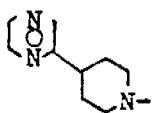
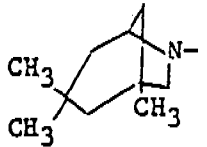
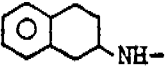
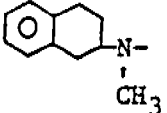
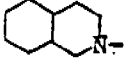
Taulukko 1 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		-	CH ₂
10		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		H	H
25		CH ₃	H
30		-	CH ₂
35		CH ₃	H
40		-	CH ₂
		CH ₃	H

Taulukko 1 jatkoa

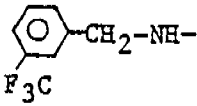
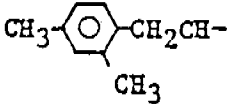
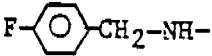
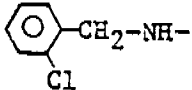
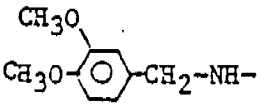
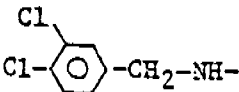
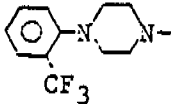
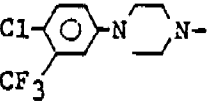
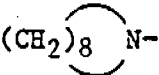
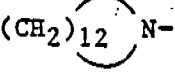
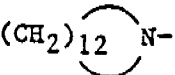
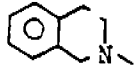
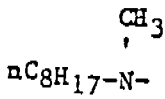
	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
		CH ₃	H
10		H	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		CH ₃	H
		H	H
25		- CH ₂ -	-
		- CH ₂ -	-
30		CH ₃	H
35		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
40		CH ₃	H

Taulukko 1 jatkoa

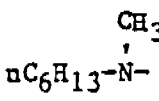
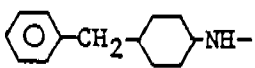
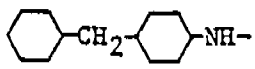
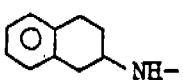
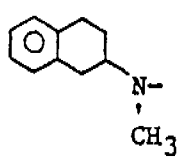
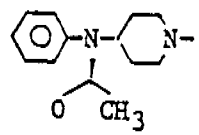
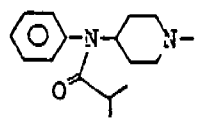
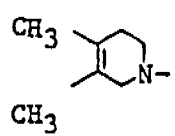
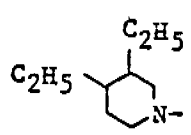
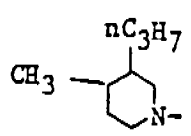
	R^4	R^1	R^2
05		H	H
10		CH ₃	H
15		CH ₃	H
20		CH ₃	H
25		CH ₃	H
30		CH ₃	H
35		CH ₃	H
40		CH ₃	H
		-	-

	R^4	R^1	R^2
05		-	CH_2 -
10		CH_3	H
15		CH_3	H
20		CH_3	H
		CH_3	H
25		CH_3	H
30		CH_3	H
35		CH_3	H
40		CH_3	H
		CH_3	H
		CH_3	H

Taulukko 1 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
		CH ₃	H
20		CH ₃	H
		CH ₃	H
25		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		H	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
		CH ₃	H
40		CH ₃	H

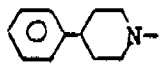
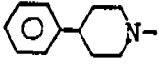
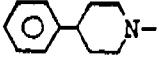
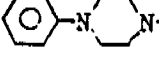
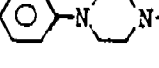
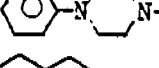
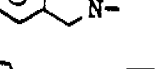
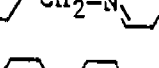
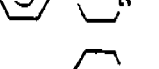
Taulukko 1 jatkoa.

	R ⁴	R ¹	R ²
05		CH ₃	H
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		CH ₃	H
		CH ₃	H
20		CH ₃	H
25		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
40		CH ₃	H

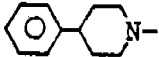
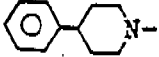
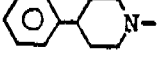
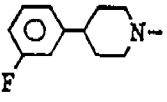
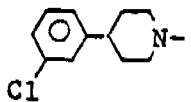
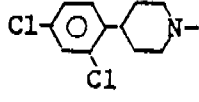
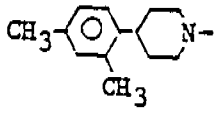
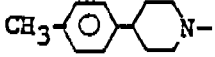
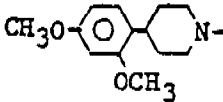
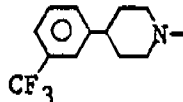
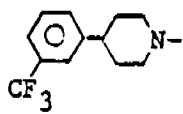
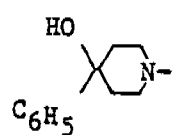
Taulukko 2:

Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = -CH_2-\overset{\overset{|}{CH_3}}{CH}-$
 tähte $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

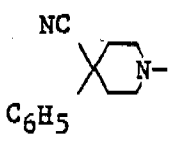
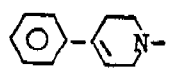
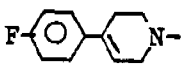
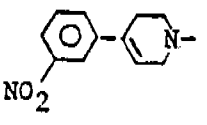
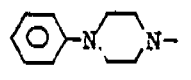
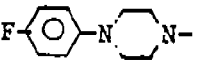
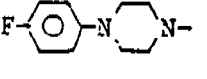
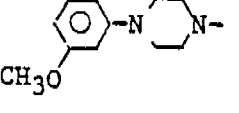
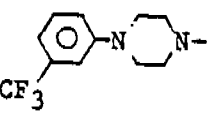
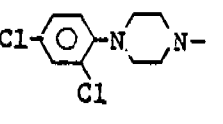
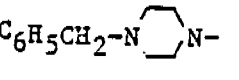
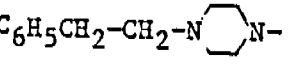
05

	R^4	R^1	R^2
10		CH_3	H
		H	H
		- CH_2 -	-
15		CH_3	H
		H	H
		- CH_2 -	-
20		CH_3	H
		CH_3	H
		H	H
25		CH_3	H
		H	H
		H	H

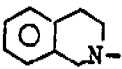
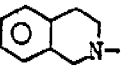
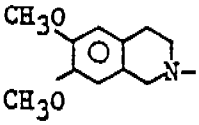
Taulukko 3: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$
 tähde $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

05	R^4	R^1	R^2
		CH_3	H
10		- CH_2 -	-
		- CH_2-CH_2 -	-
15		CH_3	H
		CH_3	H
20		CH_3	H
		CH_3	H
25		- CH_2 -	-
		CH_3	H
30		CH_3	H
		CH_3	H
35		- CH_2 -	-
40		CH_3	H

Taulukko 3 jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		-	CH ₂ -
10		CH ₃	H
		CH ₃	H
15		-	CH ₂ -
		CH ₃	H
20		CH ₃	H
		CH ₃	H
		-	CH ₂ -
25		CH ₃	H
		CH ₃	H
30		CH ₃	H
35		CH ₃	H
		CH ₃	H
	cyclo-C ₆ H ₁₁ -NH-	CH ₃	H

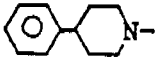
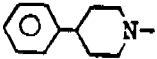
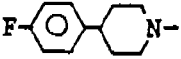
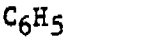
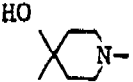
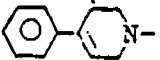
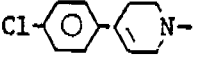
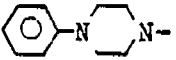
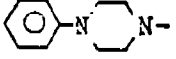
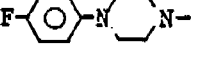
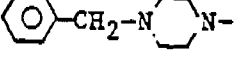
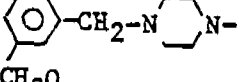
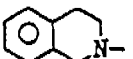
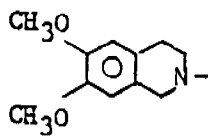
Taulukko 3 jatkoa

	R^4	R^1	R^2
05		CH_3	H
10		-	CH_2
10		CH_3	H
15		CH_3	H

Taulukko 4: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = -CH_2-$,
tähde $R^4-R^3-CO-NH-$ para-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
10		CH ₃	H
15		CH ₃	H
		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
20		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
25		CH ₃	H
		CH ₃	H
30		CH ₃	H
		CH ₃	H
35		CH ₃	H
40		CH ₃	H

Taulukko 5: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = -CH_2CH_2-CH_2-$,
tähde $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		$-CH_2CH_2-$	$-$
		$-CH_2CH_2CH_2-$	$-$
10		CH_3	H
		CH_3	H
15			
		$-CH_2-$	$-$
20		CH_3	H
		H	H
25		CH_3	H
		H	H
		CH_3	H
30		CH_3	H
		$-CH_2-$	$-$
35		CH_3	H
		CH_3	H

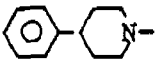
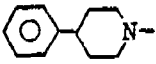
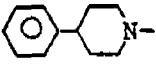
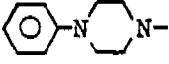
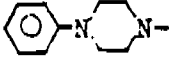
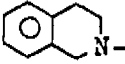
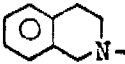
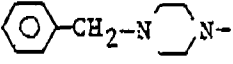
Taulukko 5: jatkoa

R ⁴	R ¹	R ²
	CH ₃	H
	CH ₃	H
	CH ₃	H
	CH ₃	H
	CH ₃	H
	CH ₃	H

Taulukko 6: Yhdisteet I, A, B = H, R³ = -(CH₂)₄-,
tähde R⁴-R³-CO-NH para-asennossa

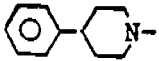
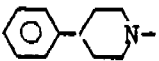
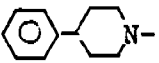
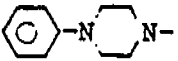
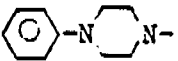
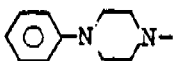
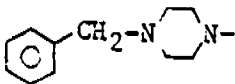
R ⁴	R ¹	R ²
	CH ₃	H
	CH ₃	H
	CH ₃	H

Taulukko 7: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2-$,
tähde $R^4-R^3-\text{CO}-\text{NH}$ para-asennossa

05	R^4	R^1	R^2
		H	H
10		CH_3	H
		-	CH_2 -
15		CH_3	H
		H	H
20		H	H
		CH_3	H
25		CH_3	H

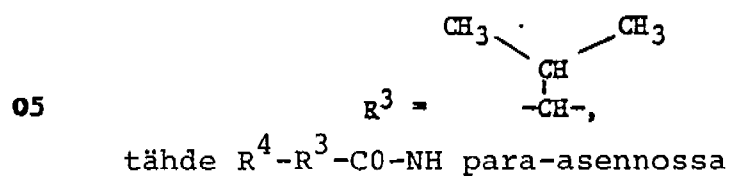
Taulukko 8: Yhdisteet I, A, B = H, R = $\overset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-$
 tähde R⁴-R³-CO-NH para-asennossa

05

	R ⁴	R ¹	R ²
10		H	H
		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
15		H	H
		CH ₃	H
		- CH ₂ -	-
20		CH ₃	H
		CH ₃	H

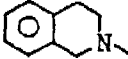
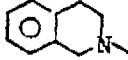
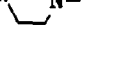
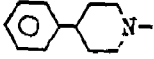
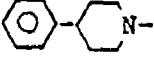
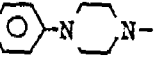
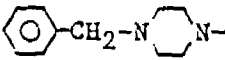
25

Taulukko 9: Yhdisteet I, A, B = ,H

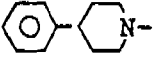
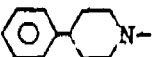
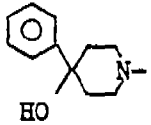
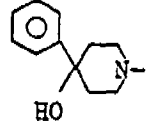
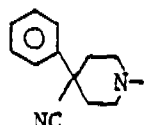
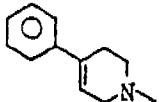
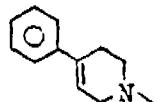
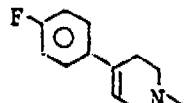
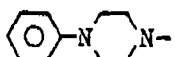
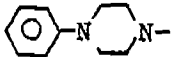
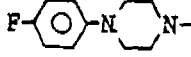
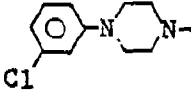


	R^4	R^1	R^2
10		H	H
		CH ₃	H
15		- CH ₂	-
		H	H
20		CH ₃	H
		- CH ₂	-
25		CH ₃	H
		CH ₃	H

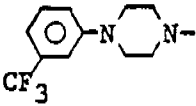
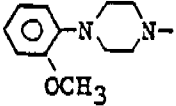
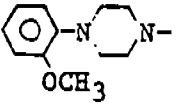
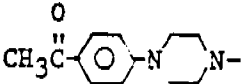
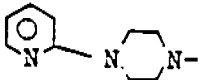
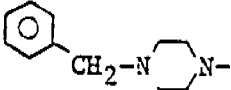
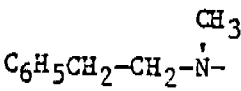
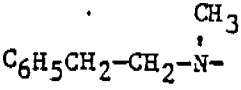
Taulukko 10: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = \overset{nC_3H_7}{\underset{|}{-CH-}}$
 tähte $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

05	R^4	R^1	R^2
10		H	H
		CH ₃	H
		H	H
15		CH ₃	H
		CH ₂	-
		CH ₃	H
20		CH ₃	H
		CH ₃	H

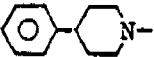
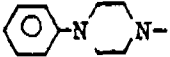
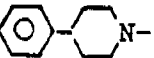
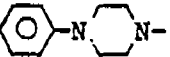
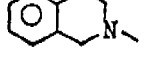
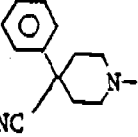
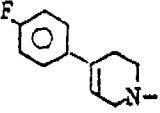
Taulukko 11: Yhdisteet I, A, B = sidos, $R^3 = -CH_2-CH_2-$,
tähde $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		H	H
10		H	CH ₃
		H	H
15		H	CH ₃
20		H	H
25		H	H
		H	CH ₃
30		H	H
35		H	H
		H	CH ₃
		H	H
40		H	H

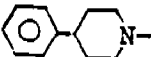
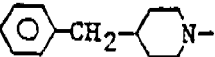
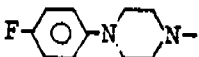
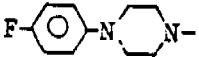
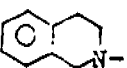
Taulukko 11: jatkoa

	R ⁴	R ¹	R ²
05		H	H
10		H	H
		H	CH ₃
15		H	H
20		H	H
		H	H
25		H	H
30		H	CH ₃
35		H	H

Taulukko 12: Yhdisteet I, A, B = sidos, $R^3 = -\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$,
tähde $R^4-R^3-\text{CO}-\text{NH}$ para-asennossa

05	R^4	R^1	R^2
		H	H
10		H	H
		H	CH_3
15		H	CH_3
		H	H
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{N}-$ 	H	H
20		H	H
25		H	H

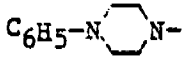
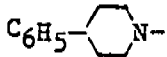
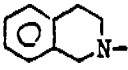
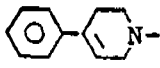
Taulukko 13: Yhdisteet I, A, B = sidos $R^3 = -(CH_2)_3-$,
tähde $R^4-R^3-CO-NH$ para-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		H	H
10		H	H
		H	H
		H	CH ₃
15		H	H
		H	H
20		H	H
25		H	CH ₃

Taulukko 14: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = -CH_2-CH_2-$,
tähde $R^4-R^3-CO-NH$ meta-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		-	CH_2
		-	CH_2CH_2
10		H	H
		CH_3	H
15		CH_3	H
		CH_3	H
20		CH_3	H
25		CH_3	H
		CH_3	H
		CH_3	H
30		CH_3	H
		CH_3	H
35		CH_3	H
		CH_3	H
40		CH_3	H

Taulukko 15: Yhdisteet I, A, B = H, $R^3 = \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$,
 tähde $R^4-R^3-\text{CO}-\text{NH}$ on meta-asennossa

	R^4	R^1	R^2
05		CH_3	H
10		-	CH_2
		CH_3	H
		-	CH_2
15		H	H

Yhdisteillä (I), joissa A, B ja R^2 ovat vetyatomeja ja R^1 ei merkitse vetyatomia (4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonin), asymmetrinen hiiliatomi on 5-asemassa, ja siitä syystä nämä yhdisteet saadaan rasemaattinsa muodossa.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 merkitsee substituotua alkyleeniryhmää, voivat sisältää tässä alkyleeniketjussa asymmetrisen hiiliatomin. Keksintö koskee myös enantiomeerejä, jotka erotetaan tunnetulla tavalla, esim. muodostamalla diastereomeerisiä suoloja
10 jonkin optisesti aktiivisen karboksyylihapon tai sulfo-nihapon kanssa, tai voidaan saada käyttämällä vastaavasti optisesti aktiivisia esituotteita, kuten esim. kaavojen (VII), (X) tai (XI) mukaisia yhdisteitä.

Sitäpaitsi voi yhdisteiden (I) amiiniosassa R^4 olla
15 asymmetrinen hiiliatomi. Niiden valmistus tapahtuu edullisesti käyttämällä edullisesti lähtöaineena optisesti aktiivisia amiineja (VIII), näiden reaktion avulla yhdisteen (VII) kanssa tai välituotteiden (X) tai (XI) kautta.

Yhdisteet (I), joissa R^1 ja R^2 yhdessä merkitsevät
20 metyleeni-, etyleeni-, propyleeni- tai butyleeni-ryhmää (3,4-diatsa-bisyklo[4,1,0]-heptenoni, 3,4-diatsa-bisyklo[4,2,0]-oktenoni, 3,4-diatsa-bisyklo[4,3,0]-nonenoni sekä 3,4-diatsa-bisyklo[4,4,0]-dekenoni), muodostavat myös 3,4-diatsa-bisyklo[4,n,0]-alken-(2)-oni-(5)-renkaan
25 asymmetristen C-atomien 1 ja 6 vuoksi rasemaatteja. Keksintö koskee myös näistä saatavia enantiomeerejä.

Kaavaa I vastaavilla, keksinnön mukaisilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla, jotka on muodostettu farmaseuttisesti siedettävien happojen kanssa, on erityisesti
30 trombosyyttien aktiivisuutta estäviä sekä verenpainetta alentavia, mahahapon erityistä estäviä tai positiivisia ionotrooppisia ominaisuuksia.

Keksinnön mukaisten tuotteiden farmakodynaamisten ominaisuuksien tutkimiseen käytettiin seuraavia menetelmiä:

35 1. Kollageenin indusoiman ihmisen trombosyyttien aggregaation estäminen in vitro.

Trombosyyttejä runsaasti sisältävää plasmaa erotetaan sentrifugoimalla (300 g, 10 minuutin ajan 4°C:ssa) laskimon sitraattiverestä. Trombosyyttien aggregaation fotometrinen mittaus suoritetaan lisäämällä $MgCl_2$:a (loppukonsentraatio 0,02 mg 9 ml) ja "Collagen Stagoa" (loppukonsentraatio 0,02 mg/ml) Born-Aggregometerissä Mk 3. Aggregaation mittana on maksimaalinen ekstinktion muutos/sekunti.

Aggregaatiota estävää vaikutusta koskeva koe suoritetaan 10 minuutin pituisen inkubointiajan jälkeen.

10) EC 50 % on se konsentraatio, joka aiheuttaa aggregaation 50 %:isen estymisen.

2. Verenpainetta alentava vaikutus nukutetulla rotalla.

Verenpainetta alentavan vaikutuksen tutkimiseksi saavat 3-5 koiraspuolista, uretaani-narkoosissa (1,78 mg/kg i.p.) olevaa Sprague-Dawley-rottaa (240-280 g) tutkittavia yhdisteitä vatsaontelonsisäisesti tai laskimonsisäisesti annettuna.

Verenpaineen mittaus arteria carotiksessa suoritetaan Statham-muuntimen avulla. ED 20 % on se annos, joka alentaa keskimääräistä carotiksen verenpainetta 20 %:lla.

3. Mahahapon erityksen esto

Mahahapon erityksen estyminen ilmenee mahan limakalvon pH-arvon nousuna. Se tutkitaan 4 naaraspuolista Sprague-Dawley-rottaa (160-180 g) käsittävillä ryhmillä. Eläimet eivät saa 48 tunnin kuluessa ruokaa (vettä ad libitum) ja ne esikäsitellään koeyhdisteen erilaisin annoksien (p.o.). Yhden tunnin kuluttua ne nukutetaan heksaboorigarbitaalin Na:lla (46,4 mg/kg i.v.). Tämän jälkeen viedään pH-elektrodi (Philips-Peszial-elektrodi tyyppi CJP) mahaan ja mitataan mahan limakalvon yläpinnan pH-arvo (pH-arvo käsittelemättömillä eläimillä: $1,40 \pm 0,002$; N = 200). Annettujen annosten logaritmien ja pH-arvon lisääntymisen välistä lineaarisesta laskusta määritetään ED 0,75:nä annos, joka käsittelemättömiin kontrollieläimiin verrattuna saa aikaan pH-nousun, joka on keskimääräisesti 0,75. Keksinnön mukaiset annokset vaikuttavat näissä kokeissa hyvin pieninä annoksina.

Edellä kuvatussa kokeessa n:o 1 (trombosyyttien aggregaation esto) saatiin keksinnön mukaisilla yhdisteillä seuraavat tulokset:

<u>Esimerkki n:o</u>	<u>EC 50 %</u>	<u>Esimerkki n:o</u>	<u>EC 50 %</u>
8	0,02	75	1
13	0,01	76	1
14	0,2	77	0,1
21	0,05	78	0,01
22	0,008	81	0,01
28	0,7	82	0,1
29	0,002	88	1
31	0,01	94	0,1
35	0,02	98	0,1
37	0,002	99	0,4
42	0,003	103	0,1
51	0,03	107	0,006
53	2	116	0,1
63	0,9	118	0,02
66	0,3	129	0,01

Hakemusjulkaisusta DE 2 123 246 ja 2 304 977 tunnetuilla rakenteellisesti läheisillä vertailuyhdisteillä saatiin samassa kokeessa puolestaan seuraavat tulokset:

	<u>Esimerkki</u>	<u>EC 50 %</u>
DE 2 123 246	1	10
"	4	3
"	9	5
"	11	40
"	14	6
"	20	44
"	22	34
"	23	> 46
"	25	26
"	27	> 46
DE 2 304 977	8	> 100
"	9	> 100
"	11	100

Edellä kuvatussa kokeessa n:o 2 (verenpainetta alentava vaikutus) saatiin keksinnön mukaisilla yhdisteillä seuraavat tulokset:

	<u>Esimerkki</u>			<u>Esimerkki</u>		
	<u>n:o</u>	<u>i.v.</u>	<u>i.p.</u>	<u>n:o</u>	<u>i.v.</u>	<u>i.p.</u>
5	6	0,1		72		0,001
	8	0,01		73	0,02	
	24	0,01		75	0,1	
	40		0,007	76		0,02
10	41	0,02		77		0,02
	42		0,02	86		0,07
	53	0,2		90	0,2	
	65		0,005	98	0,03	
	67	0,005		101	0,05	

15 Vastaavat arvot vertailuyhdisteille olivat seuraavat:

			<u>ED 20 %</u>		
			<u>Esimerkki</u>	<u>i.v.</u>	<u>i.p.</u>
DE 2	123	246	11	1	
	"		14		1
20	"		20	1	
	"		23	1	
DE 2	304	977	11	1	

25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden tärkein vaikutus liittyy trombosyyttien aggregaation estoon. Ne soveltuvat sen vuoksi erikoisesti tromboosien ennaltaehkäisyyn esim. sydäninfarktin jälkihoidossa tai laskimotulehduksen hoidossa.

30 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää terapeuttisten valmisteiden muodossa, jotka farmaseuttisesti tavanomaisten kantaja- ja laimennusaineiden ohella sisältävät vaikuttavana aineena kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa.

Terapeuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla tavanomaisten kantaja-aineiden tai laimennusaineiden kanssa sekä tavanomaisesti käytettyjen farmaseuttisesti teknisten apuaineiden kanssa siten, että ne vastaavat toivottua annostelutapaa sopivin annostuksin. Tällöin ihmisellä tulevat kysymykseen annokset 0,1-100 mg, jolloin suun kautta tapahtuva antaminen on edullinen.

Antomuotoja, jotka soveltuvat suun kautta tapahtuvaan annosteluun, ovat esimerkiksi tabletit, kelmu-tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, jauheet, liuokset, suspensiot sekä depot-muodot.

Käyttöä varten käsitellään keksinnön mukaisesti käytettävät yhdisteet galeenisessa farmasiassa tavanomaisten kantaja-aineiden kanssa. Vastavat tabletit voidaan saada esim. sekoittamalla vaikuttava aine tunnettujen apuaineiden kanssa, esim. inerttien laimennusaineiden, kuten dekstroosin, sokerin, sorbitolin, polyvinyylipyrrolidonin, mannitolin, kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin tai maitosokerin kanssa, hajottavien aineiden, kuten maissin, tärkkelyksen, algiinihapon tai polyvinyylipyrrolidonin kanssa, sideaineiden, kuten tärkkelyksen tai gelatiinin kanssa, luistoaineiden, kuten magnesiumstearaatin tai talkin kanssa ja/tai depot-vaikutuksen saavuttamiseen soveltuvien aineiden, kuten karboksipoly-metyleenin, karboksimeetyyliselluloosan, selluloosa-asetaattifosfaatin tai polyvinyyliasetaatin kanssa. Tablettilit voivat myös koostua useammista kerroksista (vrt. H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

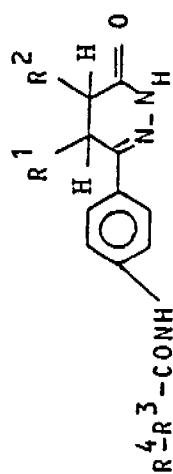
Vastaavasti voidaan rakeita valmistaa päällystämällä tablettien kanssa yhdenmukaisesti valmistettuja rakeita tavanomaisilla rakeiden päällystämiseen käytetyillä aineilla, esim. polyvinyylipyrrolidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Tällöin voi rakeiden päällyks koostua myös useammista kerroksista, jolloin käytetään edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Uusien 6-(asyyliaminoaryyli)-3(2H)-pyridatsinonien valmistusta valaistaan seuraavin esimerkein:

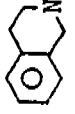
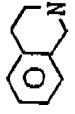
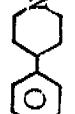
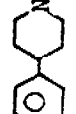
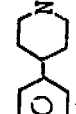
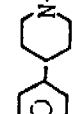
Esimerkki 1

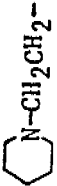
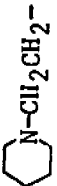
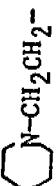
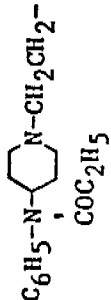
5 5,8 g (20 mmol) 6-(p-(3-klooripropionyyliamino)-fenyyli)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsonia sekoitettiin 3,5 g:n (25 mmol) kaliumkarbonaattia ja 2,17 g:n (25 mmoolia) kanssa morfoliinia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia 8 tunnin ajan 80°C:ssa. Sen jälkeen kun oli lisätty 500 g jää/vettä, kiteytymä poistettiin imemällä. Dimetyyliformamidi/10 vedessä suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen suoritettiin kuivaus suurtyhjössä, 50°C:ssa ja saatiin 5,4 g (82 %) 6-(p-3-(1-morfoliino)propionyyliamino-fenyyli)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonia värittöminä kiteinä, sp. 183-185°C.

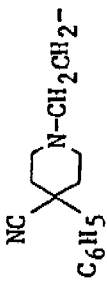
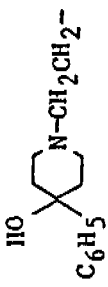
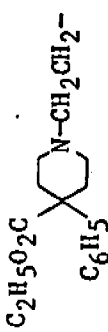
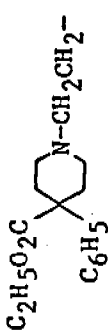
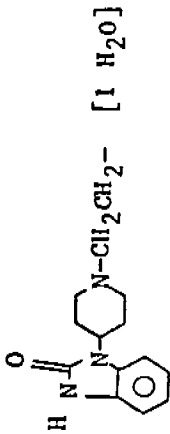
15 Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa valmistettiin esimerkin 2 yhdisteet yhdisteeseen 103 saakka. Kun yhdisteet saostuvat öljynä, voidaan ne puhdistaa uuttamalla metyleenikloridilla ja/tai piihappogeelin tai aluminiumoksidin kautta suoritettun pylväskromatografian avulla metyleeni-kloridi/metanoli-seokset liuottimena.20



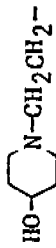
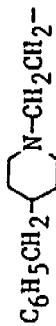
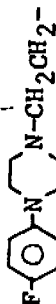
Esimerkki no.	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. . . [°C]
2	(H ₃ C) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	74- 75
3	(H ₃ C) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	168-170
4	 -NH-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	143-145
5	 -NH-CH ₂ CH ₂ -	H	H	168-170
6	 -N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	87- 89
7	 -N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	165-166

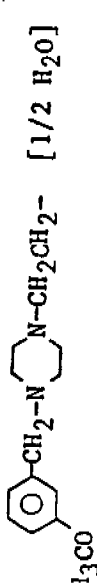
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
8	 N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	119-121
9	 N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	191-192
10	(CH ₂) ₆ N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	180-183
11	(CH ₂) ₆ N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	160-162
12	 N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	228-230
13	 N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	238-240
14	 N-CH ₂ CH ₂ -	- CH ₂ -	-	244-247
15	 N-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-	240-241

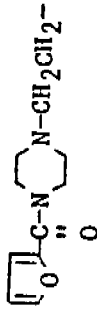
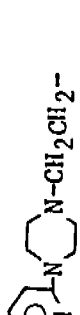
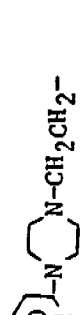
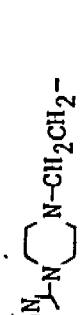
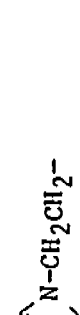
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [x H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
16		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		191-192
17		CH ₃	H	148-150
18		H	H	150-152
19		-CH ₂ -		154-155
20		-CH ₂ -CH ₂ -		115-117
21		CH ₃	H	216-217

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [x H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
22	 <chem>CN(C)c1ccc(C#N)cc1</chem>	CH ₃	H	208-210
23	 <chem>CN(C)c1ccc(O)cc1</chem>	CH ₃	H	239-240
24	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(CN(C)C)cc1</chem>	CH ₃	H	113-115
25	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(CN(C)C)cc1</chem>	H	H	197-199
26	 <chem>CN(C)CCN1CCCC1CCc2ccccc2</chem>	CH ₃	H	168-169

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [x H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
27	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{H})(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	CH ₃	H	245-247
28	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{H})(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	H	H	261-263
29	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	CH ₃	H	204-206
30	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	H	H	235-236
31	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	CH ₃	H	200-201
32	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	CH ₃	H	210-212
33	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	CH ₃	H	187-188

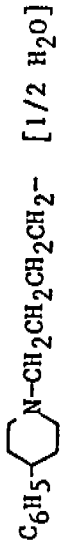
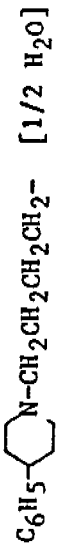
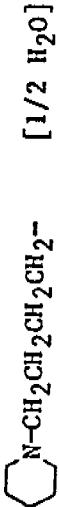
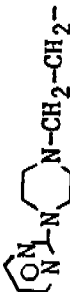
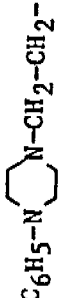
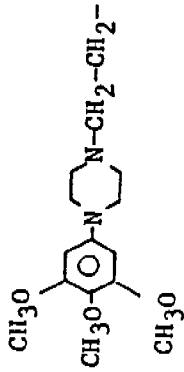
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
34		H	H	216-218
35		CH ₃	H	190-192
36		H	H	192-194
37		CH ₃	H	223-225
38		CH ₃	H	145-147
39		H	H	235-236
40		H	H	207-209

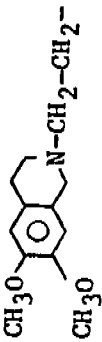
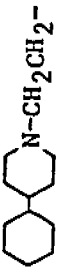
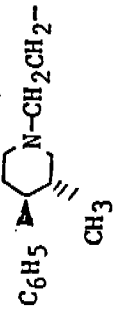
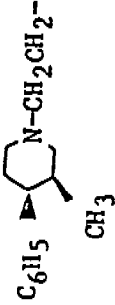
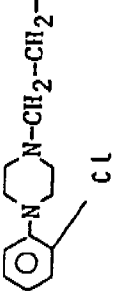
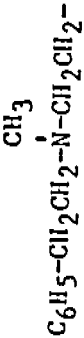
Esimerkki R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O] n:O		R ¹	R ²	[°C]
41		CH ₃	H	86- 89
42	C ₆ H ₅ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	261-263
43	C ₆ H ₅ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	H	H	255-257
44	HOCH ₂ CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	228-230
45	HOCH ₂ CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	H	H	219-221
46	C ₆ H ₅ CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	178-179
47	C ₆ H ₅ -CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂) ₂ -	H	H	171-173

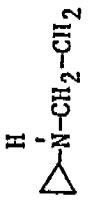
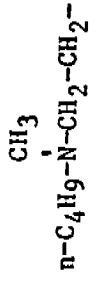
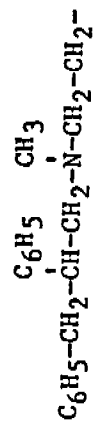
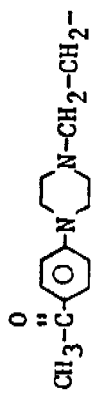
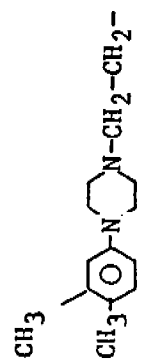
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
48		H	H	134-136
49		H	H	200-202
50		CH ₃	H	193-195
51		H	H	252-254
52		H	H	224-225
53		CH ₃	H	198-200
54		H	H	248-251

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [x H ₂ O]	R ¹	R ²	[°C]
55	<chem>C6H5-CH2-N-CH2-</chem>	CH ₃	H	170-171
56	<chem>C6H5-CH2-N-CH2-</chem>	-CH ₂ -	[1 H ₂ O]	199-200
57	<chem>C6H5-CH2-N-CH2-</chem>	-CH ₂ -		184-185
58	<chem>C6H5-CH2-N-CH(CH3)-</chem>	CH ₃	H	200-202
59	<chem>C6H5-CH2-N-CH(CH3)-</chem>	-CH ₂ -	[1 H ₂ O]	194-195
60	<chem>C6H5-CH2-N-CH2CH2CH2-</chem>	CH ₃	H	112-113
61	<chem>C6H5-CH2-N-CH2CH2CH2-</chem>	CH ₃	H	295-297

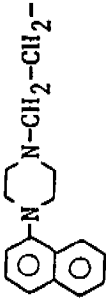
x HCl

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [x H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
62		H	H	129-130
63		CH ₃	H	115-117
64		H	H	190-192
65		CH ₃	H	118-124
66		-CH ₂ -CH ₂ -		255-257
67		CH ₃	H	92-96

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
68		H	H	129-130
69		H	H	263-265
70		H	H	207-209
71		H	H	183-184
72		CH ₃	H	63-65
73		-CH ₂ -		265-267
74		H	H	121-123

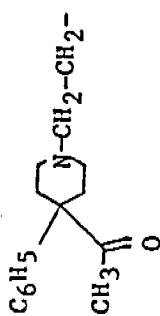
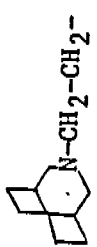
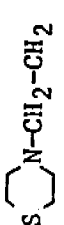
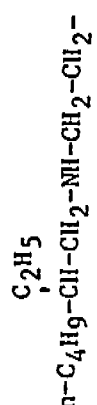
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
75		CH ₃	H	125 (haj.)
76		CH ₃	H	60-66
77		CH ₃	H	50-54
78		CH ₃	H	232-234
79		CH ₃	H	201-202

Esimerkki R⁴-R³- [X H₂O]
n:O

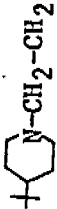
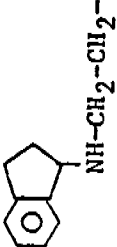
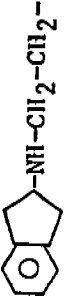
	R ¹	R ²	Sp. [°C]
80		H	125-127 (. 0,5 H ₂ O)
81		H	185-187
82	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -N  -CH ₂ -CH ₂ -	H	85-87
83		H	132-135
84	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -N  -CH ₂ -CH ₂ -	H	115-120
85	CH ₃ -N  -CH ₂ -CH ₂ -	H	95-102
86		H	

1) 01jy

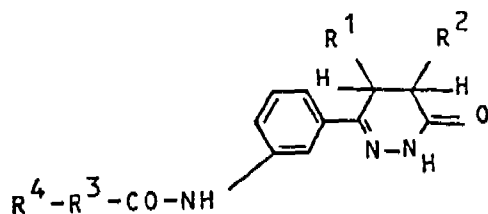
2) R_f=0,13 (ohutkerroskromatografia:
Kieselgel Merck 60 F₂₅₄, kerrospak-
suus 0,25 mm, ajoainéena (tilavuus-
osina) 50 osaa etyyliasetattia, 20
osaa etikkahappoa, 5 osaa metanolia)

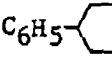
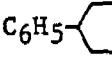
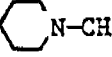
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
87		CH ₃	H	200-202
88		CH ₃	H	187-189
89		CH ₃	H	85-87
90		CH ₃	H	183-185
91		CH ₃	H	1) öljy 2) R _f =0,22 (ohutkerroskromatografia: ajoaineena 90 osaa dikloorimataa- nia, 10 osaa metanolia)
92		CH ₃	H	123-124

Esimerkki R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]		R ¹	R ²	Sp. [°C]
n:o				
93		CH ₃	H	58-60
94		CH ₃	H	85-87
95		CH ₃	H	149-150
96		CH ₃	H	122-126
97		CH ₃	H	75-78
98		CH ₃	H	139-142

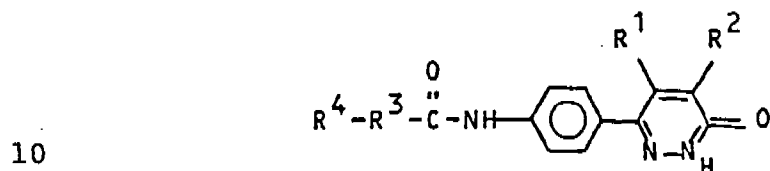
Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	S _D . [°C]
99		H	H	175-177
100		CH ₃	H	93-95 (. 0,5 H ₂ O)
101		CH ₃	H	170-173
102		CH ₃	H	226-228 (. 1HCl . 0,5 H ₂ O)
103		CH ₃	H	190-192

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saatiin 6-(m -
(3-klooripropionyyliamino)fenyyli)-4,5-dihydro-3(2H)-
pyridatsinonin reaktion avulla esimerkkien 104-106 mukai-
set yhdisteet.



	Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³ - [X H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
15	104	C ₆ H ₅ -  N-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	189-190
	105	C ₆ H ₅ -  N-CH ₂ CH ₂ -	H	H	182-183
20	106	 N-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	154-156

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saatiin
 6- $\sqrt{p}$ -(3-klooripropionyyliamino)fenyyli-3-(2H)-pyridatsi-
 nonista sekä 6- $\sqrt{p}$ -(3-klooripropionyyliamino)fenyyli-5-
 metyyli-3(2H)-pyridatsinonista tai 6- $\sqrt{p}$ -(3-klooripropio-
 5 nyyliamino)fenyyli-6-metyyli-3(2H)-pyridatsinonista
 esimerkkien 106-116 mukaiset yhdisteet.



	Esimerkki	R^4-R^3- n:o	$[X H_2O]$	R^1	R^2	Sp. [$^{\circ}C$]
15	107			H	H	235-237
	108			H	H	249 (. 0,5 H ₂ O)
20	109			H	H	300 (. 0,5 H ₂ O)
	110			H	H	250-251 (. 1 HCl . 1 H ₂ O)
25	111			H	H	260-261 (. 0,25 H ₂ O)
	112			H	H	114-145 (. 1 H ₂ O)
30	113			CH ₃	H	223-226 (. 0,5 H ₂ O)
	114			CH ₃	H	124-127 (. HCl . 2 H ₂ O)
35	115			H	CH ₃	239-240 (. H ₂ O)
	116			H	H	209-212 (. 0,75 H ₂ O)

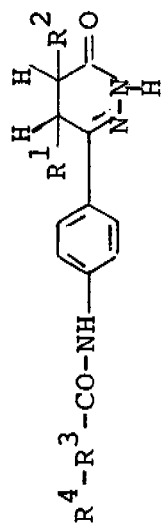
Esimerkki 117

4,0 g (10 mmoolia) 6-[p-(3-(4-fenyylipiperid-
 1-yyli)-propionyyliamino)fenyyli]-4,5-dihydro-3(2H)-
 5 pyridatsinonia palautusjäähdytettiin 15 ml:ssa etano-
 lia 1,5 ml:n kanssa 37 %:ista formaliiniliuosta sekä
 40 ml:n kanssa 4 %:ista KOH:n etanoliliuosta. Sen jälkeen
 kun liukenemattomat osat oli imetty pois, emäliusos väke-
 vöitiin ja kiteytettiin isopropanolista. Saatiin 2,2 g
 6-[p-(3-(4-fenyylipiperid-1-yyli)-propionyyliamino)fe-
 10 nyyli]-4-metyyli-3(2H)-pyridatsinonia vaalean beige-
 värisinä kiteinä, sp.: 239-240°C.

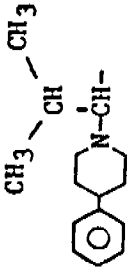
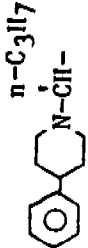
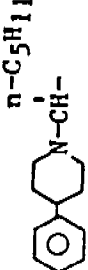
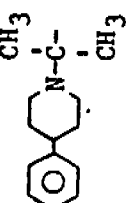
Esimerkki 118

Yhdenmukaisesti esimerkin 117 kanssa valmistet-
 tiin 6-[p-(3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)-propionyyli-
 15 amino)fenyyli]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonista
 6-[p-(3-(4-fenyylipiperatsin-1-yyli)propionyyliamino)-
 fenyyli]-4-metyyli-3(2H)-pyridatsinoni, sp. 257-260°C
 (. 0,5 H₂O).

Yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa saatiin 6-[p-
 20 (kloori- tai bromialkanoyylioksyyli(amino)-fenyyli]-4,5-
 dihydro-5-metyyli-3(2H)-pyridatsinonin reaktion avulla
 4-fenyylipiperidiinin tai fenyylipiperatsiinin kanssa
 esimerkkien 119-129 mukaiset yhdisteet.



Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³	[x H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
119			CH ₃	H	208-209
120			CH ₃	H	206-207 (. 1 H ₂ O)
121			CH ₃	H	256-258
122			CH ₃	H	204-206
123			CH ₃	H	198-199 (. 0,5 H ₂ O)
124			CH ₃	H	
125			CH ₃	H	90-95 (. 1 H ₂ O)

Esimerkki n:o	R ⁴ -R ³	[α H ₂ O]	R ¹	R ²	Sp. [°C]
126			CH ₃	H	100-102 (. 1,5 H ₂ O)
127			CH ₃	H	78-80 (. 1 H ₂ O)
128			CH ₃	H	78-80 (. 1 H ₂ O)
129			CH ₃	H	203-205

Esimerkki 130

6- $\{p-[3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{-propionyylimino}]\text{-fenyylil}\}$ -4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinoni

A. 3- $\{p-[3\text{-klooripropionyylimino}]\text{-bentsoyylil}\}$ -propionihappo

5 19,2 g (100 mmoolia) 3-(p-aminobentsoyylil)-propionihappoa sekoitettiin 24,8 g:n kanssa (195 mmoolia) 3-klooripropionylikloridia 200 ml:ssa absoluuttista asetonia 10 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Väkevöinnin
10 jälkeen jäännös sekoitettiin 200 ml:n kanssa vettä. Imettiin pois 10°C:ssa, pestiin kylmällä asetonilla ja kuivattiin tyhjässä 100°C:ssa. Saatiin 21 g (75 %) 3- $\{p-[3\text{-klooripropionyylimino}]\text{-bentsoyylil}\}$ -propionihappoa lellahtavina kiteinä, sp. 181-182°C (asetonitriili).

15 B. 3-p- $\sqrt{3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{propionyylimino}}\}$ -bentsoyylil-propionihappo

56 g (200 mmoolia) 3- $\{p-[3\text{-klooripropionyylimino}]\text{-bentsoyylil}\}$ propionihappoa sekoitettiin 60,7 g:n kanssa (440 mmoolia) kaliumkarbonaattia sekä 35,5 g:n
20 kanssa (220 mmoolia) fenyyllipiperidiiniä 900 ml:ssa dimetyyliformamidia 8 tunnin ajan 80°C:ssa. Sen jälkeen kun oli lisätty 2 kg jää/vettä, kiteytymä poistettiin imemällä. Dimetyyliformamidi/vedestä suoritettua uudelleen-
kiteyttämisen jälkeen kiteytymä kuivattiin suurtyhjös-
25 sä 50°C:ssa ja saatiin 70 g (86 %) 3- $\{p-[3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{propionyylimino}]\text{-bentsoyylil}\}$ -propionihappoa, värittömiä kiteitä, sp. 237-238°C.

C. 6- $\{p-[3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{propionyylimino}]\text{-fenyylil}\}$ -4,5-dihydro-3(3H)-pyridatsinoni

30 10 g (23,7 mmoolia) 3- $\{p-[3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{-propionyylimino}]\text{-bentsoyylil}\}$ -propionihappoa sekoitettiin 1,2 g:n kanssa (23,7 mmoolia) hydratsiinihydraattia 200 ml:ssa etanolia 5 tunnin ajan 80°C:ssa. Poistettiin imemällä ja kiteytettiin dimetyyliformamidi/vedestä.
35 Saatiin 7,6 g (78 %) 6- $\{p-[3-(4\text{-fenyylipiperidino})\text{propio-}$

nyyliamino/fenyyli}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonia.1/4 H₂O, värittäminä kiteinä, sp. 238-240°C.

Yhdenmukaisesti esimerkin 130 kanssa voidaan valmistaa esimerkkien 1-129 mukaiset yhdisteet.

5

Esimerkki 131

6-{p-[3-(2-fenyylietyyliamino)propionyyliamino]-
fenyyli}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinoni

11,18 g (40 mmoolia) 6-{p-[3-(2-fenyylietyyliamino)propionyyliamino]fenyyli}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinonia pan-
10 tiin 250 ml:aan etanolia. Sen jälkeen kun pisaroittain oli lisätty 26,5 g (220 mmoolia) 2-fenyylietyyliamiinia, palautusjäähdytettiin 6 tunnin ajan. Liukenemattomat osa-
set poistettiin suodattamalla ja liuottimen poistamisen
15 jälkeen emäliuos kiteytettiin lisäämällä asetonia. Meta-
nolista kaksi kertaa suoritettua uudelleenkiteyttämisen
jälkeen saatiin 5,3 g 6-{p-[3-(2-fenyylietyyliamino)propionyyliamino]fenyyli}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinoni.
HCl:a, sp. 269-270°C.

20 Saatu hydrokloridi liuotettiin vapaaksi emäksek-
si muuttamista varten metanoliin sekä laimennettiin ekvi-
molaarisella määrällä natriummetylaattia. Liuottimen
poistamisen jälkeen ja kun oli lisätty vettä, aine
ekstrahoitettiin metyleenikloridin kanssa. Na₂SO₄:n päällä
25 suoritettua metyleenikloridi-jakeen kuivauksen ja liuot-
timen poistamisen jälkeen aine sekoitettiin asetonin
kanssa ja poistettiin imemällä. Saatiin 6-{p-[3-(2-fe-
nyylietyyliamino)-propionyyliamino]fenyyli}-4,5-dihydro-
3-(2H)pyridatsinonia, jonka sulamispiste oli 130-132°C.

Galeenisia esimerkkejä

A) Tablettien valmistus

Koostumus:

5	Vaikuttava aine	10 mg
	Polyvinyyli-pyrrolidoni (keskim. m.p. 25 000)	170 mg
	Polyetyleeniglykoli (keskim. m.p. 4000)	14 mg
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	40 mg
	Talkki	4 mg
10	Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
		240 mg

15 Vaikuttava aine kostutetaan polyvinyyli-pyrrolidonilla 10 %:isessa, vettä sisältävässä liuoksessa, ajetaan sihdin läpi, jonka sihdinreiän sisäleveys on 1,0 mm, sekä kuivataan 50°C:ssa. Tämä rakeinen tuote sekoitetaan polyetyleeniglykolin (keskim. m.p. 4000), hydroksipropyylimetyyliselluloosan, talkin sekä magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan tableteiksi á 240 mg.

B) Rakeiden valmistus:

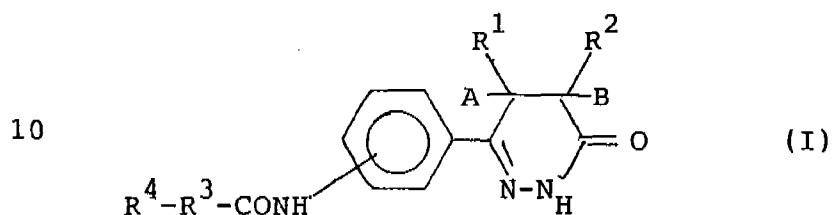
20 Rakeen ytimen koostumus:

	Vaikuttava aine	10 mg
	Laktoosi	90 mg
	Maissitärkkelys	60 mg
	Polyvinyyli-pyrrolidoni	6 mg
25	Magnesiumstearaatti	<u>1 mg</u>
		167 mg

30 Vaikuttavan aineen seos laktoosin ja maissitärkkelyksen kanssa rakeistetaan 8 %:isen polyvinyyli-pyrrolidonin vesiliuoksen kanssa siivilän 1,5 mm läpi, kuivataan 50°C:ssa ja ajetaan vielä kerran siivilän 1,0 mm läpi. Näin saatu rakeistettu tuote sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan raeytimiksi. Saadut rakeiden sydämet päällystetään suojuksella, joka koostuu oleellisesti sokerista ja talkista.

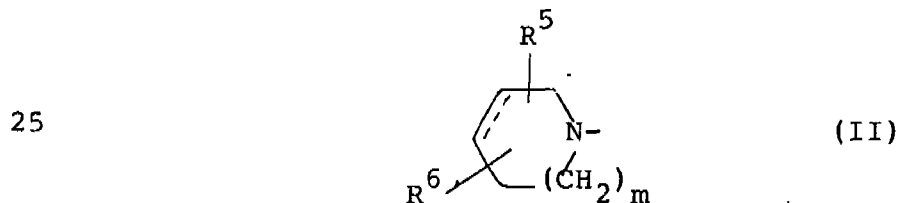
Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyt-
tökelpoisten 6-aryyli-4,5-dihydro-3(2H)-pyridatsinoni-joh-
dannaisten sekä niiden suolojen valmistamiseksi fysiologi-
sesti siedettävien happojen kanssa,



jossa kaavassa fenyyli-tähteen substituentit sijaitsevat
toisiinsa nähden m- tai p-asemassa, A ja B ovat vetyatome-
ja tai yhdessä muodostavat sidoksen, R^1 on vetyatomi tai
15 C_{1-3} -alkyyli-ryhmä ja R^2 on vetyatomi tai - jos A ja B ovat
vetyatomeja - voivat R^1 ja R^2 muodostaa C_{1-4} -alkyleeni-
tähteen, R^3 merkitsee suoraketjuista C_{1-4} -alkyleeniryhmää,
joka voi olla substituoitu 1 - 2 C_{1-5} -alkyyli-ryhmällä, ja
20 R^4 merkitsee

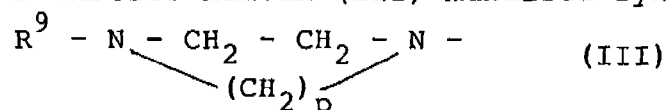
- a) imidatsol-1-yyli-tähdettä, tai
- b) kaavan (II) mukaista ryhmää



jossa katkoviiva voi merkitä lisäsidosta, R^5 ja R^6 ovat
samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyatomeja,
30 C_{1-4} -alkyyli-tähteitä, jotka mahdollisesti on substituoitu
fenyyli-tähteellä; C_{3-8} -sykloalkyyli-, hydroksi-, trifluo-
rimetyyli-, C_{1-4} -asyyli-, (C_{1-5} -alkoksi)-karbonyyli- tai
syaaniryhmiä tai mahdollisesti halogeeniatomilla substi-
tuoituja fenyyli-ryhmiä, tai ne merkitsevät kaavan
35 R^7R^8N -mukaisia ryhmiä, jossa kaavassa R^7 ja R^8 ovat saman-
laisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyatomeja, fenyyli-

ryhmiä, C_{1-4} -asyyli- tai bentsoyyyliryhmiä, tai ryhmä $R^7 R^8 N$ - merkitsee bentsimidatsol-2-on-1-yyli-tähdettä, tai R^5 ja R^6 yhdessä muodostavat C_{1-4} -alkyleeniketjun, ja $m = 0, 1, 2$ tai 3 tai

5 c) R_4 merkitsee kaavan (III) mukaista ryhmää



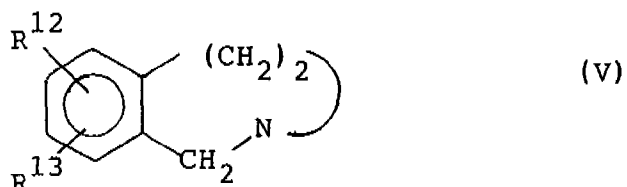
jossa R^9 merkitsee C_{1-14} -alkyyli- tai C_{2-14} -alkenyylitäh-
dettä, jotka mahdollisesti on substituoitu hydroksiryhmällä
10 tai fenyyli-ryhmällä, joka voi sisältää C_{1-4} -alkoksi-ryhmän;
furanoyyliryhmää; (C_{1-5} -alkoksi)karbonyyli-ryhmää tai mah-
dollisesti 1 - 3-kertaisesti halogeeniatomeilla tai C_{1-4} -
alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, trifluorimetyyli- tai C_{1-4} -asyy-
liryhmillä substituoitua C_{6-10} -aryyliryhmää tai 2-pyridyy-
15 li- tai 2-pyrimidinyyliryhmää, ja p on 2 tai 3 , tai

d) R_4 merkitsee kaavan (IV) mukaista ryhmää



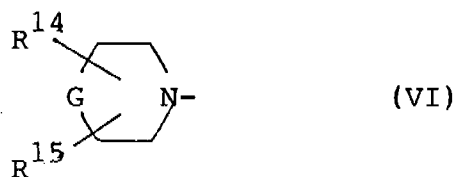
jossa R^{10} ja R^{11} merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-12} -alkyyli-
20 tähteitä, jotka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai
kahdella fenyyli-tähteellä, jossa on mahdollisesti 1 - 3
 C_{1-4} -alkoksi-ryhmää; C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmiä, jotka voivat
olla substituoitua 1 - 3 fenyyli-ryhmällä, C_{7-10} -bi-
tai trisyklisiä alkyyli-tähteitä tai bentsokondensoituja
25 C_{5-7} -sykloalkyyli-ryhmiä, tai

e) R_4 merkitsee kaavan (V) mukaista ryhmää



30 jossa R^{12} ja R^{13} merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-4} -alkoksi-
tähteitä, tai

f) R_4 merkitsee kaavan (VI) mukaista ryhmää



5

jossa G merkitsee happi- tai rikkiatomia ja R^{14} ja R^{15} merkitsevät vetyatomeja tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä, edellyttäen, että

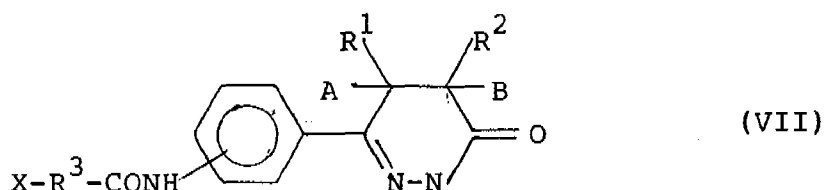
kun R^1 , R^2 , A ja B merkitsevät vetyatomeja ja asyyliamino-ryhmä on para-asemassa fenyyliarenkaassa kaavassa (I), R^3 ei voi merkitä mahdollisesti C_1-C_5 -alkyyli-ryhmällä substituotua metyleeniryhmää, ja

kun R^2 , A ja B merkitsevät vetyatomeja, R^1 merkitsee vetyatomia tai C_1-C_3 -alkyyli-ryhmää ja R^3 merkitsee mahdollisesti C_1-C_4 -alkyyli-ryhmällä substituotua metyyli-ryhmää, R^4 ei voi merkitä kaavan (IV) mukaista ryhmää, jossa R^{10} ja R^{11} merkitsevät vetyatomeja tai substituotomattomia

C_1-C_4 -alkyyli-ryhmiä, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (VII) mukainen yhdiste

20



25

jossa fenyyli- ja pyrazoliryhmien substituentit sijaitsevat toisiinsa nähden para- tai meta-asemassa,

X on halogeeniatomi ja

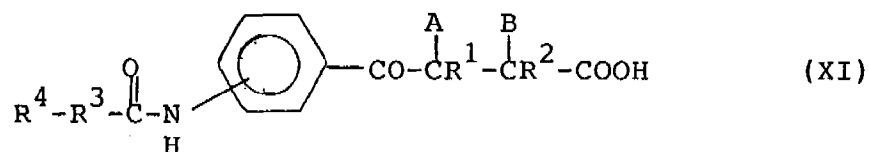
A:lla, B:llä, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä annetut

merkitykset, saatetaan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa

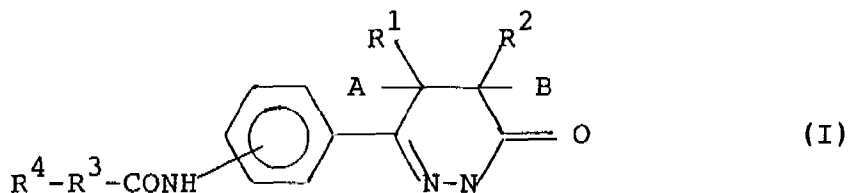


jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) kaavan (XI) mukainen ketokarboksyylihappo



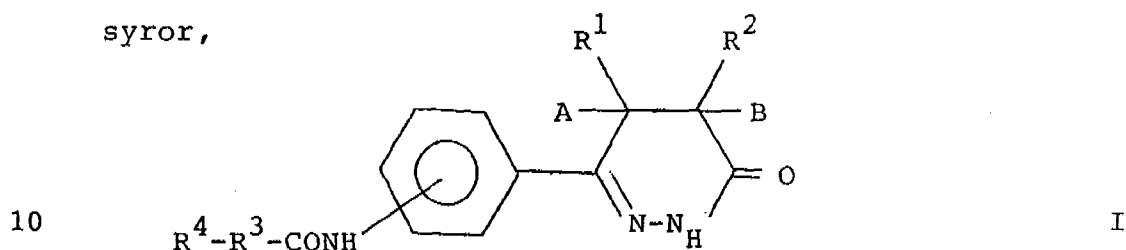
- 5 jossa A:lla, B:llä, R¹:lla, R²:lla ja R³:lla ja R⁴:llä on edellä annetut merkitykset ja asyyliaminoryhmä on para- tai meta-asemassa, syklisoidaan hydratsiinin kanssa, tai
- c) siinä tapauksessa että A ja B yhdessä muodostavat sidoksen ja R² merkitsee metyyliiryhmää, kaavan (I) mukainen dihydropyridatsinoni



- 15 jossa R¹:llä, R³:lla ja R⁴:llä on edellä annetut merkitykset ja A, B sekä R² merkitsevät vetyatomeja, saatetaan reagoimaan formaldehydin kanssa ja näin saadut yhdisteet muutetaan mahdollisesti suoloikseen fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.
- 20

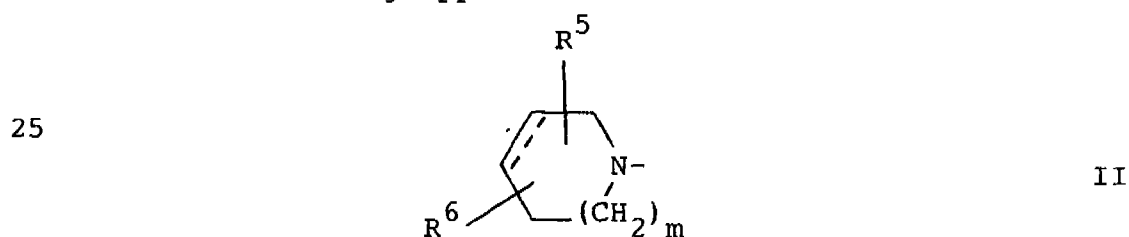
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6-aryl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-derivat med
 5 formeln I samt salter därav med fysiologiskt godtagbara syror,



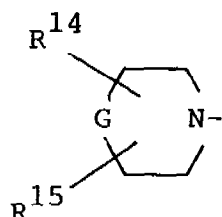
i vilken formeln fenylrestens substituenten står i m- eller p-ställning i förhållande till varandra, A och B
 15 är väteatomer eller tillsammans bildar en bindning, R¹ är en väteatom eller en C₁₋₃-alkylgrupp och R² är en väteatom eller - ifall A och B är väteatomer - kan R¹ och R² bilda en C₁₋₄-alkylenrest, R³ betecknar en rakkedjad C₁₋₄-alkylengrupp, som kan vara substituerad med 1 - 2
 20 C₁₋₅-alkylgrupper, och R⁴ betecknar

- a) en imidazol-1-yl-rest, eller
- b) en grupp med formeln II



vari den streckade linjen kan beteckna en ytterligare bindning, R⁵ och R⁶ är lika eller olika och betecknar
 30 väteatomer, C₁₋₄-alkylrester, vilka eventuellt är substituerade med en fenylrest; C₃₋₈-cykloalkyl-, hydroxi-, trifluormetyl-, C₁₋₄-acyl-, (C₁₋₅-alkoxi)karbonyl- eller cyangrupper eller eventuellt med en halogenatom substituerade fenylgrupper, eller de betecknar grupper med
 35 formeln R⁷R⁸N-, i vilken formeln R⁷ och R⁸ är lika eller olika och betecknar väteatomer, fenylgrupper, C₁₋₄-acyl- eller bensoylgrupper, eller gruppen R⁷R⁸N- betecknar

f) R^4 betecknar en grupp med formeln VI



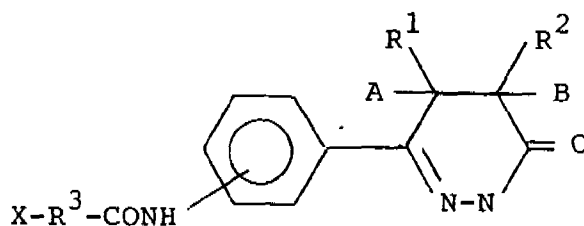
VI

vari G betecknar en syre- eller svavelatom och R^{14} och R^{15} betecknar väteatomer eller C_{1-4} -alkylgrupper, förutsatt, att

då R^1 , R^2 , A och B betecknar väteatomer och acylamino-gruppen står i para-ställning i fenylringen i formeln I, kan R^3 inte beteckna en metylengrupp som eventuellt är substituerad med en C_1-C_5 -alkylgrupp, och då R^2 , A och B betecknar väteatomer, R^1 betecknar en väteatom eller en C_1-C_3 -alkylgrupp och R^3 betecknar en metylengrupp som eventuellt är substituerad med en C_1-C_4 -alkylgrupp, kan R^4 inte beteckna en grupp med formeln IV där R^{10} och R^{11} betecknar väteatomer eller osubstituerade C_1-C_4 -alkylgrupper,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln VII



VII

vari fenylringens substituenten står i para- eller meta-ställning i förhållande till varandra,

X är en halogenatom och

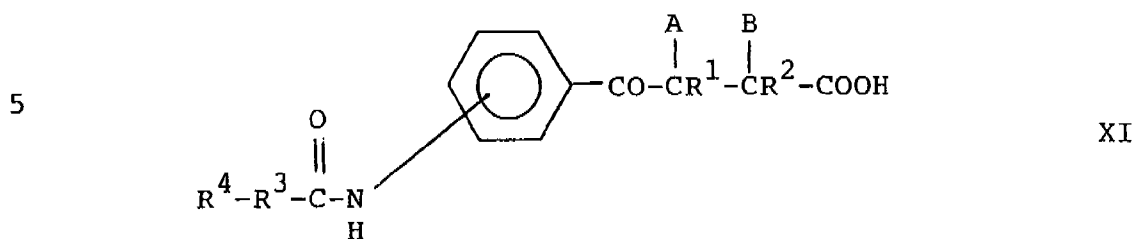
A, B, R^1 , R^2 och R^3 har samma betydelse som ovan, omsätts med en förening med formeln VIII



VIII

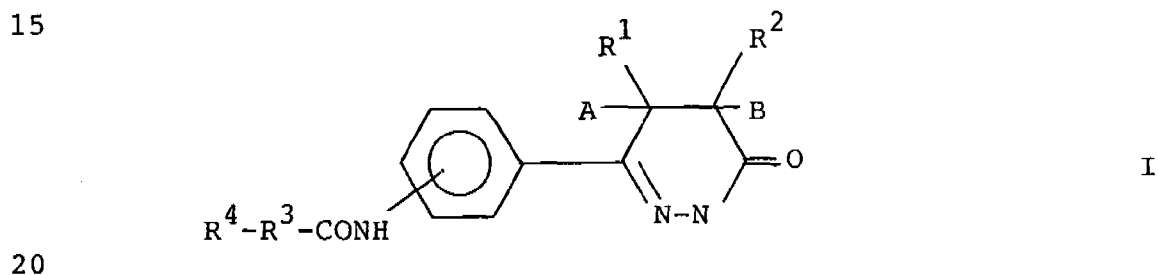
vari R^4 har samma betydelse som ovan, eller

b) en ketokarboxylsyra med formeln XI



10 vari A, B, R¹, R² och R³ har samma betydelse som ovan
och acylaminogruppen står i para- eller meta-ställning,
cykliseras med hydrazin, eller

c) ifall A och B tillsammans bildar en bindning
och R² betecknar en metylgrupp, omsätts en dihydropyrid-
azinon med formeln I



25 vari R¹, R³ och R⁴ har samma betydelse som ovan, och A,
B, samt R² betecknar väteatomer, med formaldehyd och de
så erhållna föreningarna eventuellt omvandlas till salter
därav med fysiologiskt godtagbara syror.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

H 2123246 ja 2304977 (057 d 51/04)

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

24.9.88 Riem Aalto

Allekirjoitus