

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 782883 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **782883**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.09.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.09.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.03.1979**

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

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

22.09.1977 GB 3960977

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •STERWIN AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •MARGETTS GEORGE, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 •ANDREWS RODERIC STAFFORD, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

3 •BONE STEPHEN ANDREW, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

4 •HOUCANG KHALILI VARASTEH, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

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

Nya farmakologiskt aktiva estrar förfaranden för framställning av dem samt farmaceutiska kompositioner innehållande dem

Sterwin AG., Zeughausgasse 9, CH-6300 Zug, Sveitsi

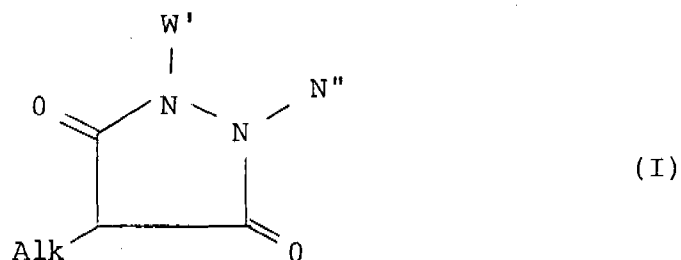
Uusia farmakologisesti tehoavia estereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia - Nya farmakologiskt aktiva estrar, förfaranden för framställning av dem samt farmaceutiska kompositioner innehållande dem

Tämä keksintö koskee uusia farmakologisesti tehoavia estereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Nykyään käytetään runsaasti kipulääkkeitä ja tällaisina on ehdotettu ja markkinoitu monen tyyppisiä yhdisteitä. Kroonisten tilojen kuten reuman ja niveltulehdukseen lievittämiseksi on normaalisti toivottavaa käyttää lääkettä, jolla kipuja lievittävän tehon lisäksi on tulehduksenestovaikutus. Tunnetaan useita tulehduksenvastaisia kipulääkkeitä ja nykyään on tapana käyttää jotakin näistä tunnetuista lääkkeistä kroonisen reuman, niveltulehduksen ja vastaavien tilojen oireiden lievittämiseksi.

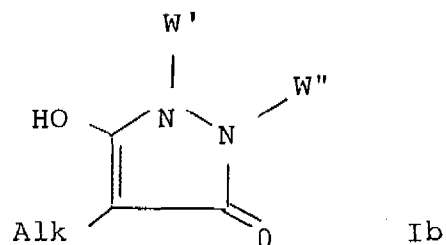
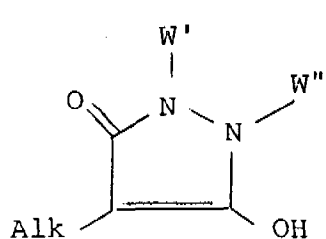
Tunnetuimpia, tehokkaimpia ja laajasti käytettyjä nykyisiä

tulehduksenvastaisia kipulääkkeitä ovat 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaiset, jotka ovat yleistä kaavaa



jossa Alk on n-propyyli- tai n-butyyliryhmä ja toinen ryhmistä W' ja W'' on fenyyli- tai p-hydroksifenyyli-ryhmä tai W' ja W'' ovat välissä olevien typpiatomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti liittyneet, 3-dimetyyliamino-7-metyyli[1,2,4]-bentsotriatsiinirengassysteemi fuusioituneena pyratsolidiinirenkäseen.

Nämä yleisen kaavan I yhdisteet voivat olla tautomeerisissä muodoissa:



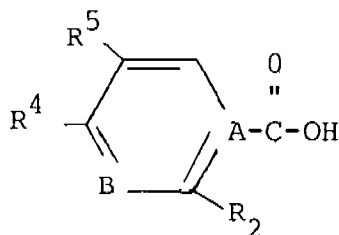
Seuraavat yhdisteet ovat esimerkkejä näistä tunnetuista yleisen kaavan I tulehduksenvastaisista kipulääkkeistä:

1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini,

1-fenyyli-2-(p-hydroksifenyyli)-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini (voidaan myös käyttää nimeä 1-p-hydroksifenyyli-2-fenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini) ja

5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioni.

Toinen ryhmä nykyään varsin paljon käytettyjä tulehduksenvastaisia kipulääkkeitä ovat tunnetut aromaattiset karboksyylihapot, jotka ovat yleistä kaavaa:



jossa A on hiiliatomi tai $\text{>C-CH}_2\text{-}$, >C-CHCl- , $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$ tai $\text{>C-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-ryhmä}$, R^2 on vetyatomi tai hydroksi-, 2,4-dikloori-fenoksi- tai 3-trifluorimetyyli-anilinoryhmä, B on typpi-atomi tai >C-F- , >C-Cl- tai >C-H-ryhmä , R^4 on vetyatomi tai fenyyli-, iso-butyyli-, n-prop-2-enyylioksi-, sykloheksyyli-, 2-metyylisyklohek-syyli-, 2-fluorifenyyli-, 1-okso-2-isoindolinyyli- tai 2,5-dihydro-pyrrol-1-yyli-ryhmä, R^5 on vetyatomi tai bentsoyyli-, 2,4-difluori-fenyyli- tai fenoksiryhmä, tai R^4 ja R^5 ovat välissä olevien hiili-atomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti liittyneet, metoksisubs-tituoitu bentseenirengas, 6-metyyllibentso[e]-(1,4)-tiatsiinirengas tai metoksisubstituoitu 6-metyyllibentso[e]-(1,4)-tiatsiinirengas, jolloin kumpikin bentsotiatsiinirengas on fuusioitunut aromaattiseen renkaaseen [b]-asemassa, tai 5-kloori-indolirengas fuusioituneena aromaattiseen renkaaseen [b]-asemassa. Seuraavassa yleisen kaavan II tyypillisiä tehoyhdisteitä:

2-(4-isobutyyylifenyyli)-propionihappo (yhdiste, jossa A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on iso-butyyli),

2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^4 ovat kumpikin vety ja R^5 on bentsoyyli),

2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 on vety ja R^4 ja R^5 muodostavat liittyneen, metoksisubstituoidun bentseenirenkaan),

2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on sykloheksyy-li),

2-(4-[2-metyylisykloheksyyli]-fenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$,

B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on 2-metyyli-sykloheksyyli),

2-(2'-fluori-4-bifenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on 2-fluorifenyyli),

2-(4-[1-okso-2-isoindolinyyli]-fenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on 1-okso-2-isoindolinyyli),

2-(6-kloori-2-karbatsolyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 on vety ja R^4 ja R^5 muodostavat [b] fuusioituneen 5-klooriindolirenkaan),

2-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 on vety ja R^4 ja R^5 muodostavat [b] fuusioituneen 6-metyyllibentso[e]- (1,4)-tiatsiinirenkaan),

2-(3-fenoksifenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-H , R^2 ja R^4 ovat kumpikin vety ja R^5 on fenoksi),

2-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-F , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on fenyyli),

2-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$, B on >C-Cl , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on 2,5-dihydropyrrol-1-yyli),

3-(4-bifenyylikarbonyyli)-propionihappo (A on $\text{>C-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on fenyyli),

2-(3-trifluorimetyyli-anilino)-nikotiinihappo (A on hiili, B on typpi, R^4 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^2 on 3-trifluorimetyyli-anilino),

2',4'-difluori-4-hydroksi-3-bifenyylikarboksylihappo (A on hiili, B on >C-H , R^4 on vety, R^2 on hydroksi ja R^5 on 2,4-difluorifenyyli),

kloori-(3-kloori-4-sykloheksyyli-fenyyli)-etikkahappo (A on >C-CHCl- , B on C-Cl , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on sykloheksyyli),

(2-[2,4-dikloorifenyyli]-fenyyli)-etikkahappo (A on $\text{>C-CH}_2\text{-}$, B on >C-H , R^4 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^2 on 2,4-dikloorifenoksi),

(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenyyli)-etikkahappo (A on $\text{>C-CH}_2\text{-}$, B on >C-Cl , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on n-prop-

2-ennylioksi), (4-isobutyylifenyyli)-etikkahappo (A on $\text{>C-CH}_2\text{-}$, B on >C-H , R^2 ja R^5 ovat kumpikin vety ja R^4 on isobutyyli),
 3-pyridiinietikkahappo (A on $\text{>C-CH}_2\text{-}$, B on typpi ja R^2 , R^4 ja R^5 ovat vety) ja

(10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-etikkahappo (A on $\text{>C-CH}_2\text{-}$, B on >C-H , R^2 on vety ja R^4 ja R^5 muodostavat [b] fuusioituneen 6-metyylibentso[e]-(1,4)-tiatsiinirenkään).

Mutta valitettavasti sekä näiden yleisen kaavan I yhdisteiden että yleisen kaavan II yhdisteiden toivottuja tulehduksia estäviä ja kipuja lievittäviä ominaisuuksia vähentää niiden taipumus ärsyttää mahaa. Yleisen kaavan II aromaattisten karboksyylihappojen kohdalla tämän on oletettu johtuvan niiden karboksyylifunktioiden happamasta luonteesta, mutta tämä selitys ei ole kovinkaan uskottava, koska tämä taipumus on vähäinen tai olematon annettaessa näitä tulehduksia estäviä kipulääkkeitä suolojensa muodossa ja lisäksi yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisilla ei ole happamia karboksyylifunktioita.

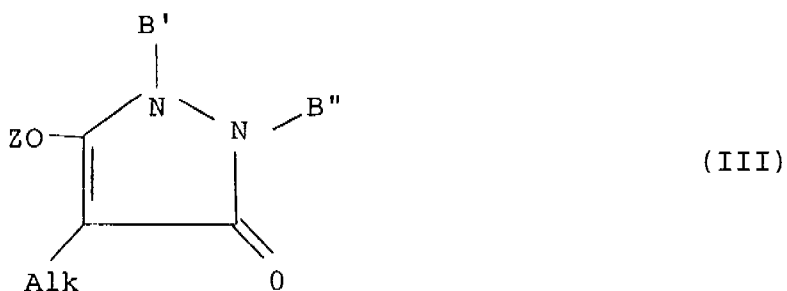
Siten on erityisen hämmästyttävä havaintomme, että ei vain ole mahdollista muodostaa esterisidos yleisen kaavan II aromaattisten karboksyylihappojen karboksyyli-ryhmän ja yleisten kaavojen Ia ja Ib 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisien tautomeeristen muotojen hydroksiryhmän väliin, vaan myös että muodostuneilla estereillä huolimatta muodostumisestaan mahaa ärsyttävistä osista on huomattavasti vähentyneitä tai merkityksettömiä ei-toivottuja sivuvaikutuksia mahaan ja silti ne ovat tehokkaita ja todella erinomaisia tulehduksenvastaisia kipulääkkeitä.

Niinpä tämän keksinnön erään näkökohdan mukaan tarjotaan uusina, tulehduksenvastaisen ja kipuja lievittävän tehon omaavina yhdisteinä 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattisia-karboksylaattiestereitä, jotka muodostuvat yllä määritellystä yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisesta ja yllä määritellystä yleisen kaavan II aromaattisesta karboksyylihaposta ja esterien toteutettavissa olevia happoadditiosuoloja.

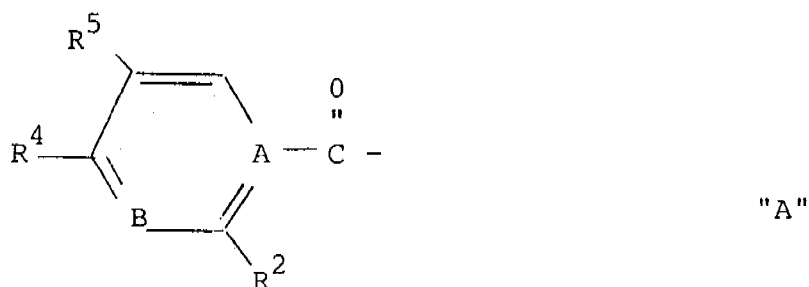
Esterit voidaan muodostaa yleisen kaavan I yhdisteiden joko 3-okso- tai 5-oksoryhmän kanssa, koska nämä yhdisteet voivat kuten yllä mainittiin olla tautomeerisissä muodoissaan, jolloin joko 3-

tai 5-asemassa on hydroksiryhmä. Lisäksi, kun W' tai W" yleisen kaavan I yhdisteissä on p-hydroksifenyylliryhmä, esterit voidaan muodostaa fenolisen hydroksiryhmän kanssa joko pyratsolidiiniytimen 3- tai 5-asemassa muodostuvien esterien lisäksi tai niiden asemesta.

Niinpä keksinnön yhdisteet ovat yleistä kaavaa



olevia yhdisteitä, joiden kaavassa Alk merkitsee kuten yllä, toinen ryhmistä B' ja B" on fenyylliryhmä ja toinen fenyylliryhmä tai fenyylliryhmä substituenttinaan ryhmä -OZ' tai B" ja B" ovat välissä olevien typpiatomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti liittyneet, 3-dimetyyliamino-7-metyyli/1,2,4/bentsotriatsiinirengassysteemi fuusioituneena pyratsolidiinirengaaseen, ja ainakin toinen ryhmistä Z ja Z' on aromaattinen karbonyyliryhmä:

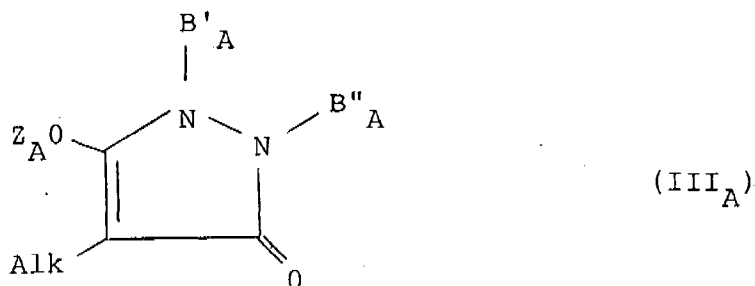


jossa A, R², B, R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten yllä ja kun vain toinen ryhmistä Z ja Z' on aromaattinen karbonyyliryhmä, toinen on vetyatomi, ja niiden muodostettavissa olevia happoadditiosuoloja.

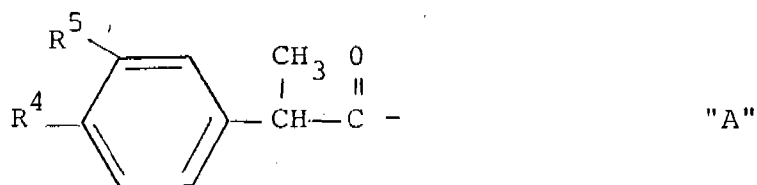
On huomattava, että happoadditiosuoloja voidaan muodostaa vain yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidiiniyli-aromaattisten karboksylaattien kanssa, joissa on suolan muodostava osa, esim. yhdisteiden kanssa, joissa B on typpi ja/tai B' ja B" muodostavat bentsotriatsiinirengassysteemin.

Joskin kaikki muodostavissa olevat happoadditiosuolat ovat preparatiivisesti käyttökelpoisia, on selvää, että vain farmakologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostuvia suoloja voidaan käyttää ihmis- ja eläinlääkinnässä.

Yleisen kaavan III suositeltava yhdisteryhmä ovat yleistä kaavaa



olevat 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyliasetaatit, joiden kaavassa Alk merkitsee kuten yllä, toinen ryhmistä B'_A ja B''_A on fenyyli-ryhmä ja toinen fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä substituenttinaan ryhmä OZ'_A tai B'_A ja B''_A ovat välissä olevien typpiatomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti liittyneet, 3-dimetyyliamino-7-metyyli[1,2,4]-bentsotriatsiinirengassysteemi fuusioituneena pyrat-solidiinirengaaseen, ja ainakin toinen ryhmistä Z_A ja Z'_A on substituoitu 2-fenyylipropionyyli-ryhmä



jossa R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten yllä ja vain toinen ryhmistä Z_A ja Z'_A on substituoitu 2-fenyylipropionyyli-ryhmä ja toinen on vetätyy-atomia, sekä niiden muodostettavissa olevia happoadditiosuoloja.

Yllä olevan yleisen kaavan III erityisen suositeltavia estereitä ovat esimerkiksi:

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti,

2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydrok-
sifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-
metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-
1,3(2H)dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(3-bentsoyylifenyyli)-propionaatti,

2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksi-
fenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-
metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3
(2H)-dioniesterit, 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-
en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatti,

2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydrok-
sifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-
metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-
1,3(2H)-dioniesterit.

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2-
(4-sykloheksyylifenyyli)-propionaatti,

1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyrat-
solidiini-2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionihappo,

2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-
9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-
1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2-[4-
metyylisykloheksyyli]-fenyyli)-propionaatti,

2-(4-[2-metyylisykloheksyyli]-fenyyli)-propionihapin 1-fe-
nyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinie-
sterit,

2-(4-[2-metyylisykloheksyyli]-fenyyli)-propionihapon 5-(di-
metyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]
bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
[2'-fluori-4-bifenyyli]-propionaatti,

2-(2'-fluori-4-bifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

2-(2'-fluori-4-bifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-[4-(1-okso-2-isoindolinyyli)-fenyyli]-propionaatti,

2-[4-(1-okso-2-isoindolinyyli)-fenyyli]-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-[4-(1-okso-2-isoindolinyyli)-fenyyli]-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-kloori-2-karbatsolyyli)-propionaatti,

2-(6-kloori-2-karbatsolyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(6-kloori-2-karbatsolyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(10-metyyli-2-karbatsolyyli)asettaatti,

(10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-etikkahapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

(10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-propionaatti,

2-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(3-fenoksifenyyli)-propionaatti,

2-(3-fenoksifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksi-
fenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(3-fenoksifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-
metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-
1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(3-fluori-4-bifenyyli)-propionaatti,

(1-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydrok-
sifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-
metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-
1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyyli)-propionaatti,

2-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyyli)-propioni-
hapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratso-
lidiiniesterit,

2-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyyli)-propioni-
hapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/
[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-
(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinaatti,

2-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotiinihapon 1-fenyyli-2-p-
hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

2-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotiinihapon 5-(dimetyyliami-
no)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriat-
siini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolidi-4-en-5-yyli-2",
4"-difluori-4'-hydroksi-3'-bifenyylikarboksylaatti,

2',4'-difluori-4-hydroksi-3-bifenyylikarboksylihapon 1-fe-
nyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini-
esterit,

2',4'-difluori-4-hydroksi-3-bifenyylikarboksylihapon 5-(di-
metyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,1-a]/[1,2,4]
bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yylikloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenylyli)-asetaatii,

kloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenylyli)-etikkahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini-esterit,

kloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenylyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-3'-(4-bifenylylikarbonyyli)-propionaatti,

3-(4-bifenylylikarbonyyli)-propionihapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

3-(4-bifenylylikarbonyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli[2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli]-asetaatii,

2-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini[2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli]-etikkahappo,

[2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli]-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenylyli)-asetaatii,

(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenylyli)-etikkahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenylyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(4-isobutyylifenyyli)-asetaatii,

(4-isobutyylifenyyli)-etikkahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit,

(4-isobutyylifenyyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit,

1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-3'-pyridiiniasetatti,

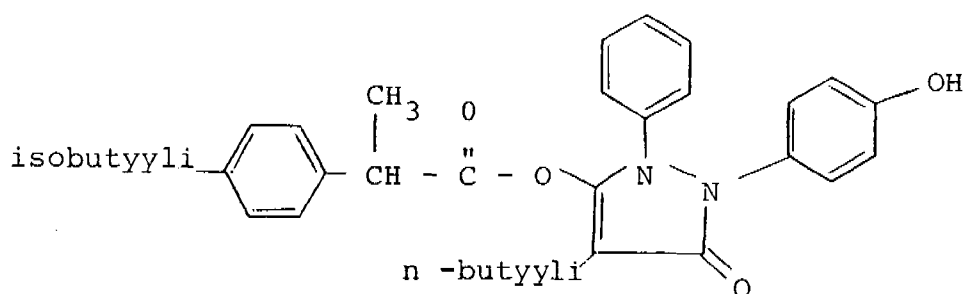
3-pyridiinietikahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit, ja

3-pyridiinietikahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

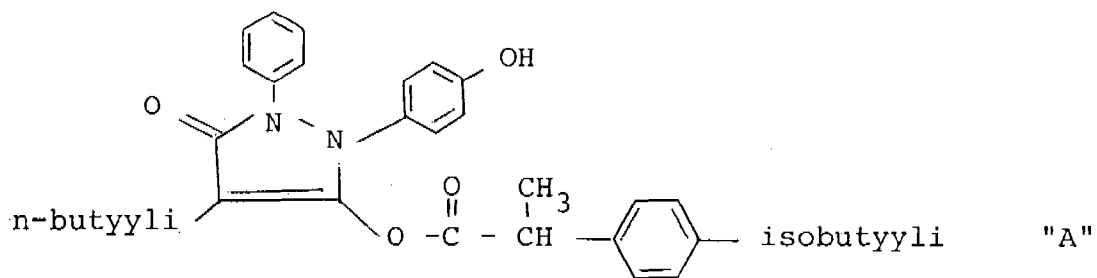
1-fenylyli-2-(p-hydroksifenylyli)-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini voi muodostaa estereitä substituotujen α -(2-metyyli-indolenol)-3-yyli)-etikahappojen kanssa esterisidoksen välityksellä, joka muodostuu 2-(p-hydroksifenylyli)-ryhmän 3-aseman hapen, 5-aseman hapen tai hydroksiryhmän kanssa. On myös mahdollista muodostaa kaksi esterisidosta, toinen 2-(p-hydroksifenylyli)-hydroksiryhmän kanssa ja toinen joko 3- tai 5-aseman hapen kanssa. Niinpä hapon kanssa voidaan muodostaa viisi 1-fenylyli-2-(p-hydroksifenylyli)-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesteriä.

Esim. 2-(4-isobutyylifenylyli)-propionihapon mahdollisina 1-fenylyli-2-(p-hydroksifenylyli)-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniestereinä ovat seuraavat yhdisteet:

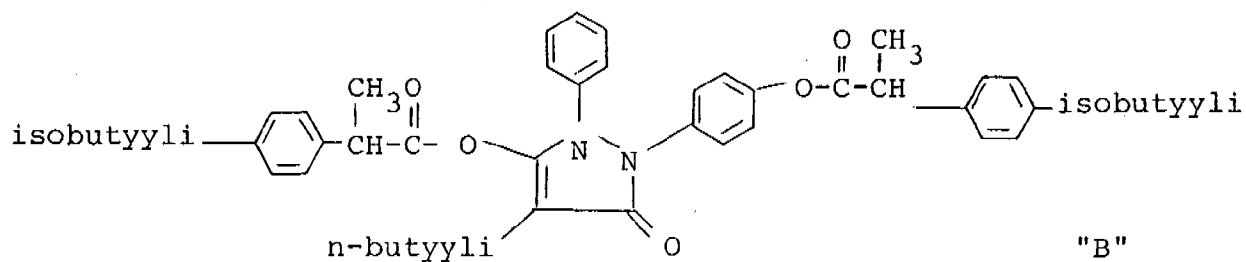
a) 1-fenylyli-2-(p-hydroksifenylyli)-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenylyli)-propionaatti, rakennekaava:



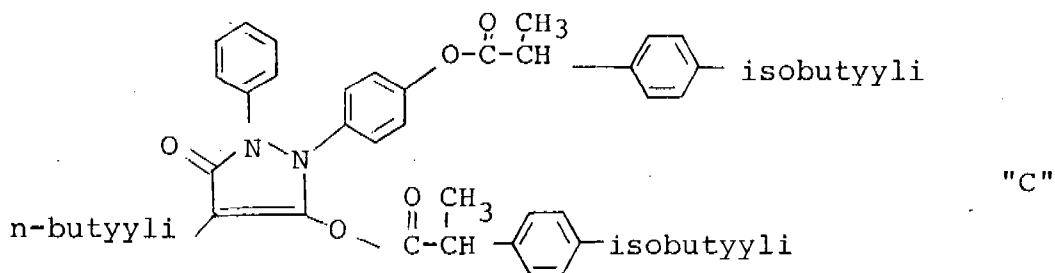
b) kohdan a) 5-oksopyratsolid-3-en-3-yyli-isomeeri, eli



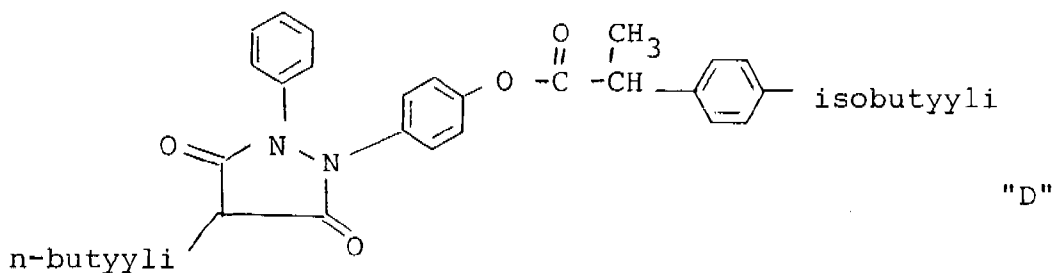
c) 1-fenyyli-2-p-[2'-(4-isobutyylifenyyl)-propionyyli]-fennyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2''-(4-isobutyyli-fenyyl)-propionaatti, rakennekaava:



d) kohdan c) 5-okso-pyratsolid-3-en-3-yyli-isomeeri, eli



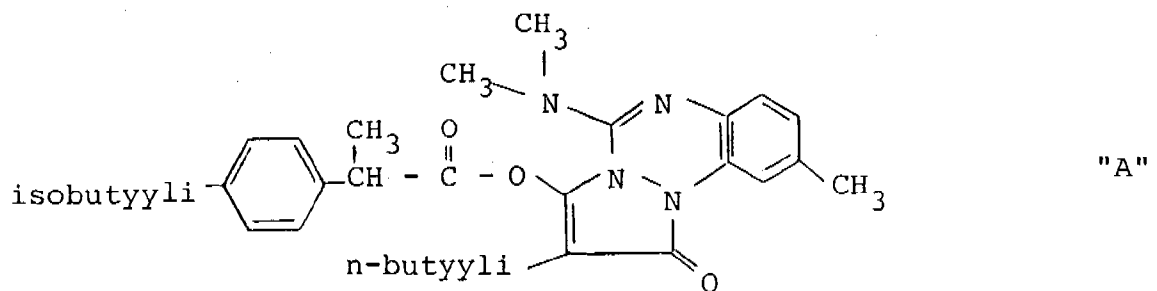
e) 1-fenyyli-2-p-[2'-(4-isobutyylifenyyl)-propionyyli]-fennyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolidiini, rakennekaava:



5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsoli $\overline{[1,2-a]}/\overline{[1,2,4]}$ -bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit voidaan myös muodostaa esterisidoksen avulla 1-oksoryhmän tai 3-oksoryhmän happiatomin kanssa ja nämä asemat eivät ole samanarvoisia liittyneen bentsotriatsiinisysteemin asymmetriasta johtuen.

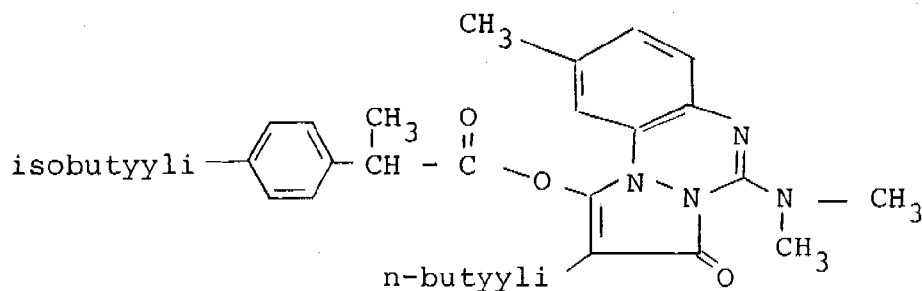
Niinpä esim. 2-(4-isobutyyliyfenyyli)-propionihapon mahdolliset 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsoli $\overline{[1,2-a]}/\overline{[1,2,4]}$ -bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit ovat

a) 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-1-okso-2-n-propyyli-pyratsolid-2-eno $\overline{[1,2-a]}/\overline{[1,2,4]}$ -bentsotriatsin-3-yyli-2'-(4-isobutyyliyfenyyli)-propionaatti, rakennekaava:



ja

b) kohdan a) 3-oksopyratsolid-1-eno $\overline{[1,2-a]}/\overline{[1,2,4]}$ -bentsotriatsin-1-yyli-isomeeri, rakennekaava:

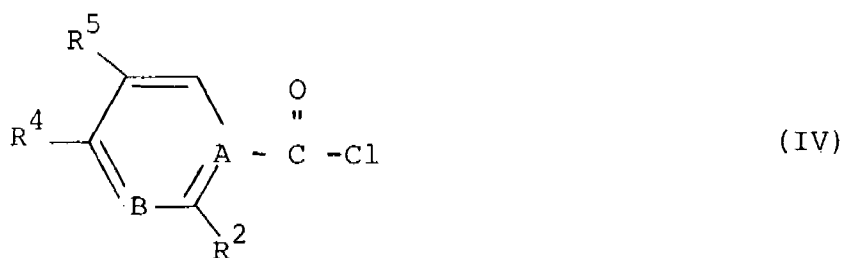


On korostettava, että tällä hetkellä yllä esitetyistä erityisen suositeltavista yhdisteistä 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyyl-

pyratsolid-4-en-5-yyliesterit ovat kaikkialla mielenkiintoisimmat ja siksi nämä yhdisteet ovat tällä hetkellä erittäin suositeltavia.

On lisäksi havaittu, että yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattiset-karboksylaattiesterit voidaan valmistaa mukavasti ja hyvin saannoin antamalla yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinien reagoida sopivien aromaattikarboksyylihappokloridien kanssa.

Siten tämän keksinnön erään toisen näkökohdan mukaan tarjotaan menetelmää yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattiesterien valmistamiseksi, jossa annetaan yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen (itse asiassa yleisen kaavan Ia tai Ib jossakin tautomeerisessä muodossa) reagoida yleistä kaavaa:



olevan aromaattikarboksyylihappokloridin kanssa, jossa kaavassa A, B, R², R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten yllä, tai sen happoadditiosuolan kanssa halutuksi vastaavaksi yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattiseksi-karboksylaattiesteriksi tai sen happoadditiosuolaksi.

Yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen ja yleisen kaavan IV happokloridin reaktio suoritetaan mieluiten vedettömässä reagoimattomassa liuottimessa. Normaalisti reagoimattomana liuottimena on orgaaninen liuotin ja mieluiten substituoitu, aromaattinen hiilivety kuten tolueeni, jokin monista halogenoiduista aromaattisista liuottimista, alifaattinen hiilivety tai halogenoitu alifaattinen hiilivety kuten kloroformi tai dikloorimetaani. Suositeltava liuotin on dikloorimetaani.

Melko voimakas reaktio voidaan suorittaa ympäristölämpötilassa kuumentamatta tai reaktion ollessa joskus hyvin voimakas jääh-

dyttäenkin.

Mieluiten reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa, joka sopivimmin on tertiäärinen amiini. Kaikkialla suosituin emäs on pyridiini.

Keksinnön menetelmään voi edullisesti kuulua myös esivaiheena yleisen kaavan IV lähtöainehappokloridin valmistus antamalla yllä määritellyn yleisen kaavan II aromaattisen karboksyylihapon tai sen suolan liuoksen tai suspension vedettömässä reagoimattomassa liuottimessa reagoida tionyylikloridin kanssa.

Tässä esivaiheessa yleisen kaavan II hapon mieluiten käytetty suola on pyridiinisuola.

Reaktio tionyylikloridin kanssa voidaan suorittaa halutussa lämpötilassa ympäristölämpötilan ja liuottimen palautuslämpötilan välillä. Tavallisesti se suoritetaan n. 40° - n. 65°C :ssa.

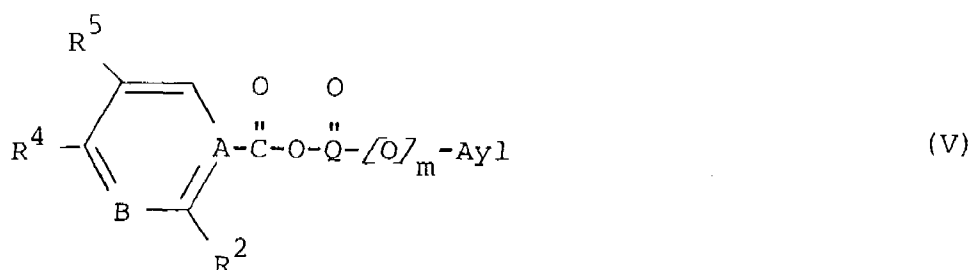
Liuotin voi olla sama kuin yllä kuvatussa seuraavassa valmistusvaiheessa. Normaalisti se on orgaaninen liuotin ja edullisesti suhteellisen matalalla kiehuva, substituoitu aromaattinen hiilivety kuten tolueeni, jokin monista halogenoiduista aromaattisista liuottimista, alifaattinen hiilivety tai halogenoitu alifaattinen hiilivety kuten kloroformi tai dikloorimetaani.

Käytetty liuotin on mieluiten vedetön dikloorimetaani ja reaktio suoritetaan sopivimmin pystyjäähdyttäen lämpötilassa, n. 40° - 41°C .

Reaktanttien suhteet ovat mieluiten n. 1 mooli tionyylikloridia moolia kohti yleisen kaavan II happoa ja käytettäessä happoa suositeltavan pyridiinisuolan muodossa moolia kohti pyridiiniä.

On osoittautunut edulliseksi suorittaa yleisen kaavan II hapon ja tionyylikloridin välinen reaktio katalyyttisen määrän kera N,N-dimetyyliformamidia.

Keksinnön erään toisen näkökohdan mukaan tarjotaan myös vaihtoehtoista menetelmää yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattiesterien valmistamiseksi, jossa yleistä kaavaa



olevan seka-anhydridin, jossa A, B, R², R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten yllä, Ayl on 1-20 hiiliatomia sisältävä alkyyyliryhmä, 6-20 hiiliatomia sisältävä aryyyliryhmä, 7-20 hiiliatomia sisältävä alka-ryyliryhmä tai 7-20 hiiliatomia sisältävä aralkyyyliryhmä, m on 0 tai 1 ja Q on hiiliatomi tai, kun m on nolla, sulfinyyyliryhmä, annetaan reagoida yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen kanssa halutuksi vastaavaksi yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattiseksi-karboksylaatti-esteriksi.

Yleisen kaavan V seka-anhydridin ja yleisen kaavan I 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen välinen reaktio voidaan suorittaa ja on mieluiten suoritettava vedettömässä reagoimattomassa liuottimessa. Yleensä tämä liuotin on orgaaninen ja mieluiten jokin niistä, joita yllä kuvattiin suositeltavina keksinnön ensimmäisessä menetelmässä.

Lisäksi reaktio voidaan myös suorittaa haitatta emäksen kuten tertiäärin amiinin, esim. trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa.

Yleisen kaavan V seka-anhydridi valmistetaan mukavasti antamalla yleisen kaavan II aromaatti-karboksyylihapon tai sen suolan reagoida yleistä kaavaa:



olevan reaktiokykyisen orgaanisen kloridin kanssa, jossa Ayl, m ja Q merkitsevät kuten yllä, emäksen läsnäollessa.

Yleisen kaavan VI reaktiokykyisenä orgaanisena kloridina voivat olla esim.

a) yleistä kaavaa



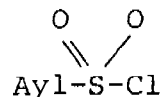
oleva alkyyli-, aralkyyli-, aryyli- tai alkaryyliklooriformiaatti, tai

b) yleistä kaavaa



oleva steerisesti estynyt alkyyli-, aralkyyli-, aryyli- tai alka-
ryylihappokloridi, tai

c) yleistä kaavaa



(VIc)

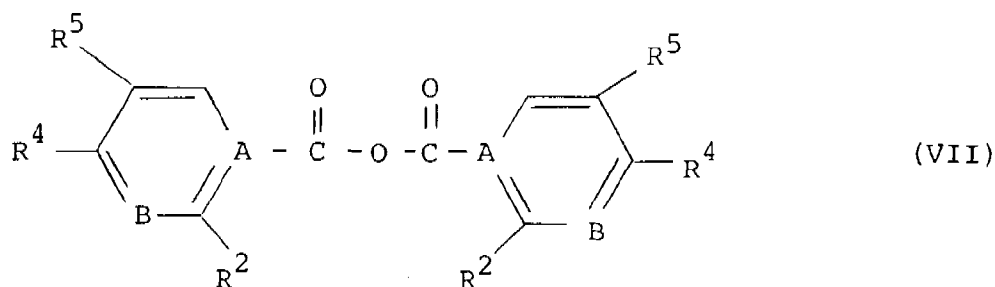
oleva alkyyli-, aralkyyli-, aryyli- tai alkaryylisulfonyylikloridi, joissa Ayl on yllä määritelty, kahteenkymmeneen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli-, aralkyyli-, aryyli- tai alkaryyliryhmä.

Yleisen kaavan II hapon ja yleisen kaavan VI (VIa, VIb tai VIc) reaktiokykyisen kloridin reaktio suoritetaan mukavammin vedet-
tömässä reagoimattomassa liuottimessa, joka mieluiten on menetelmän seuraavassa vaiheessa käytetty orgaaninen liuotin.

Tämä reaktio on suoritettava emäksen läsnäollessa, joka edullisesti on tertiäärinen amiini ja mieluiten joko trietyyliamiini tai pyridiini.

Yleisen kaavan V seka-anhydridiä ei tarvitse eristää sen valmistuksessa käytetystä reaktioseoksesta. Sen sijaan ensimmäisestä reaktiovaiheesta saadun seka-anhydridiliuoksen voidaan antaa rea-
goida toisessa vaiheessa samassa reaktioseoksessa poistamatta siitä emästä ja samassa reaktioastiassa.

Tämän keksinnön erään lisänäkökohdan mukaan tarjotaan myös kolmatta menetelmää yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattiesterien valmistamiseksi, jossa yllä olevan yleisen kaavan I (itse asiassa toisen tautomeerisen muodon Ia tai Ib) 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen annetaan reagoida liuoksen kanssa veteen sekoittumattomassa liuottimessa, jossa on yleistä kaavaa



olevaa symmetrisen aromaatti-karboksyylihapon anhydridiä, jossa

Lisäksi on todettava, että tällä hetkellä (ainakin Englannissa) ainoa kaupallisesti taloudelliseen hintaan saatavissa oleva karbodi-imidi on N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi, joka siten on suositeltava tämän keksinnön käytössä.

Tämä keksintö koskee tietenkin myös ensiksi mainitun menetelmän välituotteita eli yleisen kaavan IV aromaatti-karboksyyliahappoklorideja, toiseksi mainitun menetelmän välituotteita ei-yllä olevan yleisen kaavan V seka-anhydrideja ja kolmanneksi mainitun menetelmän välituotteita eli yleisen kaavan VII symmetrisiä anhydrideja samoin kuin yleisen kaavan III haluttua lopputuotetta valmistettuna tässä kuvatun menetelmän avulla.

Yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattisilla-karboksylaattiestereillä näyttää olevan erinomainen tulehdusten vastainen ja kipuja lievittävä teho kokeiltaessa niitä tulehduksenestolääkkeiden yleisesti hyväksytyin kokein. Esitutkimukset ovat osoittaneet, että näillä yhdisteillä ei juuri lainkaan ole sivuvaikutuksia mahaan annettaessa suun kautta.

Mutta käytettäväksi ihmis- ja eläinlääkinnässä tulehduksia estävinä kipulääkkeinä yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattiset-karboksylaattiesterit on tietenkin ensin asianmukaisesti formuloitava sopiviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi yhdistämällä niihin sopivia farmaseuttisia väliaineita.

Tässä käytetään sanontaa "farmaseuttinen" poistamaan mahdollisuuden, että väliaine voisi vaikuttaa haitallisesti (tietenkin suhteessa koostumuksen ajateltuun antotapaan). Valittua antotapaa varten sopivan väliaineen ja valmistemuodon valinnan oletetaan olevan selvä ammatikseen farmaseuttisia koostumuksia valmistaville henkilöille.

Niinpä tämän keksinnön lisänäkökohdan mukaan tarjotaan farmaseuttisia koostumuksia, jotka tehoaineena sisältävät yhtä tai useampaa yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattista-karboksylaattiesteriä sekä sopivaa farmaseuttista väliainetta.

Joskin tämän keksinnön koostumuksia on ensisijaisesti suunniteltu annettaviksi ruoansulatuskanavan kautta mukaan luettuna peräsuoleen anto, niitä voidaan myös antaa ruoansulatuskanavan ulko-

puolitse. Ottaen huomioon nämä vaihtelevat valmistemudot "farmaseuttinen väliaine" on mieluiten:

- a) tabletin, päällystetabletin, kielenalustatabletin tai pillerin sulava apuaine, kapselin tai tärkkelyskapselin sulava säiliö, jauheen jauheentuva sulava kiintoaine tai siirapin, liuoksen, suspension tai eliksiirin sulava nesteväliaine,
- b) tahnan, kauneusveden, salvan tai voiteen kiinteä tai nestemäinen väliaine tai suihkeen ponneväliaine,
- c) steriilin ruiskeen nestemäinen liuos- tai suspensioväliaine, tai
- d) peräpuikon perusmassa.

Joskin kuvatut valmistemuodot ovat yleisimmät, muutkin ovat mahdollisia.

Yleisen kaavan III tulehduksenvastaisten kipulääkkeiden suositeltava antotapa on suun kautta ja myös kielen alle, jolloin koostumukset voidaan useimmiten antaa tablettien, kapselien tai muiden kiintoaineiden muodossa.

Ottaen huomioon tällä hetkellä ajatellut, alla esitettyt annosmäärät koostumukset ovat normaalisti yksikköannosmuodossa, joka sisältää tavallisesti 30 mg - 2,7 g.

Joskin näiden yleisen kaavan III tulehduksenvastaisten kipulääkkeiden annos jossain määrin riippuu koostumusten antotavasta ja tietenkin myös hoidettavasta sairaudesta ja hoidossa olevasta potilaasta, voidaan yleissääntöisesti pitää käyttökelpoisena annoksena aikuiselle 0,1-5 g tehokipulääkettä päivässä (useana annoksena) yksikköannoksen sisältäessä 30 mg - 2,7 g ja mieluiten 200 mg yleisen kaavan III yhdisteitä, joissa B' ja B" ovat kumpikin fenyylitai p-hydroksifynyyliryhmä, ja 550 mg yleisen kaavan III yhdisteitä, joissa B' ja B" muodostavat välissä olevien typpiatomien kanssa 3-dimetyyliamino-7-metyyli[1,2,4]-bentsotriatsiinirengassysteemin.

Keksinnön selventämiseksi määrättyjen suositeltavien yhdisteiden valmistusta kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin joskin vain selvyyden vuoksi viitaten seuraaviin esimerkkeihin.

Yleisen kaavan III yhdisteiden valmistus happokloridista mu-
kaanlukien esivaihe happokloridin valmistamiseksi (esimerkit 1-8).

Esimerkki 11,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin valmistusVaihe A: 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionylikloridin valmistus

Liuotettiin 20,6 g 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappoa 50 ml:aan kloroformia, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyliformamidia. Lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa.

Näin saatua tuotetta eli 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatulla tavalla esterin valmistamiseksi.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin valmistus

Yllä vaiheesta A saatua 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 30 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä 75 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja sitä kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia.

Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla laimeaa kloorivetyhappoa ja sitten 10 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy liuotettiin 75 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ravisteltiin voimakkaasti 10 minuuttia. Lisättiin 100 ml eetteriä, eetterikerros eristettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin. Eetterin haihduttamisen jälkeen saatiin haluttu 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti aluksi öljynä, joka kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä ja saatiin 26,4 g vaaleanpunaista kiintoainetta, sp. 82°-84°C.

Esimerkki 22-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3-(2H)-dioniesterin valmistusVaihe A: 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionylikloridin valmistus

Liuotettiin 6,2 g 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappoa

40 ml:aan dikloorimetaania. Lisättiin 3,8 g tionyylikloridia ja 0,5 ml dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin pystyjäähdyttären sekoittaen kunnes kaasunkehitys lakkasi.

Näin muodostunutta tuotetta eli 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterin valmistus

Seos, jossa oli 9,0 g 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dionia ja 3,0 g pyridiiniä dikloorimetaanissa lisättiin yllä vaiheesta A saatuun tuotteeseen ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttären viisi minuuttia. Näin saatua dikloorimetaaniliuosta pestiin 100 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa ja haihdutettiin vakuuissa öljyksi. Tämä liuotettiin 200 ml:aan eetteriä, joka sisälsi 5 % etyyliasetaattia, eetteriliuosta pestiin kahdesti 2-m natriumhydroksidivesiliuoksella ja kerran vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Haihduttamalla eetteriliuos vakuuissa saatiin keltainen öljy, josta kiteyttämällä eetteri-petrolieetteristä (60^o-80^oC) saatiin 4,5 g haluttua esteriä kermanvärisinä neulasina, jonka oletettiin olevan 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-1-okso-2-n-propyyli-1H-pyratsolid-2-eno-[1,2-a]/[1,2,4]bentsotriatsin-3-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti, sp. 110^o-112^oC.

Esimerkki 3

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-bentsoyylifenyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 10,0 g 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihappoa 100 ml:aan dikloorimetaania, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyliformamidia. Lisättiin 7 g (eli 4,6 ml) tionyylikloridia ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttären kaksi tuntia. Näin saatu vaaleankeltainen liuos haihdutettiin vakuuissa ja saatiin haluttu tuote 2-(3-bentsoyyli-fenyyli)-propionyylikloridi öljynä.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-bentsoyylifenyyli)-propionaatin valmistus

Liuotettiin yllä vaiheessa A valmistettu 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionyylikloridi ja 12,0 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia 100 ml:aan dikloorimetaania ja liuokseen lisättiin 9 ml pyridiiniä. Näin valmistettua oranssinväristä liuosta seisotettiin 15 minuuttia.

Sitten reaktioseosta pestiin ensin 100 ml:lla vettä, sitten kolmasti 50 ml:n annoksilla 2,5-m natriumhydroksidiliuosta ja vielä kerran 100 ml:lla vettä. Pesun jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä.

Haihduttamalla dikloorimetaani vakuumissa saatiin 12 g haluttua 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-bentsoyylifenyyli)-propionaattia keltaisena öljynä.

Esimerkki 4

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionyylikloridin valmistus

Suspendoitiin 23 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappoa 50 ml:aan kloroformia ja lisättiin 1 ml N,N-dimetyyliformamidia. Sitten suspensioon lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja kuumennettiin sekoittaen kolme tuntia 40°C:ssa.

Näin saatua tuotetta eli 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatin valmistus

Yllä vaiheessa A saatua 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin 30 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä liuotettuina 50 ml:aan kloroformia. Tätä reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 30 minuuttia. Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin ensin 100 ml:lla laimeata kloorivetyhappoa ja sitten 100 ml:lla 10 %:sta natriumkarbonaattiliuosta.

Pesun jälkeen liuos kuivattiin ja liuotin poistettiin siitä haihduttamalla.

Tuote liuotettiin ja kiteytettiin uudelleen metanoli-vedestä ja asetoni-petrolieetteristä. Näin saadun halutun 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatin sp. tässä puhtausasteessa oli 127^o-128^oC.

Esimerkki 5

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(3-fenoksifenyyli)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 41 g 2-(3-fenoksifenyyli)-propionihappoa 200 ml:aan dikloorimetaania. Näin saatuun liuokseen lisättiin 20 g tionyylikloridia ja 1 ml N,N-dimetyyliformamidia ja seosta lämmitettiin reaktion käynnistämiseksi. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia, kuumennettiin sitten pystyjäähdyttämällä kaksi tuntia, jonka jälkeen vetykloridin kehittyminen oli lakannut.

Näin saatua tuotetta eli 2-(3-fenoksifenyyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatulla tavalla esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyyli)-propionaatin valmistus

Seos, jossa oli 56 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 18 ml pyridiiniä 100 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin tiputtaen vaiheessa A saatuun tuotteeseen. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 20 minuuttia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Dikloorimetaaniliuosta pestiin kahdesti 100 ml:n annoksilla 2-m kloorivetyhappoa ja kahdesti 100 ml:n annoksilla 2-m natriumhydroksidiliuosta. Pesun jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, liuotin poistettiin ja saatiin 81 g 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyyli)-propionaatti viskoosina öljynä.

Esimerkki 6

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyylin valmistus

Vaihe A: 2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyylin valmistus

Liuotettiin 9,9 g 2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyylin-etikkahappoa 100 ml:aan dikloorimetaania. Saatuun liuokseen lisättiin

4 g tionyylikloridia ja 0,5 ml dimetyyliformamidia ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttären 30 minuuttia.

Näin saatua tuotetta eli 2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli7-asetyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatulla tavalla esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli7-asetaatin valmistus

Seos, jossa oli 10,3 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 3 ml pyridiiniä 25 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin vaiheessa A saatuun tuotteeseen ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttären 30 minuuttia. Dikloorimetaaniliuosta pestiin kahdesti 100 ml:n annoksilla 2-m kloorivetyhappoa ja kahdesti 100 ml:n annoksilla 2-m natriumhydroksidiliuosta. Pesun jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 14,7 g 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-3n-5-yyli-2-(2,4-dikloorifenoksi)-fenyyli7-asetaatia viskoosina öljynä.

Esimerkki 7

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetaatin valmistus

Vaihe A: (3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetyylikloridin valmistus

Liuotettiin 22,6 g (3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-etikkahappoa 150 ml:aan dikloorimetaania. Muodostuneeseen liuokseen lisättiin 12 g tionyylikloridia ja 1 ml N,N-dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 40 minuuttia ja kuumennettiin sitten pystyjäähdyttären 30 minuuttia. Sitten seoksen annettiin jäähtyä.

Näin muodostunutta tuotetta eli (3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetaatin valmistus

Liuos, jossa oli 30,8 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 9,0 g pyridiiniä 100 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin vaiheessa A saatuun tuotteeseen ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttären 20 minuuttia. Liuosta pestiin 200 ml:lla kloorivetyhappoa, sitten neljällä 250 ml:n annoksella 2-m natriumhydrok-

sidiliuosta ja lopuksi 200 ml:lla vettä. Pesun jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin ja saatiin 30 g 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetaattia vaaleankeltaisena viskoosina öljynä.

Esimerkki 8

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(4-isobutyylifenyyli)-asetaatin valmistus

Vaihe A: (4-isobutyylifenyyli)-asetyylikloridin valmistus

Liutettiin 38,4 g (4-isobutyylifenyyli)-etikkahappoa 100 ml:aan dikloorimetaania ja liuosta sekoitettiin. Sekoitettuun liuokseen lisättiin 24,5 g tionyylikloridia ja 1 ml N,N-dimetyyli-formamidia ja kaasunkehityksen hidastuttua (n. tunnin kuluttua) seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen kunnes kaasunkehitys oli lakannut (n. 15 minuutin kuluttua). Näin muodostunutta tuotetta eli (4-isobutyylifenyyli)-asetyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(4-isobutyylifenyyli)-asetaatin valmistus

Liuos, jossa oli 61,9 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia 100 ml:ssa dikloorimetaania ja 22 ml:ssa pyridiiniä lisättiin varovasti vaiheessa A valmistetun (4-isobutyylifenyyli)-asetyylikloridin sekoitettuun liuokseen. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 30 minuuttia ja jäähdytettiin sitten. Muodostunutta liuosta pestiin kahdesti 2-m kloorivetyhapolla, kahdesti 240 ml:n annoksilla 2-m natriumhydrok sidivesiliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Kuivaamisen jälkeen liuos haihdutettiin vaakuumissa ja saatiin 72,0 g 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(4-isobutyylifenyyli)-asetaattia vaaleankeltaisena öljynä, jonka liukoisuus veteen oli pienempi kuin 0,2 mg/ml.

Yleisen kaavan III yhdisteiden vaihtoehtoinen valmistus sekaanhydridin kautta (esimerkki 9).

Esimerkki 9

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: yleisen kaavan VII sekaanhydridin valmistus

Liutettiin, 2,06 g (0,01 moolia) 2-(4-isobutyylifenyyli)-

propionihappoa 25 ml:aan dikloorimetaania ja jäähdytettiin alle n. 10°C. Lisättiin 1,17 g (0,01 moolia) pivaloyylikloridia ja pidettiin sekoittaen ja jäähdyttään lämpötila alle n. 10°C. Sitten lisättiin hitaasti jatkuvasti sekoittaen ja jäähdyttään 1,01 g (0,01 moolia) trietyyliamiinia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Se sisälsi haluttua yleisen kaavan VII seka-anhydridiä, jota kuitenkin ei eristetty vaan käytettiin suoraan menetelmän seuraavassa vaiheessa.

Yllä kuvatussa menetelmässä on mahdollista käyttää pivaloyylikloridin asemesta ekvimolaarista määrää muuta steerisesti estynyttä happokloridia, esim. isovaleryylikloridia.

Vaihtoehtoisesti voidaan steerisesti estyneen happokloridin asemesta käyttää ekvimolaarista määrää joko kloroformiaattia kuten etyyliklooriformiaattia tai toluyyliklooriformiaattia tai sulfonyylikloridia kuten metyyylisulfonyylikloridia, fenyyylisulfonyylikloridia, bentsyyylisulfonyylikloridia tai toluyylisulfonyylikloridia.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti

Yllä kuvatun vaiheen A reaktiotuotteeseen lisättiin 3,08 g (0,01 moolia) 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 1,01 g (0,01 moolia) trietyyliamiinia. Reaktioseos lämmitettiin n. 40°C:ssa 20 minuuttia ja jäähdyttämisen jälkeen orgaanista liuosta pestiin 2-m kloorivetyhapolla ja sitten joko 20 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella tai 2-m natriumhydroksidiliuoksella. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa.

Jäännös on haluttu tuote, jota uudelleenkiteytettynä sopivista liuottimista ei voi erottaa esimerkin 1 tuotteesta.

Jos lähtöaineseika-anhydridi valmistetaan vaiheessa A joko toisesta steerisesti estyneestä happokloridista tai sulfonyylikloridista, on seurattava yllä kuvatun vaiheen B menetelmää. Jos kuitenkin vaiheen B lähtöaines on johdettu vaiheen A kloroformiaatista, vaiheessa B ei pidä käyttää trietyyliamiinia (tai muuta emästä).

Yleisen kaavan III yhdisteiden valmistus symmetrisen anhydridin kautta (esimerkki 10)

Esimerkki 10

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappoanhydridin valmistus

Liuokseen, jossa oli 18,42 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappoa 150 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin 16,5 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä ja muodostunutta seosta seisotettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Suodatuksen jälkeen suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista ja saatiin 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappoanhydridi.

Vaihe B: halutun esterin valmistus

Liuotettiin 3,08 g 1,2-difenyyl-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiin 20 ml:aan 1-m natriumhydroksidiliuosta ja lisättiin liuos, jossa oli 4,42 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihappoanhydridiä 20 ml:ssa bentseeniä. Seosta ravisteltiin voimakkaasti 30 minuuttia, suodatettiin ja saatiin 1,2-difenyyl-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatti, jota ei voitu erottaa esimerkin 4 tuotteesta.

Lisävalmistusesimerkkejä happokloridin kautta (esimerkit 11-16)

Esimerkki 11

1,2-difenyyl-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 28,1 g 2-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionihappoa 150 ml:aan kloroformia, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyli-formamidia. Lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa.

Saatua tuotetta eli 2-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyl-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionaatin valmistus

Yllä kohdasta A saatua 2-(4- $\sqrt{1}$ -okso-2-isoindolinyyli)-fenyyl)-propionyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 30,8 g 1,2-difenyyl-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiin ja

15 g pyridiiniä 200 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja sitä kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia. Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa ja 100 ml:lla kylälästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Saatu öljy liuotettiin 200 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumkarbonaattiliuosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia. Lisättiin 100 ml eetteriä, eetterikerros eristettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin. Eetterin haihduttamisen jälkeen saatiin haluttu 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-[1-okso-2-isoindolinyyli]-7-fenyyli)-propionaatti. Kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä.

Esimerkki 12

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 22,4 g 2-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionihappoa 150 ml:aan kloroformia, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyliformamidia. Lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa. Näin saatua tuotetta eli 2-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionaatin valmistus

Yllä vaiheesta A saatua 2-(6-kloori-2-karatsolyyli)-propionyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 30,8 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä 200 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia.

Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla laimeaa kloorivetyhappoa ja 10 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy liuotettiin 200 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ravisteltiin voimakkaasti 10 minuuttia. Lisättiin 100 ml eetteriä, eetterikerros eristettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin. Haihduttamalla

eetteri saatiin haluttu 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-kloori-2-karbatsolyyli)-propionaatti. Kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä.

Esimerkki 13

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionaatin valmistus

Vaihe A: 2-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 19,2 g 2-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionihappoa 150 ml:aan kloroformia, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyli-formamidia. Lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa. Saatua tuotetta eli 2-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionaatin valmistus

Yllä vaiheesta A saatua 2-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 0,8 g 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä 175 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja kuumennettiin pystyjäähdyttäen 30 minuuttia.

Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla laimeaa kloorivetyhappoa ja sitten 10 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy liuotettiin 200 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ravisteltiin voimakkaasti 10 minuuttia. Lisättiin 100 ml eetteriä, eetterikerros eristettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin. Eetterin haihduttamisen jälkeen saatiin haluttu 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-kloori-4- $\bar{2}$,5-dihydropyrrol-1-yyli)-fennyli)-propionaatti. Kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä.

Esimerkki 141,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinaatin valmistus

Liuotettiin 28,2 g 2-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotiinihappoa 150 ml:aan kloroformia, jossa oli 1 ml N,N-dimetyyliformamidia. Lisättiin 12 g (eli 8 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa. Näin saatua tuotetta eli 2-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinoyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinaatin valmistus

Yllä vaiheesta A saatua 2-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinoyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 30,8 g 1,2-difenylyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä 200 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia.

Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla laimeaa kloorivetyhappoa ja sitten 10 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy liuotettiin 200 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ravisteltiin voimakkaasti 10 minuuttia. Lisättiin 100 ml eetteriä, eetterikerros eristettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin. Haihduttamalla eetteri saatiin haluttu 1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-trifluorimetyylianiilino)-nikotinaatti. Kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä.

Esimerkki 151,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fluori-4-bifenylyyli)-propionaatin valmistusVaihe A: 2-(3-fluori-4-bifenylyyli)-propionihappokloridin valmistus

Lisättiin 1,70 g 2-(3-fluori-4-bifenylyyli)-propionihappoa, kaksi tippaa dimetyyliformamidia ja 0,90 g tionyylikloridia 15 ml:aan dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin ympäristölämpötilassa 90 minuuttia ja kuumennettiin sitten pystyjäähdyttään viisi minuuttia ja jäähdytettiin 0°C:een jäähäuteessa. Näin saatu tuotetta

eli 2-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionihappokloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionaatin valmistus

Yllä vaiheesta A saatua 2-(3-fluori-4-bifenyyli)-propionihappokloridia sisältävään liuokseen lisättiin hitaasti seos, jossa oli 2,15 g 1,2-difenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiinia ja 0,6 g pyridiiniä 10 ml:ssa kloroformia. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia ja jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan.

Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin kahdesti 100 ml:lla 2-m natriumhydroksidiliuosta, kahdesti 100 ml:lla 2-m kloorivetyhappoa ja kerran vedellä. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin vakuuissa. Näin saatu öljy kromatografioitiin silikageelillä eluoiden kloroformilla ja saatua esterä pestiin kahdesti 300 ml:lla 10 %:sta natriumkarbonaattiliuosta. Saatiin 1,5 g haluttua 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(2-fluori-4-bifenyyli)-propionaatti värittömänä öljynä. Kiteytettiin eetteripetrolieetteristä.

Esimerkki 16

1-fenyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-dioni-4-n-butyylipyratsolidiinin di-/2-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti/-esterin valmistus

Vaihe A: 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionyylikloridin valmistus

Liuotettiin 41,2 g 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappoa 250 ml:aan kloroformia, jossa oli 2 ml N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin 24 g (eli 16 ml) tionyylikloridia ja seosta sekoitettiin kolme tuntia 40°C:ssa. Saatua tuotetta eli 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionyylikloridia ei eristetty, vaan käytettiin suoraan alla kuvatussa esterin valmistuksessa.

Vaihe B: diesterin valmistus

Vaiheessa A saatua 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionyylikloridia sisältävään liuokseen lisättiin seos, jossa oli 32,4 g 1-(p-hydroksifenyyli)-2-fenyli-3,5-diokso-4-butyylipyratsolidiinia ja 15 g pyridiiniä 200 ml:ssa kloroformia. Seos lämpeni ja kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuuttia. Muodostunutta kloroformiliuosta pestiin 100 ml:lla laimeaa kloorivetyhappoa ja 10 %:lla natrium-

karbonaattiliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy liuotettiin 75 ml:aan eetteriä ja liuosta sekä 75 ml 2-m natriumhydroksidiliuosta ravisteltiin voimakkaasti 10 minuuttia. Haihduttamalla eetteri saatiin haluttu diesteri. Kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä.

Tämän diesterin uskotaan sisältävän sekä 1-fenyyli-2-p- $\bar{2}'$ -(4-isobutyylifenyyli)-propionyylioksi/3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2''-(4-isobutyylifenyyli)-propionaattia että sen 5-okso-pyratsolid-3-en-3-yyli-isomeeriä, jota voidaan myös kutsua 1-p- $\bar{2}'$ -(4-isobutyylifenyyli)-propionyylioksi/7-fenyyli-2-fenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2''-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatiksi. Seos voitaisiin erottaa erillisiksi isomeereikseen, mutta tätä ei ole vielä yritetty.

Tämän keksinnön erään toisen näkökohdan osoittamiseksi esitetään nyt yksityiskohtia keksinnön yhden 3-okso-5-pyratsolidi-nyyli-aromaattisen-karboksylaattiesterijohdannaisen formuloinnista useiksi farmaseuttisiksi koostumusmuodoiksi, joskin jälleen vain selvyyden vuoksi.

Formulointi 1

Tablettikoostumus

Valmistettiin tabletointiseos sekoittamalla huolellisesti seuraavat aineosat:

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2''-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaattia	400 g
dikalsiumfosfaattia	300 g
suihkukuivattua laktoosia	254 g
rakeista, mikrokiteistä selluloosaa	40 g
magnesiumstearaattia	6 g
	1000 g

Seos puristettiin tavanomaisella tabletoimiskoneella 500 mg tableteiksi, joista jokainen sisälsi 200 mg 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2''-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaattia.

Formulointi 2Kapselikoostumus

Valmistettiin seos sekoittamalla huolellisesti seuraavat aineosat:

1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylimpyratsolid-4-en-5-ylim-2'-(6-metoksi-2-naftylim)-propionaattia	500 g
maissitärkkelystä	240 g
laktoosia	250 g
magnesiumstearaattia	10 g
	1000 g

Seosta lisättiin kapseliin 400 mg/kapseli vastaten 200 mg, 1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylimpyratsolid-4-en-5-ylim-2'-(6-metoksi-2-naftylim)-propionaattia kapselia kohti.

Formulointi 3Ruiskesuspensiokoostumus

1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylimpyratsolid-4-en-5-ylim-2'-(6-metoksi-2-naftylim)-propionaattia	5,00 p/t-%
polysorbaattia 80	0,15 "
tiomorsaalia	0,005 "
natriumkloridia	0,07 "
dinatriumfosfaattia	1,00 "
fosforihappoa	tarvittava määrä pH-arvoon
	6,0-7,0 "
ruiskeeseen sopivaa vettä	100 p/t-%:ksi

Suspendoitiin 1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylimpyratsolid-4-en-5-ylim-2'-(6-metoksi-2-naftylim)-propionaatti ruiskeväliaineeseen ja tarvittaessa pH säädettiin fosforihapolla. Säädettiin suspension lopullinen tilavuus, autoklaavioitiin edeltä määrättyissä olosuhteissa ja siirrettiin aseptisesti esisteriloituihin moniannos-ampulleihin.

Formulointi 4Peräpuikkokoostumus

1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylimpyratsolid-4-en-4-ylim-2'-(6-metoksi-2-naftylim)-propionaattia	125,0 g
peräpuikkoperusmassa ^{x)}	937,5 g
	1062,5 g

x) mono-, di- ja triglyseriseistä muodostunut keinovaha, kauppanimi "Suppicire AM", valmistaja Arthur Chemicals Limited of Staines, Englanti.

Peräpuikkoperusmassa sulatettiin ja hienojakoinen 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyrasolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatti lisättiin. Seosta sekoitettiin tasaiseksi dispersioksi, kaadettiin 2 g peräpuikkomuotteihin, annettiin jäähmettyä ja poistettiin muoteista. Kukin peräpuikko sisälsi 250 mg 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaattia.

Alla on lopuksi esitetty eräitä määrittämiä, jotka osoittavat tämän keksinnön eräiden 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksyylaattiesteri johdannain olevan ilman ei-toivottuja sivuvaikutuksia ja näiden yhdisteiden erinomaiset tulehduksen-vastaiset ja/tai kipuja lievittävät ominaisuudet.

Kipuja lievittävien ym. esterien pysyvyyden määrittäminen

1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin, 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-bentsoyylifenyyli)-propionaatin ja 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatin pysyvyyden (tai muun) määrittämiseksi mahassa ja suolistossa valmistettiin simuloitua maha- ja suolistonesteet seuraavasti:

Simuloitua mahanesteen valmistus

Sekoitettiin 2 g natriumkloridia ja 7,0 ml väkevää kloorivetyhappoa ja seos täytettiin tislatusella vedellä 100 ml:ksi. Saatiin simuloitu mahaneste, pH n. 1,2.

Simuloitua suolistonesteen valmistus

Liuotettiin 6,8 g yksiemäksistä kaliumfosfaattia 250 ml:aan vettä ja tähän lisättiin seos, jossa oli 190 ml 0,2-m natriumhydroksidiliuosta ja 400 ml vettä. Muodostuneen liuoksen pH säädettiin arvoon 7,5 0,2-m natriumhydroksidiliuoksella ja sitten liuosta laimennettiin 1000 ml:ksi tislatusella vedellä ja saatiin simuloitu suolistoneste.

Määrittämenetelmä

Suspendoitiin 100 mg kokeiltavaa 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattista-karboksyylaattiesteriä 5 ml:aan kutakin simuloitua nestettä ja ravisteltiin 16 tuntia 37°C:ssa. Sitten seoksen annettiin laskeutua ja päällä olevalla nesteellä täplitettiin piidioksidi-ohutkerroskromatografiaalevyjä ja kehitettiin 90:10 kloroformi-metanolilla. Seosta uutettiin 5 ml:lla kloroformia ja

kloroformipitoinen seos suodatettiin faasierotuspaperin läpi, joka sallii vain kloroformiliuoksen läpivalumisen. Myös kloroformiliuoksella täplitetttiin piidioksidi-ohutkerroskromatografialevyjä ja kehitettiin 90:10 kloroformi-metanolilla.

Tämän menetelmän, joka suoritettiin kummallakin simuloidulla maha- ja suolistonesteellä ja käyttäen kaikkia kolmea yllä kokeiltua esterä, tulokset osoittivat kaikissa nesteissä tapahtuvan mitätöntä hajoamista.

Tämä osoittaa, että kaikkiin keksinnön 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattisiin-karboksyylieistereihin liittyyneen hyvin vähän tai ei lainkaan mahaärsytystä annettaessa suun kautta.

Akuutin mahasiedettävyyden määrittäminen rotissa

Tulehdusenvastaisten ja kipuja lievittävien yhdisteiden terapeuttinen indeksi (eli vaarattomuuskerroin) on parhaiten osoitettavissa mahasiedettävyydellä rotissa. Mahaärsytys on pääongelmana annettaessa suun kautta kipuja lievittäviä ja tulehdusenvastaisia ominaisuuksia omaavaa yhdisteryhmää.

Niinpä kokeiltiin tämän keksinnön eräiden yhdisteiden akuuttia (neljä tai kuusi tuntia) mahasiedettävyyttä rotissa suun kautta annon jälkeen kahdella tai useammalla annostasolla. Kutakin yhdistettä verrattiin kahden tulehduksenestolääkkeen ekvimolaariin seokseen, joista uusi esteri muodostettiin.

Jotta kokeet voitaisiin suorittaa olosuhteissa, joissa uusien yhdisteiden ja vertailustandardina käytettyjen tunnettujen yhdisteiden väliset erot ovat toistettavissa ja kiistatta todettavissa, tutkittiin myös vertailulääkkeiden, so. esterin komponentti-happojen ja -alkoholien vaikutusta annoksensa suhteen sarjalla esikokeita, jolloin voitiin valita sopiva annostelu ennen tämän keksinnön yhdisteiden testauksen aloittamista.

Koemenetelmä

Annettiin 10 koirasrottaa (Charles River, kehonpaino 180-250 g) käsittävien ryhmien paastota yli yön ja kunnes ne tapettiin (n. 21 tunnin kuluttua). Lääkkeet annettiin suun kautta 1 %:na traganttikumisuspensionona.

Neljä tai kuusi tuntia (ilmoitettu tuloksissa) annon jälkeen eläimet tapettiin vuodattamalla veri kaulasta ja mahalaukut pois-

tettiin, avattiin, pestiin varovasti suolaliuoksella ja kiinnitettiin levitettyinä levyille tutkimusta varten.

Tutkimuksessa luokiteltiin pinnalliset limakalvoverenvuodot kasvavan vaikeusasteen mukaan koosta ja lukumäärästä riippuen seuraavasti: nuppineulan pään kokoiset, täplät ja suuremmat alueet. Limakalvon läpäisevät verenvuotovauriot (limakalvon alaiset vauriot) määriteltiin haavoiksi ja myös ne luokiteltiin vaikeusasteen mukaan koosta ja lukumäärästä riippuen seuraavasti: täplät (koko 1-2 mm) ja uurteet (pitkänomainen koko). Reikiä ei tavallisesti havaittu.

Sitten eläimet asetettiin järejstykseen kunkin vakavimman oireen mukaan, jolloin haavoja (limakalvon alaisia vaurioita) pidettiin säännöllisesti vakavampia kuin limakalvon (pinnalliset) verenvuodot. Kontrollieläimissä ilmeni säännöllisesti hieman "verentungosta", mikä todellisuudessa on verisuoniston verentungostila tappamishetkellä, eikä jatkuva toiminnallinen verentungos. Niinpä sitä ei pidetty merkinä mahaärsytyksestä.

Tulokset ilmoitettiin yksinkertaistettuina termeinä ja taulukoitiin rottien prosenttimääränä, joissa ilmeni joko pelkästään limakalvon (pinnallisia) verenvuotoja tai limakalvon alaisia (läpäiseviä) vaurioita (haavoja) yleensä liittyneinä limakalvoverenvuotoihin.

Ko. ryhmien statistiset vertailut suoritettiin Mannin ja Whitneyyn U-testin avulla, joka perustui havaintojen vaikeusasteeseen. Tulokset on taulukoitu rottien prosenttimääränä, joissa ilmeni joko pelkästään (pinnallisia) verenvuotoja tai limakalvon alaisia (läpäiseviä) vaurioita (haavoja) yleensä liittyneinä limakalvoverenvuotoihin.

Tulokset

a) Taulukosta I ilmenevät 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin (yhdiste A) tulokset verrattuna 1,2-difenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniin ja 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappoon neljän tunnin kokeessa.

Taulukko I
 * Huom. Kunkin sarakkeen alajaoitus (vasemmalta oikealle) viittaa ko. oireiden kasvavaan vaikeusasteeseen.

Aine	Annos mg/kg	Käytettyjen rottien määrä	Normaali- mahojen määrä	* määrä	Mahavaurioiden rottien määrä *	Vaurio- tapausten kokonais- määrä	U-testi kontrolli- liirymän suhteen	U-testi 1,2- difenyli-3,5- diokso-4-n-but- tylipyraatsoli- diinin tai seoksen suhteen
Kontrolliryhmä I		8	8			0 %		
1,2-difenyli-3,5-diokso-4-n-butylipyraatsolidiini	80	8	2	2+1+1	1+1	75 %	P=0,005	
1,2-difenyli-3,5-diokso-4-n-butylipyraatsolidiini	120	8	1	2+1	1+3	87 %	P=0,002	
Kontrolliryhmä II		12	12			0 %		
1,2-difenyli-3,5-diokso-4-n-butylipyraatsolidiini	60	12	6	2+1+2	1	50 %	P<0,05	
2-(4-isobutyylifenyli)-propionihappo	40							
1,2-difenyli-3,5-diokso-4-n-butylipyraatsolidiini	80	12	2	5	3+2	83 %	P<0,001	
2-(4-isobutyylifenyli)-propionihappo	54							
Yhdiste A	129	12	9	1		8 %	ei riittävä	P<0,001

Yllä olevan taulukon I tuloksista voidaan päätellä suhteellinen mahamyrkyllisyys verrattuna 1,2-difenyylim-3,5-diokso-4-n-butyyli-pyratsodiiniin (seuraavassa nimellä yhdiste Ph). Tämä ilmenee alla olevasta taulukosta II, jossa myös on esitetty suhteellisen tulehdusvastaisen vaikutuksen tehon tulokset (verkkokallistuskokeessa).

Taulukko II

Suhteellisen tulehduksen vastainen vaikutus (ks. huom. A)	Suhteellinen mahamyrkyllisyys (ks. huom. B)	Suhteellinen vaarattomuus (x kertaa) vertailulääkkeeseen verrattuna
		Suhde $\frac{\text{suhteellinen teho}}{\text{suhteell. maha- myrkyllisyys}}$
$\gg 2$ x molaarinen	$\langle 1/2$ molaarinen	> 4

Huom. A = rotan apuainetaste: 17 päivittäistä suun kautta annosta

B = akuutti (4 tuntia, kerran, suun kautta anto) mahasydettävyyssrotissa.

Verrattuna 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon ja yhdisteen Ph ekvimolaarisen seoksen vastaavaan määrään mahan limakalvo sietää erittäin hyvin uutta esterä eli yhdistettä A - sillä on sama vaikutus kuin yleisesti käytetyllä tulehdusvastaisella kipulääkkeellä 4-asetamidofenyyli-2-asetoksibentsosäatilla.

Taulukosta II käy ilmi, että verrattaessa yhdisteen Ph moolisuhteessa yhdisteen A mahasydettävyyden on parantunut vähintään kertoimella 2.

Verrattuna yhdisteeseen Ph myös tulehdusvastainen teho on kasvanut kaksinkertaiseksi. Niinpä yhdisteen A terapeuttinen indeksi on parantunut nelinkertaisesti verrattuna moolisuhteessa yhdisteeseen Ph.

b) Taulukosta III ilmenevät 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-1-okso-2-n-propyyli-pyratsolid-2-eno[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsin-3-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatin (yhdiste B) tulokset verrattuna 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniin (yhdiste Az) kuuden tunnin kokeessa.

Taulukko III: Akuutti (6 tuntia) mahasiedettävyyss rotissa

Yhdiste	Annos mg/kg	Käytettyjen rottien määrä	Normaali- ja verentungos- mahojen määrä	Mahavaurioisten rottien määrä		Vauriotapausten kokonaismäärä
				Verenvuoto (limakalvo)	Haava (limakalvon alainen)	
						(%)
Kontrolli	-	8	3 + 5	-	-	Nolla
Yhdiste Az (dihydraatti)	336	8	3 + 2	2 + 1	-	37 %
Yhdiste B	476	1	1	-	-	Nolla

Kuten taulukosta III käy ilmi havaittiin mahavaurioita osassa määrällä 1 mooli/kg yhdistettä Az käsiteltyjä eläimiä. Joskin vain hyvin pienelle määrälle eläimiä voitiin annostella yhdistettä B on merkkejä siitä, että mahaärsytys ei ole lisääntynyt vaan on jopa vähentynyt verrattuna vertailuyhdisteeseen Az.

c) Taulukosta IV ilmenevät akuutin (4 tuntia) mahasiedettävyysskoheen tulokset rotilla, jolloin verrattiin 1,2-difenyylim-3-okso-4-n-butyylim-yratsolid-4-en-5-ylim-(3-kloori-4-n-prop-2'-enylim-oksifenylim)-asetaattia (yhdiste C) yhdisteeseen Ph ja (3-kloori-4-n-prop-2'-enylim-oksifenylim)-etikkahappoon (yhdiste Al).

Yhdiste C aiheuttaa jonkun verran verenvuotoa mahan limakalvossa, mutta kuten taulukosta IV käy ilmi sen mahasiedettävyys on merkittävästi parempi kuin yhdisteen Ph ja yhdisteen Al vastaavalla seoksella kokeillulla suuremmalla annostasolla. On myös huomattava, että mahavauriotapausten määrä ei lisääntynyt kokeiltaessa yhdisteen C kaksinkertaisella määrällä.

Taulukko IV

* Kohta (vasemmalta oikealle) näissä sarakkeissa viittaa ko. oireen kasvavaan vaikeusasteeseen.

Aine	Annos mg/kg	Käytettyjen rottien määrä	Normaali- ja verentungos- mahojen määrä	Mahavaurioisten rottien määrä Verenvuoto* (limakalvo)	Haava* (limakalvon alainen)	Vauriotapa- pausten koko- naismäärä	U-testi kontrolli- ryhmän suhteen %	U-testi seoksen suhteen %
Kontrolli- ryhmä	-	12	1 + 11			0 %	-	-
Yhdiste Ph 80) +) Yhdiste A 1 59)		12	3	1 + 5 + 1	1 + 1	75 %	P < 0,01	-
Yhdiste C 134		12	2 + 5	2 + 2 + 1		42 %	ei riittävä (F-testi: p = 0,025)	P < 0,05
Kontrolli- ryhmä	-	12	5 + 6	1		8 %	-	-
Yhdiste Ph 61) +) Yhdiste A 1 45)		12	5 + 4	2 + 1		25 %	ei riittävä	-
Yhdiste C 103		12	2 + 6	3 + 1		33 %	ei riittävä	ei riit- tävä

d) Taulukosta V ilmenevät 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyraatsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyyli)-propionaatin (yhdiste D) akuutin (4-tuntia) mahasiedettävyysskoheen tulokset rotilla verrattuna yhdisteeseen Ph. Nämä tulokset osoittavat, että yhdisteellä D on merkittävästi parantunut mahasiedettävyyys verrattuna yhdisteen Ph ekvimolaariseen määrään. On ilmeistä, että yhdiste D ei ärsytä mahan limakalvoa.

Taulukko V

* Kohta (vasemmalta oikealle) näissä sarakkeissa viittaa ko. oireen kasvavaan vaikeusasteeseen.

Aine	Annos mg/kg	Käytettyjen rottien määrä	Normaali- ja verentungos- mahojen määrä	Mahavaurioisten rottien määrä Verenvuoto (limakalvo)	* Haava (limakalvon määrä alainen)	Vaurio- tapausten kokonais- määrä	U-testi kontrolli- ryhmän suhteen	U-testi ekvimolaa- risen fe- nylibutat- sonin suh- teen
Kontrolli- ryhmä (traganthikumi+ labrafiili)	-	10	1 + 9			0 %	-	-
Yhdiste Ph	120	10	2 + 1	3 + 4		70 %	P < 0,01	-
Yhdiste D	210	10	5 + 5			0 %	ei riittävä	P < 0,01

Toivottujen farmakologisten vaikutusten määrittäminen

Kipuja lievittävien ja tulehduksia estävien lääkkeiden tehon määrittämiseksi käytetään tavallisesti kolmea koetta. Näitä käytettiin alla kuvatulla tavalla verrattaessa keksinnön yhdisteitä ja niiden lähtöyhdisteitä.

Koe I

A) Apuaineniveltulehduksen koe (kallistettu verkko) rotilla

Menetelmä

Aiheutettiin apuainesairaus useissa rottaryhmissä. Aiheutettaessa apuaineniveltulehdus rotissa (apuaineena tavallisesti mykobakteereita) apuaine aiheutti tulehdusvaurioita kehon etäällä ruiskutuskohdasta olevilla alueilla 10-15 vuorokauden viiveajan kuluttua, joskin tulehdus alkoi helpottaa 30. vuorokautena.

Yksi rottaryhmä jätettiin käsittelemättä kontrolliksi, muita ryhmiä käsiteltiin antamalla suun kautta kerran päivässä 18 vuorokauden aikana eri määriä vertailustandardina käytettyä lähtöyhdistettä ja määrittävää yhdistettä.

Kaikissa tapauksissa yhdistettä annettiin rotalle liuoksena 1 osassa polyoksietyleenioleoglyseridiä ja täytettiin 5 osaksi 1 %:lla traganthikumiiviliuoksella, johon tarvittaessa oli lisätty 1 % etanolia liukenemisen edistämiseksi. Tämän liuotinväliaineen antomäärä oli yleensä 5 ml rottakiloa kohti. Samaa väliainetta (mutta ilman tehoainetta) annettiin myös rottakontrolliryhmälle.

Käsittelyä jatkettiin 18 vuorokautta, jona aikana rottia kokeiltiin aika ajoin tavanomaisen kallistusverkkokokeen avulla. Lyhyesti selitettynä tässä kokeessa määritetään rotan tarttumistoiminta asettamalla se rautalankaverkolle, jota kallistetaan kaikkiaan 90° vaakatasosta pystytasoon ja tarvittaessa jopa taaksepäin. Kulma, jolla kokeiltava rotta menettää otteensa ja putoaa verkolta merkitään muistiin. Muiden olosuhteiden pysyessä muuttumattomina mitä suurempi on kallistuskulma, jolla rotta putoaa verkolta, sitä voimakkaampi on ote verkkoon eli sitä vähemmän sen tarttumistoiminta on kärsinyt niveltulehduksen kaltaisesta apuainesairaudesta tai ehkä tarkemmin sanottuna sitä paremmin koeyhdiste lievittää tämän sairauden aiheuttamaa kipua.

Tulokset

I) 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti (yhdiste A)

Kontrollina toimiva rottaryhmä sai vain väliainetta asianmukaisena määränä päivässä vuorokausina 0-18 (17 annosta). Toinen rottaryhmä sai 40 mg/kg/päivä yhdistettä Ph 18 vuorokautta. Kolmas ryhmä sai 80 mg/kg/päivä yhdistettä Ph. Neljäs rottaryhmä sai 64 mg/kg yhdistettä A. Yhdisteen IV annoksen 64 mg/kg ekvimolaarinen vastine on n. 40 mg/kg yhdistettä Ph ja koska yhdiste A on osoittautunut paremmaksi kuin yhdiste Ph, tämä puoltaa sen käyttöä.

Näin saadut tulokset ilmenevät graafisesti oheenliitettyjen piirrosten kuviosta 1. Kuviossa on esitetty kullekin koeyhdisteelle ja kontrolleille tarttumistoiminnan asteittaisen huonontumisen käyrä verkon kallistuskulmana ajan funktiona.

Kuviosta 1 voidaan päätellä, että yhdiste A on suunnilleen yhtä tehokas kuin sen kaksinkertainen moolimäärä yhdistettä, Ph tarttumistoimintakokeessa. Erilliskokeessa todettiin, että yhdiste A on yhtä tehokas kuin sen kolminkertainen moolimäärä 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihappoa (yhdiste Ib).

II) 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenyyli)-asetaat (yhdiste C)

Yhdistettä C kokeiltiin määränä 67 mg/kg/päivä ja vertailun vuoksi erillisrottaryhmät saivat lähtöyhdistettä eli yhdistettä Ph määrinä 40 mg/kg ja 80 mg/kg päivässä. Yhdisteen C annosmäärään 67 mg/kg molaarinen vastaavuus on 40 mg/kg yhdistettä Ph.

Tulokset ilmenevät graafisesti oheisten piirrosten kuviosta 2, jossa eri koeyhdisteiden ja kontrollien verkkokallistuskulma on piirretty ajan funktiona.

Kuviosta 2 voidaan päätellä, että yhdisteellä C on suunnilleen sama tehotaso kuin ekvimolaarisella määrällä yhdistettä Ph. Mutta kuten aikaisemmin on osoitettu yhdisteellä C on suurempi mahasiedettävyyden kuin yhdisteellä Ph, joten sen kokonaishoidollinen suorituskyky on parempi.

III) 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyyli)-propionaatti (yhdiste D)

Yhdistettä D kokeiltiin annosmäärinä 35 ja 70 mg/kg ja verrattiin ekvimolaarisiin määriin 20 ja 40 mg/kg yhdistettä Ph. Tulok-

set ilmenevät seuraavasta taulukosta VI, joka osoittaa yhdisteen D olevan yhtä tehokkaan kuin 0,5 moolieikeivalenttia yhdistettä Ph. Mutta erillismäärittelyssä on havaittu, että yhdiste D on yhtä tehokas kuin 2-(3-fenoksifenyyli)-propionihappo molempien lääkkeiden määrän ollessa 40 mg/kg.

Taulukko VI

Aine	Annostaso		Halkaisija mm (keskiarvo $\pm$ SEM)	
	mg/kg	μ moolia/kg	Oikea jalka	Vasen jalka
Kontrolli-ryhmä	-	-	15,3 $\pm$ 0,6	15,7 $\pm$ 0,5
Yhdiste Ph	20	65	12,1 $\pm$ 0,5 P 0,01	12,3 $\pm$ 0,6 P 0,001
	40	130	11,8 $\pm$ 0,3 P 0,001	11,3 $\pm$ 0,2 P 0,001
Yhdiste D	35	66	12,1 $\pm$ 0,3 P 0,001	12,0 $\pm$ 0,4 P 0,001
	70	132	12,2 $\pm$ 0,4 P 0,01	11,6 $\pm$ 0,4 P 0,001

B) Apuaineniveltulehduskoe (kehonpaino) rotilla

Tuntemattomien sivuvaikutusten kokeellinen toteaminen on vaikeampaa kuin mahaärsytyksen toteaminen, mutta niiden olemassaolosta voidaan päätellä kehonpainon laskusta. Jotta voitaisiin varmistaa, että koeyhdisteen muut sivuvaikutukset eivät tekisi verkkokallistus-kokeissa varmennetut tulokset epäluotettaviksi määritettiin myös joka päivä kokeellisesti synnytettyä apuainesairautta potevien rottien kehonpainot.

Yhdisteen A tulokset on esitetty oheisten piirrosten kuviossa 3, josta voidaan päätellä, että yhdisteen A systeeminen vaikutus kehonpainoon on lähinnä samanlainen kuin sen kaksinkertaisella moolimäärällä yhdistettä Ph. Yhdisteellä Ib ei ole mitään edullista vaikutusta kehonpainoon.

Yhdisteen C tulokset ilmenevät kuvioista 4 ja tulokset ovat yhtäpitäviä tarttumistoimintakokeesta saatujen tulosten kanssa siten, että yhdiste C on yhtä tehokas kuin yhdiste Ph.

C) Apuaineniveltulehduskoe (akuutti vaihe) - yhdiste B

Yhdisteen B tulehdyksenestotehoa tutkittiin subakuutilla, kolmen annoksen lääkityksellä rotille käsittävällä määrityksellä seuraavasti:

Ryhmille paastoamattomia, saman kehonpainon omaavia naarasrottia (Chales River) annettiin jalan alle ruiskeena 0,5 mg (eläintä kohti) Mycobacterium butyr. 0,1 ml:ssa steriiliä parafiiniöljyä oikeaan takatassuun (vastakkaiseen tassuun ei ruiskutettu) ja myöhemmin kehittyvä vesipöhö mitattiin alla mainituin aikaväleihin pulssin tilavuuserotusmenetelmällä ruiskutetuista ja ruiskuttamattomista tassuista käyttäen Ugo-Basile-laitetta. Käytettiin seuraavaa käsittelyohjelmaa:

- 0. päivä klo 09.00: ensimmäinen lääkeannos (suun kautta anto)
 klo 10.00: mykobakteeriapuaine, ruiske ihon alle
 klo 15.00: vesipöhötilavuuden mittaaminen
- 1. päivä klo 09.00: toinen lääkeannos
 klo 14.00: vesipöhötilavuus
- 2. päivä klo 09.00: kolmas lääkeannos
 klo 14.00: vesipöhötilavuus
- 3. päivä klo 09.00: vesipöhötilavuus (ei aikaisempaa lääkkeenantoa).

Yhdistettä Az kokeiltiin esikokeessa määrinä 0,1, 0,2 ja 0,4 mmoolia/kg ja sillä havaittiin statistisesti merkitsevä teho tasolla 0,2 mmoolia/kg. Siksi yhdistettä B kokeiltiin myös annostalla 0,2 mmoolia/kg ja saadut tulokset ilmenevät alla olevasta taulukosta VII.

Yhdisteellä Az oli selvästi erottuva, annoskohtainen teho alueella 0,1-0,2-0,4 mmoolia/kg eli mainittujen vastaavien annostalojen kokonaistehot (so. päivinä 0-3 havaitun vesipöhöeston prosenttisumma) olivat 53-87-160 %. Yhdiste B oli tehokkaampi, koska sen kokonaisteho oli 124 % ja siten sen aktiivisuus oli n. puolitoista kertaa suurempi kuin ekvimolaarisella määrällä yhdistettä Az.

Taulukko VII

Annostaso Vesipöhötilavuuden keskiarvo ml vesipööhön prosentuaalinen väheneminen ja statistiikka (t-testi) verrattuna kontrolliryhmään

Käsittely	mmoolia/kg	mg/kg	0. päivä	1. päivä	2. päivä	3. päivä (ei lääkitystä)
Kontrolli-ryhmä	-	-	0.43 ± 0.03	0.75 [±] 0.08	0.87 [±] 0.14	1.00 [±] 0.19
Yhdiste Az (dihyd- raatti)	0.1	33.6	0.41 [±] 0.04 5 %	0.70 [±] 0.06 7 %	0.68 [±] 0.06 22 %	0.81 [±] 0.04 19 %
	0.2	67.2	0.33 [±] 0.04 23 %	0.65 [±] 0.08 13 %	0.62 [±] 0.09 29 %	0.78 [±] 0.12 22 %
	0.4	134.4	0.27 [±] 0.04 37 % P < 0.01	0.46 [±] 0.08 39 % P < 0.05	0.48 [±] 0.09 45 % P < 0.05	0.61 [±] 0.10 39 %
	0.2	95.3	0.35 [±] 0.03 19 %	0.57 [±] 0.09 24 %	0.48 [±] 0.07 45 % P < 0.05	0.64 [±] 0.08 36 %

Hiiivan aiheuttaman kuumeen kuumeenhoitokoe rotilla

I) Yhdiste A

Tavanomaista menetelmää käyttäen rottaryhmiin ruiskutettiin hiivaa. Välittömästi ruiskuttamisen jälkeen annettiin suun kautta eri rottaryhmille erisuuruisia annoksia yhdistettä A, yhdistettä Ib ja yhdistettä Ph ja kontrolliryhmä sai vain väliainetta.

Kaikkien rottien kehonlämpötilaa seurattiin tarkoin 8 tuntia tutkittavan yhdisteen suun kautta annon jälkeen. Tulokset ilmenevät oheisten piirrosten kuviosta 5.

Yhdistettä A kokeiltiin määrällä 24 kg/kg ja havaittiin sen olevan yhtä tehokas kuin ekvimolaarinen määrä (10 mg/kg) yhdistettä Ib ja yhtä tehokas kuin 30 mg/kg yhdistettä Ph, mikä on lähtöyhdisteen kaksinkertainen ekvimolaarinen määrä. Yhdiste A vaikuttaa yhtä nopeasti kuin kumpikin lähtöyhdiste.

Yhdiste B

Kuumeenhoitokoe suoritettiin yhdisteellä B annosmäärillä 23,8 mg/kg ja 47,6 mg/kg (vastaten vastaavasti 0,05 mmoolia/kg ja 0,1 mmoolia/kg) ja yhdistettä Az käytettiin vertailuna annosmääränä 67,2 mg/kg (0,2 mmoolia/kg). Saadut tulokset ilmenevät oheisten piirrosten kuviosta 6.

Tässä kokeessa yhdisteellä Az oli selvästi heikko kuumeenhoitoteho. Yhdisteellä B oli statistisesti merkitsevä teho pienillä annostasoilla 0,05 ja 0,1 mmoolia/kg ja yhdiste Az oli lähes tehoton määränä 0,2 mmoolia/kg. Arvioitiin, että yhdiste B oli ekvimolaarimäärinä laskettuna noin 10 kertaa tehokkaampi kuin yhdiste Az.

III) Yhdiste C

Yhdisteellä C suoritettujen kuumeenhoitokokeiden tulokset ilmenevät oheisten piirrosten kuviosta 7. Käytettiin yhdisteen C annosmäärää 51 mg/kg ja vertailuna käytettiin 30 mg/kg yhdistettä Ph ja yhdisteen Ph ja yhdisteen Al seosta, jossa oli 30 mg/kg yhdistettä Ph ja 22 mg/kg yhdistettä Al.

Yhdiste C oli yhtä tehokas kuin pelkkä yhdiste Ph ja siten yhtä tehokas kuin seos.

IV) Yhdiste D

Yhdisteen D tulokset kuumeenhoitokokeessa ilmenevät oheisten piirrosten kuviosta 8. Yhdistettä D annettiin 35 ja 70 mg/kg ja ver-

tailuyhdistettä Ph 40 mg/kg. Tulokset osoittavat, että yhdiste D on kuumelääkkeenä yhtä tehokas kuin kaksinkertainen moolimäärä yhdistettä Ph. Lisäksi yhdiste D vaikuttaa nopeammin ja tehoaa pidempään kuin yhdiste Ph.

Koe III

Randall-Selittokoe rotilla

Menetelmä

Kokeet suoritettiin koirarotilla, keskipaino 135-2-0 g. Käyt-
tään tavanomaisia menetelmiä erilaisia alla määriteltäviä koeyhdistei-
tä annettiin suun kautta kunkin ryhmän rotille (lukuunottamatta kont-
rolliryhmää, joka sai vain väliainetta) ja 30 minuuttia myöhemmin
jokaisen rotan toiseen takatassuun ruiskutettiin hiivaa.

Jotta voitaisiin määrittää käsittelyn vaikutus kivun kynnys-
arvoihin kohdistettiin paine sekä ruiskutettuun takatassuun että
toiseen, ruiskuttamattomaan takatassuun. Kivun kynnysarvoksi otettiin
paine, jolla rotta värähti ja kullakin rotalla saadut lukemat ilmoi-
tettiin ruiskutetun takatassun kivun kynnysarvopaineena prosentteina
ruiskuttamattoman takatassun kivun kynnysarvopaineesta.

Nämä kivun kynnysarvoprosentit määritettiin aikaväleihin 3, 5,
7 ja 24 tuntia ruiskuttamisen jälkeen. Statistiikka: t-testi kontrol-
liryhmän suhteen.

Tulokset

Saadut koetulokset ilmenevät seuraavista taulukoista VIII-
XI.

Taulukko VIII

Aine ja annos	Aika hiivaruiskeesta (lääkkeenotosta)	3 h (3 1/2 h)	5 h (5 1/2 h)	7 h (7 1/2 h)	24 h
Kontrolli-ryhmä rottia, 180 g 10 % labrafiilia	1 % traganatti-kumia	41 ± 4.0	42±3.8	43±4.3	46±3.8
Yhdiste A	24 mg/kg	62±2.7 P < 0.001	61±5.6 P < 0.02	59±3.6 P < 0.02	52±4.7
Yhdiste Ib	10 mg/kg	61±3.3 P < 0,01	43±6.7	55± 5.0	60±4.7 P < 0.05
Yhdiste Ib	20 mg/kg	63± 4.6 P < 0,01	61±3.6 P < 0,01	56±5.4	61±4.8 P < 0,05

Taulukko IX

Aine	Annos mmoolia/ kg	3 h				5 h				7 h			
		Normaali- tassu	Tulehtu- nut tassu	%	Normaali- tassu	Tulehtu- nut tassu	%	Normaali- tassu	Tulehtu- nut tassu	%	Normaali- tassu	Tulehtu- nut tassu	%
Kontrolliryhmä	-	12.8 ± 1.9	5.5 ± 0.7	45 ± 2.0	12.7 ± 1.7	5.2 ± 0.6	42 ± 2.6	12.9 ± 1.9	5.3 ± 0.7	43 ± 2.5			
Yhdiste Az (dihydraatti)	0.1	17.2 ± 2.0	9.3 ± 1.3 P 0.05	54 ± 3.7 P 0.05	13.9 ± 1.9	7.0 ± 1.9	51 ± 4.6	12.9 ± 1.5	7.2 ± 1.1	56 ± 4.1 P<0.02			
	0.2	13.8 ± 2.0	10.0 ± 2.4	67 ± 5.1 P<0.001	16.4 ± 1.9	10.7 ± 1.1 P<0.001	66 ± 4.6 P<0.001	11.7 ± 1.1	6.8 ± 0.7	58 ± 3.5 P<0.01			
Yhdiste B	0.2	12.5 ± 1.0	6.9 ± 0.9	55 ± 4.5	12.4 ± 1.1	6.6 ± 0.5	55 ± 4.0 P<0.02	15.0 ± 1.4	7.7 ± 0.7 P<0.05	52 ± 3.1 P<0.05			

Taulukko X

Aine ja annos	Aika hiivaruiskeesta (lääkkeenotosta)	3 h (3 1/2 h)	5 h (5 1/2 h)	7 h (7 1/2 h)	24 h
Kontrolliryhmä		35 ⁺ -6.5	43 ⁺ -7.0	36 ⁺ -4.9	46 ⁺ -4.8
Yhdiste Ph	15 mg/kg	40 ⁺ -6.6	45 ⁺ -6.9	43 ⁺ -5.2	55 ⁺ -5.3
Yhdiste Ph	30 mg/kg	58 ⁺ -5.7 p < 0.02	37 ⁺ -5.7	56 ⁺ -4.7 p < 0.01	62 ⁺ -5.6 p < 0.05
Yhdiste Ph	60 mg/kg	55 ⁺ -6.0 p < 0.05	65 ⁺ -3.3 p < 0.01	62 ⁺ -5.5 p < 0.01	59 ⁺ -5.0
Yhdiste C	51 mg/kg	57 ⁺ -6.2 p < 0.05	51 ⁺ -3.1	69 ⁺ -3.1 p < 0.001	65 ⁺ -2.9 p < 0.01

Taulukko XI

Aine ja annos	Aika hiivaruiskeesta (lääkkeenotosta)	3 h (3 1/2 h)	5 h (5 1/2 h)	7 h (7 1/2 h)	24 h
Kontrolliryhmä					
1 % traganattikumia + 10 % labrafiilia, 5 ml/kg		40 ± 3.3	40 ± 2.9	41 ± 2.1	48 ± 1.7
Yhdiste Ph					
40 mg/kg		56 ± 3.6 P < 0.01	53 ± 1.6 P < 0.001	49 ± 2.1 P < 0.02	52 ± 1.9 ⁺
Yhdiste Ph					
80 mg/kg		59 ± 4.0 P < 0.01	63 ± 2.5 P < 0.001	61 ± 2.4 P < 0.001	60 ± 2.8 P < 0.01
Yhdiste D					
70 mg/kg		55 ± 3.5 P < 0.01	55 ± 1.4 P < 0.001	56 ± 2.3 P < 0.001	59 ± 2.1 P < 0.001

Päätelmät

Yllä olevien taulukoiden Randall-Sellitokokeen tulokset osoittavat, että yhdiste A on yhtä tehokas kuin kaksinkertainen ekvimolaarinen määrä yhdistettä Ph.

Yhdisteen B teho vastaa puolta ekvimolaarista määrää yhdistettä Ph. Mutta kuten tässä yhteydessä on muualla osoitettu yhdisteen B muut ominaisuudet ja erityisesti sen tulehduksenvastaiset ja kuumetta alentavat ominaisuudet tekevät siitä erittäin edullisen hoitoyhdisteen.

Taulukko X osoittaa yhdisteellä C olevan suurempi kipuja lievittävä teho kuin yhdisteellä Ph. Tämä teho on verrattavissa yhdisteen Ph kaksinkertaiseen ekvimolaarimäärään tai on hieman pienempi.

Taulukko XI osoittaa yhdisteen D olevan yhtä tehokas kuin n. puolitoistakertainen ekvimolaarimäärä yhdistettä Ph ja siten se on kipuja lievittävältä teholtaan suositeltava yhdisteeseen Ph verrattuna.

Lopuksi suoritettiin yhdisteellä B lisäkoee keksinnön yhdisteen kipuja lievittävän tehon määrittämiseksi hiiressä.

Koe IV

Asetyylikoliinin synnyttämä värinä hiiressä - yhdiste B

Kymmenen naarashiiren, paino 27-30 g, ryhmälle annettiin suun kautta tutkittavaa yhdistettä alla olevina määrinä. Samojen hiirien lisäkontrolliryhmälle ei lainkaan annettu yhdistettä. Kuusikymmentä minuuttia myöhemmin hiiriin ja myös kontrolliryhmän hiiriin ruiskutettiin 3,5 mg/kg asetyylikoliinikloridia, joka aiheutti värinää.

Hiiriä tarkkailtiin ja merkittiin muistiin hiirien määrä, jotka värähtivät ainakin kerran 25-120 sekuntia ruiskeen jälkeen.

Yhdistettä B kokeiltiin määränä 0,05-0,4 mmoolia/kg ja yhdistettä Ph määränä 0,1-0,8 mmoolia/kg. Saadut tulokset ilmenevät taulukosta XII alla.

Havaitaan, että yhdiste B on selvästi tehokkaampi estämään synnytettyä värinää. Ekvimolaarisilla määrillä yhdiste B on n. kuusi kertaa tehokkaampi kuin yhdiste Ph. Tämä osoittaa yhdisteen B erinomaiset kipuja lievittävät ominaisuudet.

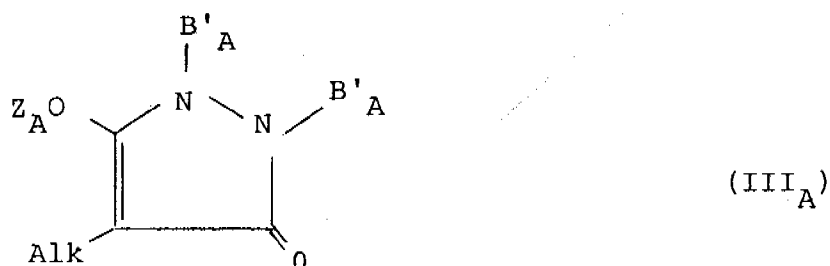
Taulukko XII

Käsittely suun kautta - 60 minuuttia	Yhdiste Az (dihydraatti)		Yhdiste B	
	Värinätapaus- ten määrä	Esto %	Värinätapaus- ten määrä	Esto %
Kontrolliryhmä (Annostasot mmoolia/kg (0.05 0.1 0.2 0.4 0.8	9/10	-	10/10	-
	9/10	0%	5/10	50%
	9/10	0	1/10	90
	7/10	22	1/10	90
	5/10	44	0/5	100
	0/10	100	-	-

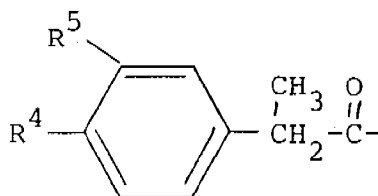
seenirengas, 6-metyyllibentso[e]-(1,4)-tiatsiinirengas tai metoksi-substituoitu 6-metyyllibentso[e]-(1,4)-tiatsiinirengas kummankin bentsotiatsiinirenkaan ollessa fuusioituneena aromaattiseen renkaaseen [b]-asemassa, tai 5-kloori-indolirengas fuusioituneena aromaattiseen renkaaseen [b]-asemassa, ja kun vain toinen ryhmistä Z ja Z' on aromaattinen karbonyyliryhmä toinen on vetyatomi, sekä niiden toteuttavissa olevia happoadditiosuoloja.

~~2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen happoadditiosuola, joka on muodostunut farmakologisesti hyväksyttävän hapon kanssa ja jota voidaan käyttää ihmisten ja eläinten hoidossa.~~

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on yleistä kaavaa:



jossa Alk merkitsee kuten patenttivaatimuksessa 1, joko toinen ryhmistä B'_A ja B''_A on fenyyli-ryhmä ja toinen on fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä substituenttinaan ryhmä OZ'_A, tai B'_A ja B''_A ovat yhdessä välissä olevien typpi-atomien kanssa, joihin ne ovat vastavasti liittyneet, 3-dimetyyliamino-7-metyyli[1,2,4]bentsotriatsiinirengassysteemi fuusioituneena pyratsolidiinirenkaaseen, ja vähintään toinen ryhmistä Z_A ja Z'_A on substituoitu 2-fenyyli-*propionyyli*ryhmä



jossa R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1 ja kun vain

toinen ryhmistä Z_A ja Z'_A on substituoitu 2-fenyylipropionyyli-ryhmä, toinen on vetyatomi, sekä sen toteuttavissa olevia happoadditiosuoloja.

4. 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(4-isobutyylifenyyli)-propionaatti.

5. 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

6. 2-(4-isobutyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

7. 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-bentsoyylifenyyli)-propionaatti.

8. 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

9. 2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

10. 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionaatti.

11. 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

12. 2-(6-metoksi-2-naftyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

13. 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionaatti.

14. 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini-2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionihappo.

15. 2-(4-sykloheksyylifenyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

16. 1,2-difenyyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2-(4- $\sqrt{2}$ -metyylisykloheksyyli)-fenyyli)-propionaatti.

17. 2-(4- $\sqrt{2}$ -metyylisykloheksyyli)-fenyyli)-propionihapon 1-fenyyli-2-p-hydroksifenyyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

18. 2-(4- $\sqrt{2}$ -metyylisykloheksyyli)-fenyyli)-propionihapon 5-

(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]/bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

19. 1,2-difenyli-3-okso-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(2'-fluori-4-bifenyli)-propionaatti.

20. 2-(2'-fluori-4-bifenyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

21. 2-(2'-fluori-4-bifenyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]/bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

22. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-[4-(1-okso-2-isoindolinyli)-fenyli]-propionaatti.

23. 2-[4-(1-okso-2-isoindolinyli)-fenyli]-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

24. 2-[4-(1-okso-2-isoindolinyli)-fenyli]-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]/bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

25. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(6-kloori-2-karbatsolyli)-propionaatti.

26. 2-(6-kloori-2-karbatsolyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

27. 2-(6-kloori-2-karbatsolyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]/bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

28. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(10-metyyli-2-fenotiatsolyli)-asetatti.

29. (10-metyyli-2-fenotiatsinyli)-etikkahapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

30. (10-metyyli-2-fenotiatsinyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a]/[1,2,4]/bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

31. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyli)-propionaatti.

32. 2-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

33. 2-(7-metoksi-10-metyyli-2-fenotiatsinyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

34. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fenoksifenyli)-propionaatti.

35. 2-(3-fenoksifenyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

36. 2-(3-fenoksifenyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2,4][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

37. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-fluori-4-bifenyli)-propionaatti.

38. 2-(3-fluori-4-bifenyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

39. 2-(3-fluori-4-bifenyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

40. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyli)-propionaatti.

41. 2-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

42. 2-(3-kloori-4-[2,5-dihydropyrrol-1-yyli]-fenyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

43. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2'-(3-trifluorimetyyllianilino)-nikotinaatti.

44. 2-(3-trifluorimetyyllianilino)-nikotiinihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

45. 2-(3-trifluorimetyyllianilino)-nikotiinihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]-bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

46. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-2",4"-difluori-4"-hydroksi-3"-bifenylikarboksylaatti.

47. 2',4'-difluori-4-hydroksi-3-bifenylikarboksyylihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini-

esterit.

48. 2',4'-difluori-4-hydroksi-3-bifenyylikarboksyylihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo $\overline{1,2-a}$ / $\overline{1,2,4}$ bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

49. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-kloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenyli)-asettaatti.

50. Kloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenyli)-etikkahapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-butyylipyratsolidiiniesterit.

51. Kloori-(3-kloori-4-sykloheksyylifenyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo $\overline{1,2-a}$ / $\overline{1,2,4}$ bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

52. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-3'-(4-bifenyylikarbonyyli)-propionaatti.

53. 3-(4-bifenyylikarbonyyli)-propionihapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

54. 3-(4-bifenyylikarbonyyli)-propionihapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo $\overline{1,2-a}$ / $\overline{1,2,4}$ bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

55. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli- $\overline{2}$ -(2,4-dikloorifenoksi)-fenyli]-asettaatti.

56. 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiini $\overline{2}$ -(2,4-dikloorifenoksi)-fenyli]-etikkahappo.

57. $\overline{2}$ -(2,4-dikloorifenoksi)-fenyli]-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo $\overline{1,2-a}$ / $\overline{1,2,4}$ bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

58. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenyli)-asettaatti.

59. (3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenyli)-etikkahapon 1-fenyli-2-p-hydroksifenyli-3,5-diokso-4-n-butyylipyratsolidiiniesterit.

60. (3-kloori-4-n-prop-2'-enyylioksifenyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo $\overline{1,2-a}$ / $\overline{1,2,4}$ bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

61. 1,2-difenyli-3-okso-4-n-butyylipyratsolid-4-en-5-yyli-(4-isobutyylifenyli)-asettaatti.

62. (4-isobutyrylifenylyli)-etikkahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyrylpyratsolidiiniesterit.

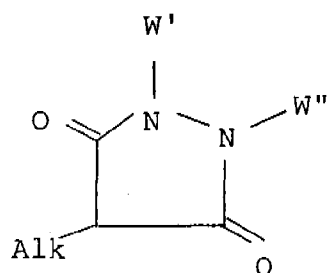
63. (4-isobutyrylifenylyli)-etikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3-(2H)-dioniesterit.

64. 1,2-difenylyli-3-okso-4-n-butyrylpyratsolid-4-en-5-yyli-3'-pyridiiniasetatti.

65. 3-pyridiinietikkahapon 1-fenylyli-2-p-hydroksifenylyli-3,5-diokso-4-n-butyrylpyratsolidiiniesterit.

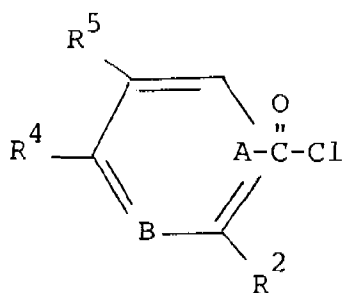
66. 3-pyridiinietikkahapon 5-(dimetyyliamino)-9-metyyli-2-n-propyyli-1H-pyratsolo[1,2-a][1,2,4]bentsotriatsiini-1,3(2H)-dioniesterit.

67. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattiesterien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yleistä kaavaa:



(I)

olevan 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiini johdannaisen, jonka kaavassa Alk merkitsee kuten patenttivaatimuksessa 1 ja joko toinen ryhmistä W' ja W'' on fenyyli-ryhmä ja toinen on fenyyli tai p-hydroksifenyyli-ryhmä tai W' ja W'' ovat yhdessä välissä olevien typpi-atomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti liittyneet, 3-dimetyyliamino-7-metyyli-[1,2,4]bentsotriatsiinirengassysteemi fuusioituneena pyratsolidiini-ryhmään, reagoida yleistä kaavaa



(IV)

olevan aromaattisen karboksyylihappokloridin kanssa, jonka kaavassa A, B, R², R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1, tai sen happoadditiosuolan kanssa halutuksi vastaavaksi yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattiseksi-karboksylaattiesteriksi tai sen happoadditiosuolaksi.

68. Patenttivaatimuksen 67 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että se suoritetaan vedettömässä reagoimattomassa liuotimessa.

69. Patenttivaatimuksen 68 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että reagoimaton liuotin on substituoitu aromaattinen hiilivety, halogenoitu aromaattinen liuotin, alifaattinen hiilivety tai halogenoitu alifaattinen hiilivety.

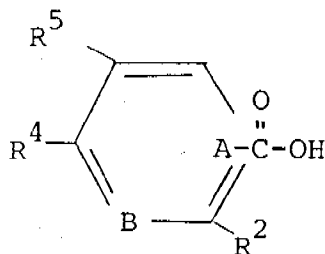
70. Patenttivaatimuksen 69 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että liuotin on dikloorimetaani.

71. Jonkun patenttivaatimuksen 67-70 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se suoritetaan ympäristölämpötilassa kuumentamatta tai jäähdyttäen ympäristölämpötilan ylläpitämiseksi.

72. Jonkun patenttivaatimuksen 67-71 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa.

73. Patenttivaatimuksen 72 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että emäs on tertiäärinen amiini.

74. Jonkun patenttivaatimuksen 67-73 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan IV happokloridi valmistetaan antamalla yleisen kaavan



(II)

jossa A, B, R², R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1, olevan aromaattisen karboksyylihapon tai sen suolan liuoksen tai

suspension vedettömässä reagoimattomassa liuottimessa reagoida tionyylikloridin kanssa.

75. Patenttivaatimuksen 74 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään yleisen kaavan II hapon pyridiinisuolaa.

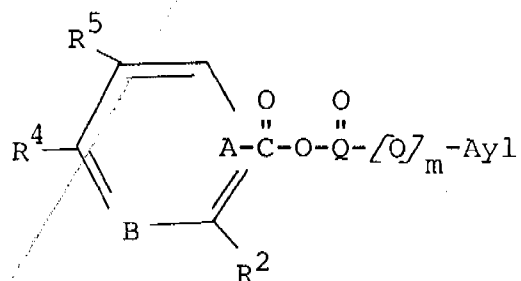
76. Patenttivaatimuksen 74 tai 75 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tionyylikloridin kanssa suoritetaan lämpötilassa 40° - 65°C .

77. Jonkun patenttivaatimuksen 74-76 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty liuotin on määritelty patenttivaatimuksessa 68 tai patenttivaatimuksessa 69.

78. Patenttivaatimuksen 77 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on vedetön dikloorimetaani ja reaktio suoritetaan pystyjäähdyttäen lämpötilassa 40° - 41°C .

79. Jonkun patenttivaatimuksen 74-78 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio tionyylikloridin kanssa suoritetaan kun läsnä on katalyyttinen määrä N,N-dimetyyliformamidia.

80. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattiesterien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yleistä kaavaa



olevan seka-anhydridin, jonka kaavassa A, B, R^2 , R^4 ja R^5 merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1, Ayl on 1-20 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, 6-20 hiiliatomia sisältävä aryyli-ryhmä, 7-20 hiiliatomia sisältävä alkaryyli-ryhmä tai 7-20 hiiliatomia sisältävä aralkyyli-ryhmä, m on 0 tai 1 ja Q on hiiliatomi tai kun m on nolla, sulfinyyli-ryhmä, reagoida yleistä kaavaa I olevan 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidiinijohdannaisen (määriteltynä patenttivaatimuksessa 67) kanssa halutuksi vastaavaksi yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-diokso-pyratsolidinyyli-aromaattiseksi-karboksylaattiesteriksi.

81. Patenttivaatimuksen 80 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että reaktio suoritetaan vedettömässä reagoimattomassa
liuottimessa.

82. Patenttivaatimuksen 81 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että liuotin on määritelty patenttivaatimuksessa 69.

83. Jonkun patenttivaatimuksen 80-82 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan emäksen läsnäol-
lessa.

84. Patenttivaatimuksen 83 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että emäs on tertiäärinen amiini.

85. Jonkun patenttivaatimuksen 80-84 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan V seka-anhydridi valmis-
tetaan antamalla yleistä kaavaa II olevan aromaattisen karboksyyli-
hapon (määriteltynä patenttihakemuksessa 74) tai sen suolan reagoida
yleistä kaavaa:



olevan reaktiokykyisen orgaanisen kloridin kanssa, jonka kaavassa
Ayl, m ja Q merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 80, emäksen
läsnäollessa.

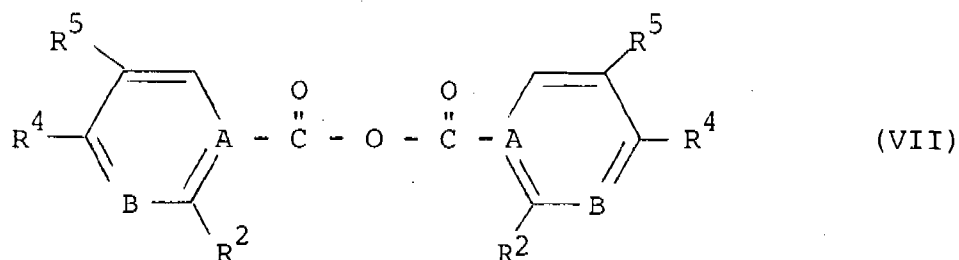
86. Patenttivaatimuksen 85 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että yleisen kaavan II hapon ja yleisen kaavan VI
reaktiokykyisen kloridin reaktio suoritetaan vedettömässä reagoimat-
tomassa liuottimessa.

87. Patenttivaatimuksen 86 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että liuotin on määritelty patenttivaatimuksessa 69.

88. Jonkun patenttivaatimuksen 85-87 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että emäs on tertiäärinen amiini.

89. Patenttivaatimuksen 88 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että emäs on trietyyliamiini tai pyridiini.

90. Menetelmä patenttivaatimuksen I yleisen kaavan III 4-al-
kyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattisten-karboksylaattieste-
rien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yleistä
kaavaa I olevan 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidiinijohdannaisen
(määriteltynä patenttivaatimuksessa 67) reagoida yleistä kaavaa:



jossa A, B, R², R⁴ ja R⁵ merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 67, olevan symmetrisen aromaattisen karboksyylihapoanhydridin liuoksen kanssa veteen sekoittumattomassa liuottimessa vahvan emäksen vesiliuoksen läsnäollessa, jolloin reaktioseos muodostaa kaksifaasisysteemin, jota sekoitetaan ja saadaan haluttu yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattinen-karboksylaattiesteri.

91. Patenttivaatimuksen 90 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vahvan emäksen vesiliuos on natriumhydroksidivesiliuos.

92. Patenttivaatimuksen 90 tai 91 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veteen sekoittumaton liuotin on bentseeni, tolueeni, kloroformi, dikloorimetaani tai jokin eetteri.

93. Jonkun patenttivaatimuksen 90-92 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka ei ylitä 30°C.

94. Jonkun patenttivaatimuksen 90-93 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan VII happoanhydridi valmistetaan antamalla yleisen kaavan II aromaattisen karboksyylihapon (määriteltynä patenttivaatimuksessa 74) karbodi-imidin kanssa liuoksena vedettömässä, hydroksyyllittömässä ja muuten reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka ei ylitä 30°C.

95. Patenttivaatimuksen 94 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karbodi-imidi on N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi.

96. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yleisen kaavan III yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se on

~~pääpiirteittäin kuvattu tässä viitaten jokaiseen esimerkkiin.~~

97. Yleisen kaavan IV aromaattiset karboksyylihappokloridit määriteltävinä patenttivaatimuksessa 67.

98. Yleisen kaavan V seka-anhydridit määriteltävinä patenttivaatimuksessa 80.

99. Yleisen kaavan VII symmetriset anhydridit määriteltävinä patenttivaatimuksessa 90.

100. Yleisen kaavan III yhdiste valmistettuna jonkun patenttivaatimuksen 67-96 mukaisen menetelmän mukaan.

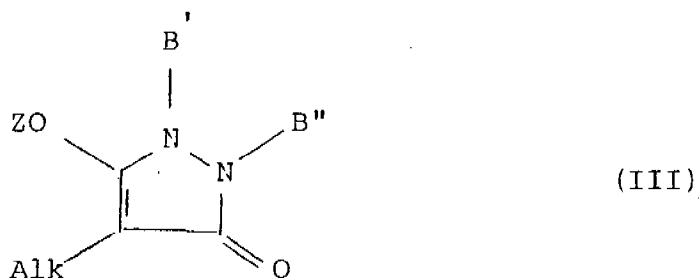
101. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se tehoaineena sisältää yhtä tai useampaa patenttivaatimuksen 1 mukaisen yleisen kaavan III 4-alkyyli-3,5-dioksopyratsolidinyyli-aromaattista-karboksylaattiesteriä sopivan farmaseuttisen väliaineen kanssa.

102. Patenttivaatimuksen 101 mukainen koostumus yksikköannoksen muodossa, joka sisältää 30 mg - 2,7 g tehoainetta.

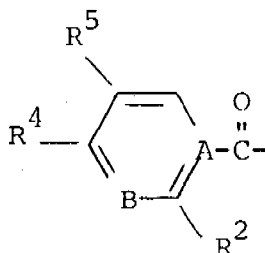
103. Patenttivaatimuksen 101 mukainen koostumus pääpiirteittäin tässä kuvattuna ja viitaten jokaiseen formulointiin.

Patentkrav:

1. 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinyl-aromatiska-karboxylat-
estrar med den allmänna formeln:



vari Alk är en n-propyl- eller n-butylgrupp, antingen den ena av grupperna B' och B'' är en fenylgrupp och den andra en fenylgrupp eller en fenylgrupp substituerad med en grupp -OZ', eller B' och B'' är tillsammans med de mellanliggande kväveatomerna, vid vilka de är motsvarigt fästa, ett 3-dimetylamino-7-metyl-/1,2,4/bensotriazinringsystem fusionerat till pyrazolidinringen och åtminstone en av grupperna Z och Z' är en aromatisk karbonylgrupp:

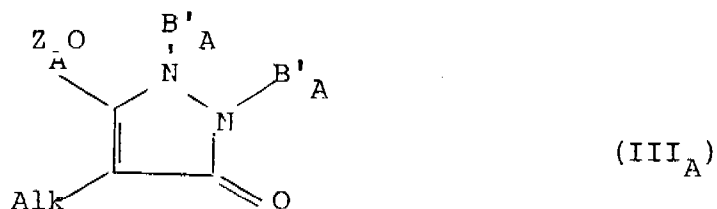


vari A är en kolatom en grupp $\text{>C-CH}_2\text{-}$, >C-CHCl- , $\text{>C-CH(CH}_3\text{)-}$ eller $\text{>C-CO-CH}_2\text{-}$, R^2 är en väteatom eller en hydroxi-, 2,4-diklorfenoxi- eller 3-trifluormetylanilinogrupp, B är en kväveatom eller en grupp >C-F , >C-Cl eller >C-H , antingen är R^4 en väteatom eller en fenyl-, isobutyl-, n-propyl-, fenyloxi-, cyklohexyl-, 2-metylcyklohexyl-, 2-fluorfenyl-, 1-oxo-2-isoindolinyl- eller 2,5-dihydropyrrol-1-ylgrupp och R^5 är en väteatom eller en bensoyl-, 2,4-dihydrofenyl- eller fenoxigrupp, eller R^4 och R^5 är tillsammans med de mellanliggande kolatomerna, till vilka de är motsvarigt fästa, en metoxisubstituerad bensenring, en 6-metylbenso/e/-(1,4)-

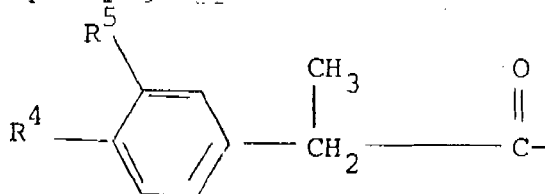
tiazinring eller en metoxisubstituerad 6-metylbenso/e/-(1,4)-tiazinring och var och en bensotiazinring är fusionerad till den aromatiska ringen i /b/-position, eller en 5-klorindolring fusionerad till den aromatiska ringen i /b/-position och när bara den ena av grupperna Z och Z' är en aromatisk karbonylgrupp är den andra enväteatom, samt deras utförbara syraadditionssalter.

2. Syraadditionssalt enligt patentkravet 1 format med en farmakologiskt godtagbar syra, som kan användas i människo- och djurterapin.

3. Förening enligt patentkravet 1 med den allmänna formeln:



vari Alk är definierad i patentkravet 1, antingen den ena av grupperna R'_A och B''_A är en fenylgrupp och den andra är en fenylgrupp eller en fenylgrupp substituerad med en grupp -OZ'_A, eller B'_A och B''_A är tillsammans med de mellanliggande kväveatomerna, vid vilka de är motsvarigt fästa, ett 3-dimetylamino-7-metyl-/1,2,4/bensotriazinringsystem fusionerat till pyrazolidinringen och åtminstone den ena av grupperna Z_A och Z'_Z är en substituerad 2-fenylpropionylgrupp



vari R⁴ och R⁵ är definierade i patentkravet 1 och när blott den ena av grupperna Z_A och Z'_A är en substituerad 2-fenylpropionylgrupp, är den andra en väteatom, samt dess utförbara syraadditionssalter.

4. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(4-isobutylfenyl)-propionat.

5. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 2-(4-isobutylfenyl)-propionsyra.

6. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo-
/1,2-a//1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(4-isobutyl-
fenyl)-propionsyra.

7. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(3-
bensoylfenyl)-propionat.

8. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 2-(3-bensoylfenyl)-propionsyra.

9. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(3-bensoylfenyl)-pro-
pionsyra.

10. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(6-
metoxi-2-naftyl)-propionat.

11. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 2-(6-metoxi-2-naftyl)-propionsyra.

12. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(6-metoxi-2-naftyl)-
propionsyra.

13. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2-(4-cyk-
lohexylfenyl)-propionat.

14. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
2-(4-cyklohexylfenyl)-propionsyra.

15. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(4-cyklohexylfenyl)-
propionsyra.

16. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2-(4-/2-
metylcyklohexyl/-fenyl)-propionat.

17. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 2-(4-/2-metylcyklohexyl/-fenyl)-propionsyra.

18. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(4-/2-metylcyklohexyl/-
fenyl)-propionsyra.

19. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(2'-
fluor-4-bifenyl)-propionat.

20. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 2-(2'-fluor-4-bifenyl)-propionsyra.

21. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(2'-fluor-4-bifenyl)-propionsyra.

22. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-/4-(1-oxo-2-isoindolinyl)-fenyl/-propionat.

23. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-/4-(1-oxo-2-isoindolinyl)-fenyl/-propionsyra.

24. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-/4-(1-oxo-2-isoindolinyl)-fenyl/-propionsyra.

25. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(6-klor-2-karbazolyl)-propionat.

26. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(6-klor-2-karbazolyl)-propionsyra.

27. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(6-klor-2-karbazolyl)-propionsyra.

28. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-(10-metyl-2-fenotiazinyl)-acetat.

29. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av (10-metyl-2-fenotiazinyl)-ättiksyra.

30. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av (10-metyl-2-fenotiazinyl)-ättiksyra.

31. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(7-metoxi-10-metyl-2-fenotiazinyl)-propionat.

32. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(7-metoxi-10-metyl-2-fenotiazinyl)-propionsyra.

33. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(7-metoxi-10-metyl-2-fentiazinyl)-propionsyra.

34. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(3-fenoxifenyl)-propionat.

35. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(3-fenoxifenyl)-propionsyra.

36. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(3-fenoxifenyl)-propionsyra.

37. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(3-fluor-4-bifenyl)-propionat.

38. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(3-fluor-4-bifenyl)-propionsyra.

39. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(3-fluor-4-bifenyl)-propionsyra.

40. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(3-klor-4-/2,5-dihydropyrrol-1-yl/-fenyl)-propionat.

41. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(3-klor-4-/2,5-dihydropyrrol-1-yl/-fenyl)-propionsyra.

42. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(3-klor-4-/2,5-dihydropyrrol-1-yl/-propionsyra.

43. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2'-(3-trifluormetylanilino)-nikotinat.

44. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2-(3-trifluormetylanilino)-nikotinsyra.

45. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2-(3-trifluormetylanilino)-nikotinsyra.

46. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-2",4"-difluor-4'-hydroxi-3'-bifenylkarboxylat.

47. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av 2',4'-difluor-4,4'-hydroxi-3-bifenylkarboxylsyra.

48. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 2',4'-difluor-4'-hydroxi-3-bifenylkarboxylsyra.

49. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-ylklor-(3-klor-4-cyklohexylfenyl)-acetat.

50. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinestrar av klor-(3-klor-4-cyklohexylfenyl)-ättiksyra.

51. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a-/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av klor-(3-klor-4-cyklohexylfenyl)-ättiksyra.

52. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-3'-(4-bifenylkarbonyl)-propionat.

53. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 3-(4-bifenylkarbonyl)-propionsyra.

54. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 3-(4-bifenylkarbonyl)-
propionsyra.

55. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-/2-(2,4-
diklorfenoxi)-fenyl/-acetat.

56. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
/2,(2,4-diklorfenoxi)-fenyl/-ättiksyra.

57. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo-
/1,2-a//1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av /2-(2,4-di-
klorfenoxi)-fenyl/-ättiksyra.

58. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-(3-klor-
4-n-prop-2'-enyloxifenyl)-acetat.

59. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av (3-klor-4-n-prop-2'-enyloxifenyl)-ättiksyra.

60. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av (3-klor-4-n-prop-2'-enyl-
oxifenyl)-ättiksyra.

61. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-(4-
isobutylfenyl)-acetat.

62. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av (4-isobutylfenyl)-ättiksyra.

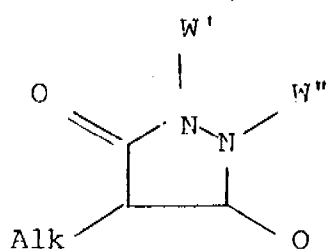
63. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av (4-isobutylfenyl)-ät-
tiksyra.

64. 1,2-difenyl-3-oxo-4-n-butylpyrazolid-4-en-5-yl-3'-pyri-
dinacetat.

65. 1-fenyl-2-p-hydroxifenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin-
estrar av 3-pyridinättiksyra.

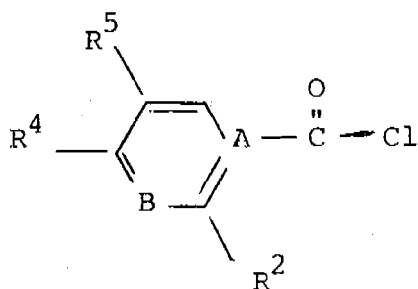
66. 5-(dimetylamino)-9-metyl-2-n-propyl-1H-pyrazolo/1,2-a/-
/1,2,4/-bensotriazin-1,3(2H)-dionestrar av 3-pyridinättiksyra.

67. Förfarande för framställning av 4-alkyl-3,5-dioxopyrazo-
lidinylaromatiska-karboxylatestrar med den allmänna formeln III
enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
låter ett 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinderivat med den allmänna
formeln:



(I)

vari Alk är definierad i patentkravet 1 och den ena av grupperna W' och W'' är en fenylgrupp och den andra en fenyl- eller p-hydroxifenylgrupp eller W' och W'' är tillsammans med de mellanliggande kväveatomerna, vid vilka de är motsvarigt fästa, ett 3-dimetylamino-7-/1,2,4/bensotriazinringsystem fusionerat till pyrazolidinkärnan, reagera med en aromatisk karboxylsyraklorid med den allmänna formeln:



(IV)

vari A, B, R², R⁴ och R⁵ är definierade i patentkravet 1, eller med dess syraadditionssalt för erhållande av önskad motsvarande 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinyl-aromatisk-ester med den allmänna formeln III eller dess syraadditionssalt.

68. Förfarande enligt patentkravet 67, k ä n n e t e c k - n a t därav, att det utföres i ett vattenfritt inert lösningsmedel.

69. Förfarande enligt patentkravet 68, k ä n n e t e c k - n a t därav, att det inerta lösningsmedlet är ett substituerat aromatiskt kolväte, ett halogenerat aromatiskt lösningsmedel, ett alifatiskt kolväte eller ett halogenerat alifatiskt kolväte.

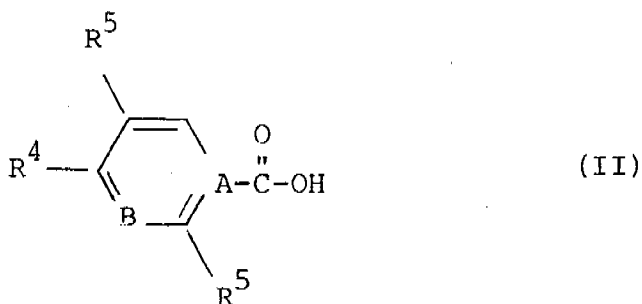
70. Förfarande enligt patentkravet 69, k ä n n e t e c k - n a t därav, att lösningsmedlet är diklormetan.

71. Förfarande enligt något av patentkraven 67-70, k ä n - n e t e c k n a t därav, att utföres vid omgivningstemperatur utan upphettning eller med avkylning för upprätthållande av omgivningstemperaturen.

72. Förfarande enligt något av patentkraven 67-71, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av en bas.

73. Förfarande enligt patentkravet 72, k ä n n e t e c k n a t därav, att basen är ett tertiärt amin.

74. Förfarande enligt något av patentkraven 67-73, k ä n n e t e c k n a t därav, att syrakloriden med den allmänna formeln IV framställles genom att man låter en lösning eller suspension i ett vattenfritt inert lösningsmedel av en aromatisk karboxylsyra med den allmänna formeln



vari A, B, R^2 , R^4 och R^5 är definierade i patentkravet 1, eller dess syraadditionssalt reagera med tionylklorid.

75. Förfarande enligt patentkravet 74, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder ett pyridinsalt av syran med den allmänna formeln II.

76. Förfarande enligt patentkravet 74 eller patentkravet 75, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen med tionylklorid utföres vid en temperatur av 40-65°C.

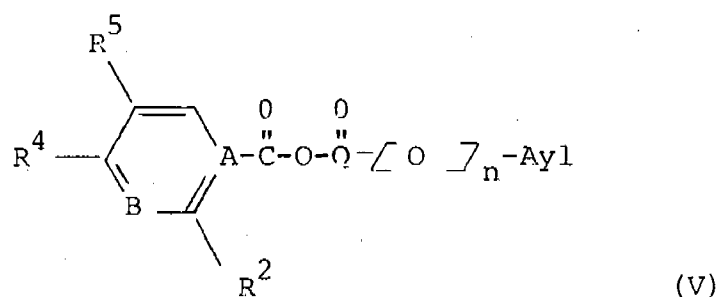
77. Förfarande enligt något av patentkraven 74-76, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är definierat i patentkravet 68 eller patentkravet 69.

78. Förfarande enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är vattenfri diklormetan och reaktionen utföres under återlöpning vid en temperatur av 40-41°C.

79. Förfarande enligt något av patentkraven 74-78, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen med tionylklorid utföres i närvaro av en katalytisk mängd av N,N-dimetylformamid.

80. Förfarande för framställning av 4-alkyl-3,5-dioxypyrazolidinyl-aromatiska-karboxylatestrar med den allmänna formeln III enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att

man låter en blandanhydrid med den allmänna formeln:



vari A, B, R², R⁴ och R⁵ är definierade i patentkravet 1, Ayl är en alkylgrupp med 1-20 kolatomer, en arylgrupp med 6-20 kolatomer, en alkarylgrupp med 7-20 kolatomer eller en aralkylgrupp med 7-20 kolatomer, m är 0 eller 1 och Q är en kolatom eller, när m är noll, en sulfinylgrupp, reagera med ett 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinderivat med den allmänna formeln I (definierat i patentkravet 67) för erhållande av den önskade motsvarande 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinyl-aromatiska-karboxylatestern med den allmänna formeln III.

81. Förfarande enligt patentkravet 80, k ä n n e t e c k - n a t därav, att reaktionen utföres i ett vattenfritt inert lösningsmedel.

82. Förfarande enligt patentkravet 81, k ä n n e t e c k - n a t därav, att lösningsmedlet är definierat i patentkravet 69.

83. Förfarande enligt något av patentkraven 80-82, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av en bas.

84. Förfarande enligt patentkravet 83, k ä n n e t e c k - n a t därav, att basen är ett tertiärt amin.

85. Förfarande enligt något av patentkraven 80-84, k ä n n e t e c k n a t därav, att blandanhydriden med den allmänna formeln V framställes genom att man låter en aromatisk karboxylsyra med den allmänna formeln II (definierad i patentkravet 74) eller dess salt reagera med en reaktiv organisk klorid med den allmänna formeln:



vari Ayl, m och O är definierade i patentkravet 80, i närvaro av en bas.

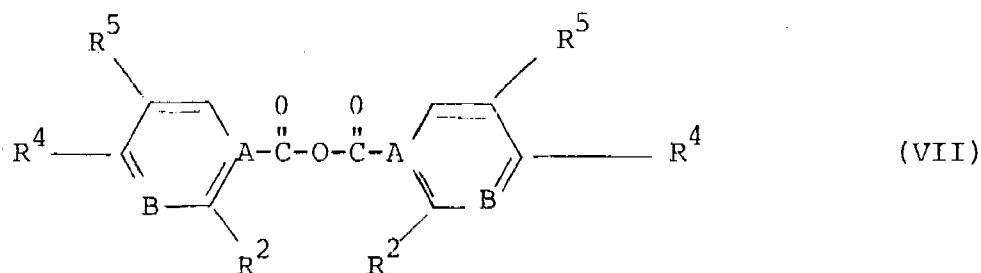
86. Förfarande enligt patentkravet 85, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen mellan syran med den allmänna formeln II och den reaktiva kloriden med den allmänna formeln VI utföres i ett vattenfritt inert lösningsmedel.

87. Förfarande enligt patentkravet 86, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är definierat i patentkravet 69.

88. Förfarande enligt något av patentkraven 85-87, k ä n n e t e c k n a t därav, att basen är ett tertiärt amin.

89. Förfarande enligt patentkravet 88, k ä n n e t e c k n a t därav, att basen är trietylamin eller pyridin.

90. Förfarande för framställning av 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinylaromatiska-karboxylatestrar med den allmänna formeln III enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter ett 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinderivat med den allmänna formeln I (definierat i patentkravet 1) reagera med en lösning i ett med vatten oblandbart lösningsmedel av en symmetrisk aromatisk karboxylsyraanhydrid med den allmänna formeln



vari A, B, R², R⁴ och R⁵ är definierade i patentkravet 67, i närvaro av en vattenlösning av en stark bas, varvid reaktionsblandningen bildar ett tvåfassystem, som omröres för erhållande av den önskade 4-alkyl-3,5-dioxopyrazolidinyl-aromatiska-karboxylatestern med den allmänna formeln III.

91. Förfarande enligt patentkravet 90, k ä n n e t e c k n a t därav, att vattenlösningen av en stark bas är natriumhydroxidvattenlösning.

92. Förfarande enligt patentkravet 90 eller patentkravet 91, k ä n n e t e c k n a t därav, att det med vatten oblandbara lösningsmedlet är bensen, toluen, kloroform, diklormetan eller en eter.

93. Förfarande enligt något av patentkraven 90-92, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres vid en temperatur, som inte överstiger 30°C.

94. Förfarande enligt något av patentkraven 90-93, k ä n n e t e c k n a t därav, att syraanhydriden med den allmänna formeln VII framställles genom att man låter en aromatisk karboxylsyra med den allmänna formeln II (definierad i patentkravet 74) reagera med en karbodiimid i lösning i ett vattenfritt, hydroxyllöst och annars inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur, som inte överstiger 30°C.

95. Förfarande enligt patentkravet 94, k ä n n e t e c k n a t därav, att karbodiimiden är N,N'-dicyklohexylkarbodiimid.

96. Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln III enligt patentkravet 1 i huvudsak beskrivet häri och med referens till vart och ett av exemplen.

97. Aromatiska karboxylsyraklorider med den allmänna formeln IV definierade i patentkravet 67.

98. Blandanhydrider med den allmänna formeln V definierade i patentkravet 80.

99. Symmetriska anhydrider med den allmänna formeln VII definierade i patentkravet 90.

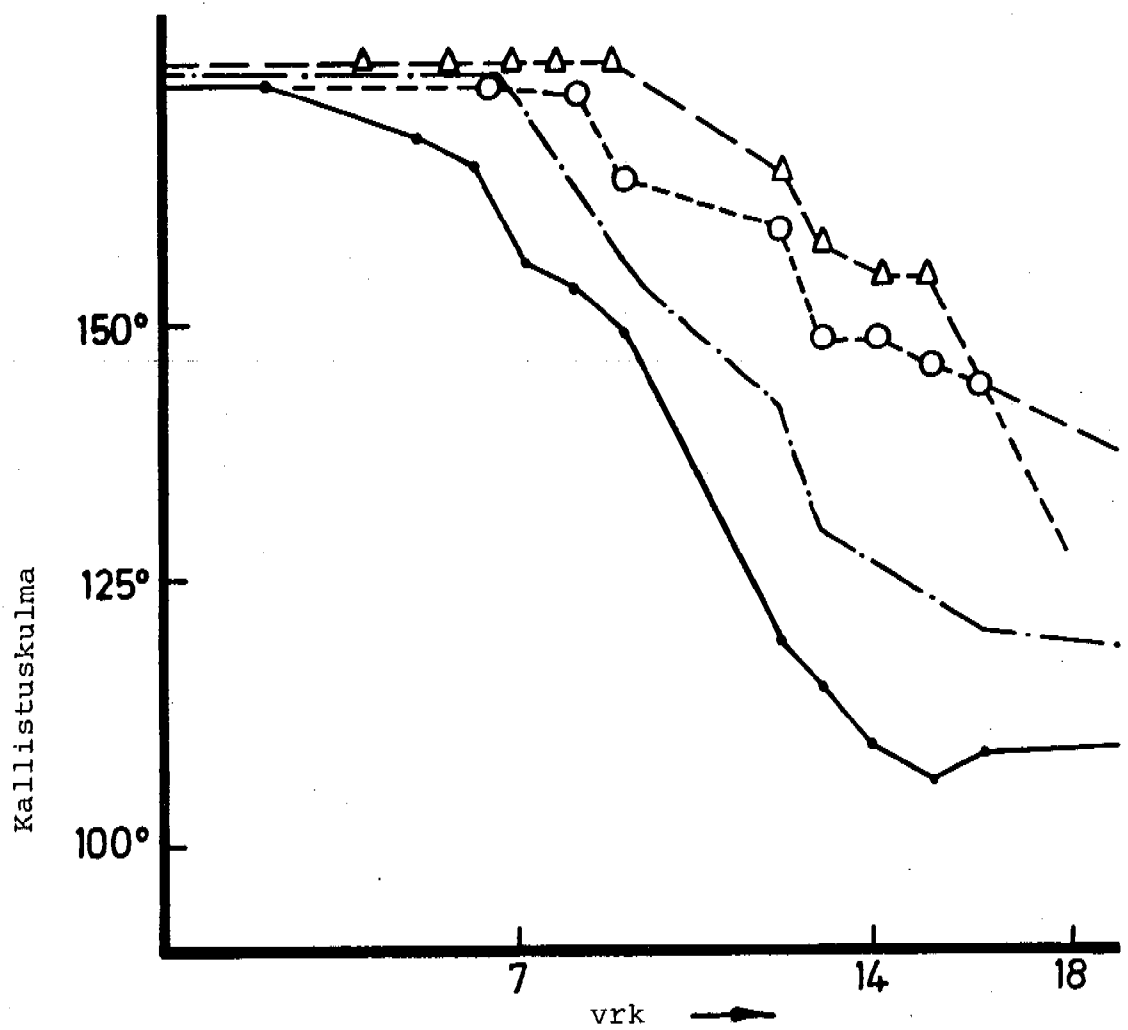
100. Förening med den allmänna formeln III framställd med hjälp av ett förfarande enligt något av patentkraven 67-96.

101. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att den som aktiveringrediens innehåller en eller flere av 4-alkyl-3,5-dioxypyrazolidinyl-aromatiska-karboxylatestrarna med den allmänna formeln III enligt patentkravet 1 tillsammans med ett lämpligt farmaceutiskt medium.

102. Komposition enligt patentkravet 101 i form av en enhetsdos innehållande 30 mg - 2,7 g aktiveringrediens.

103. Komposition enligt patentkravet 101 i huvudsak beskriven häri och med referens till var och en av formuleringarna.

FIG.1



△ — — — — — △	Yhdiste	A 64mg/kg
— · — — — — —	Yhdiste	Ph 40mg/kg
○ — — — — — ○	Yhdiste	Ph 80 mg/kg
● — — — — — ●	Kontrollit	

FIG. 2

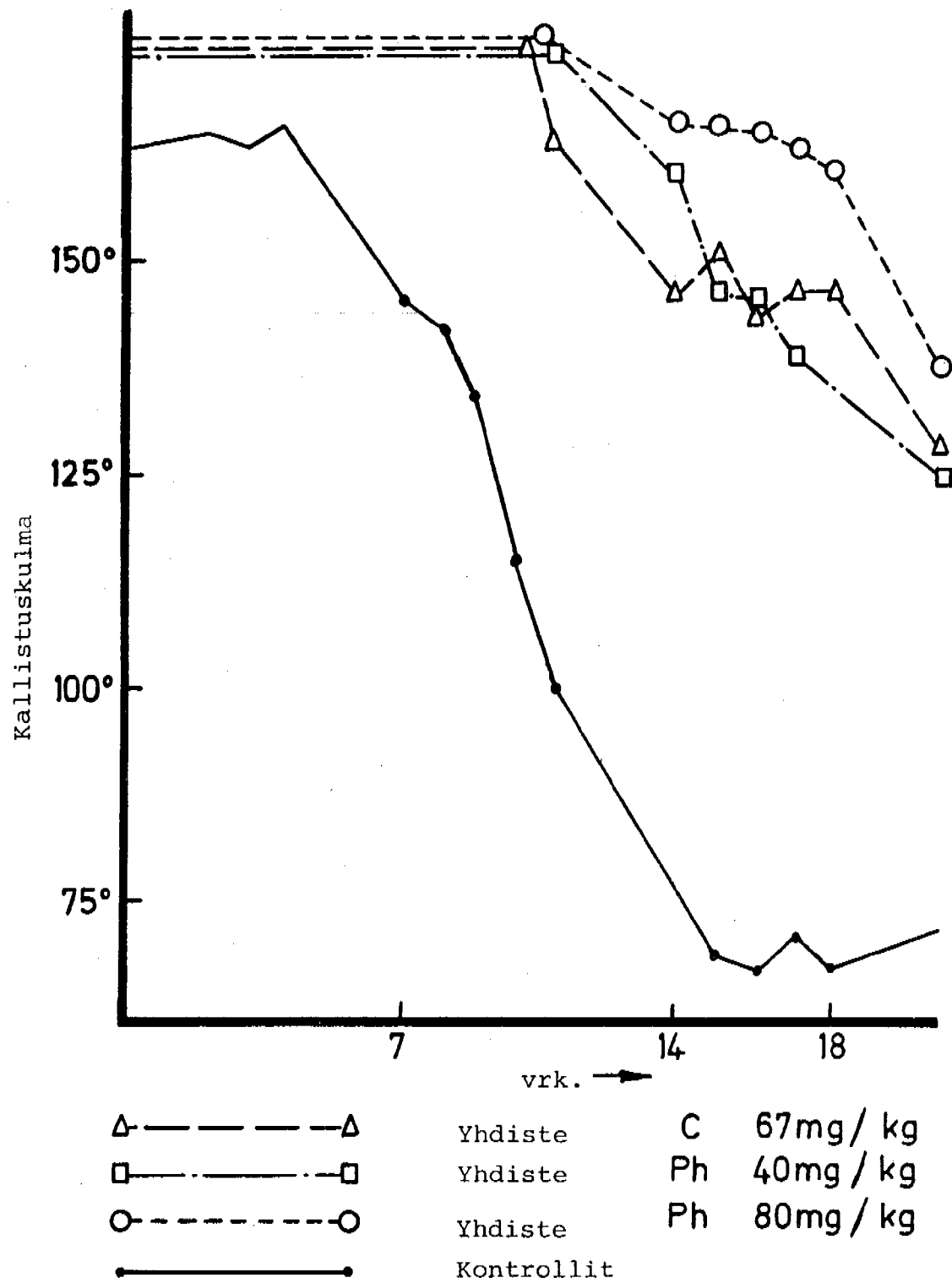
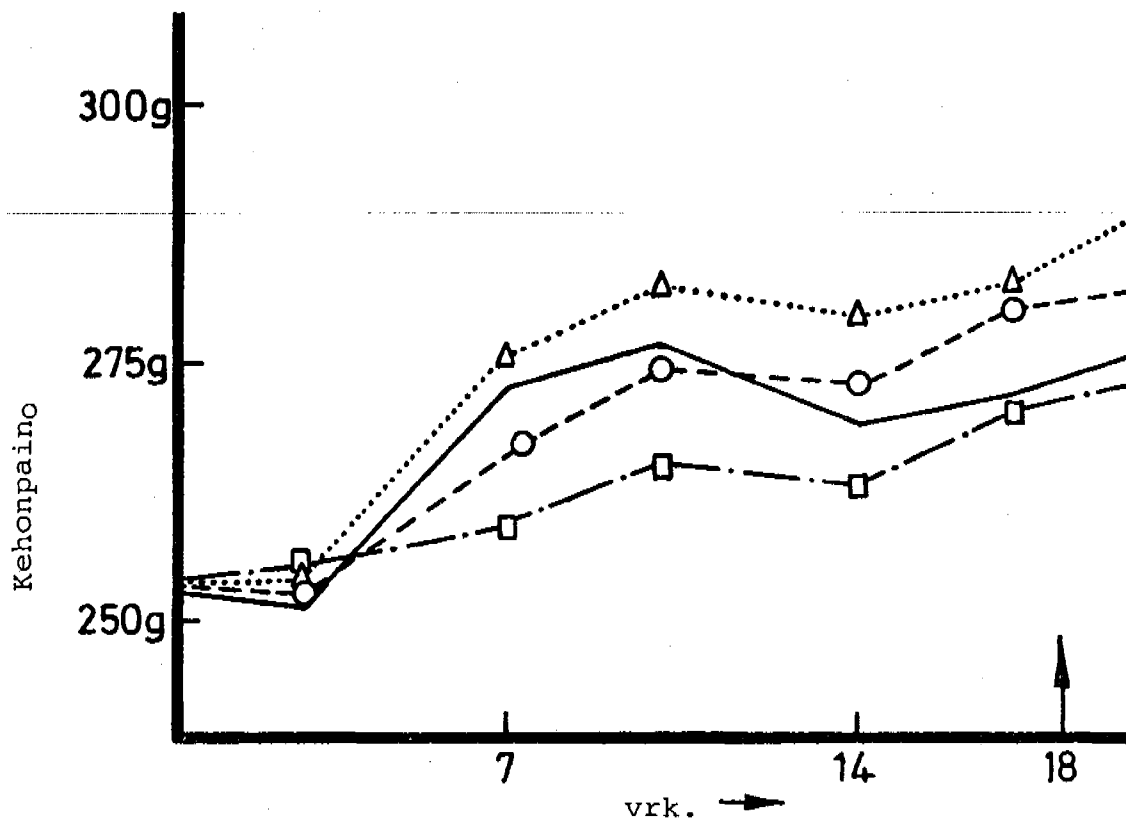
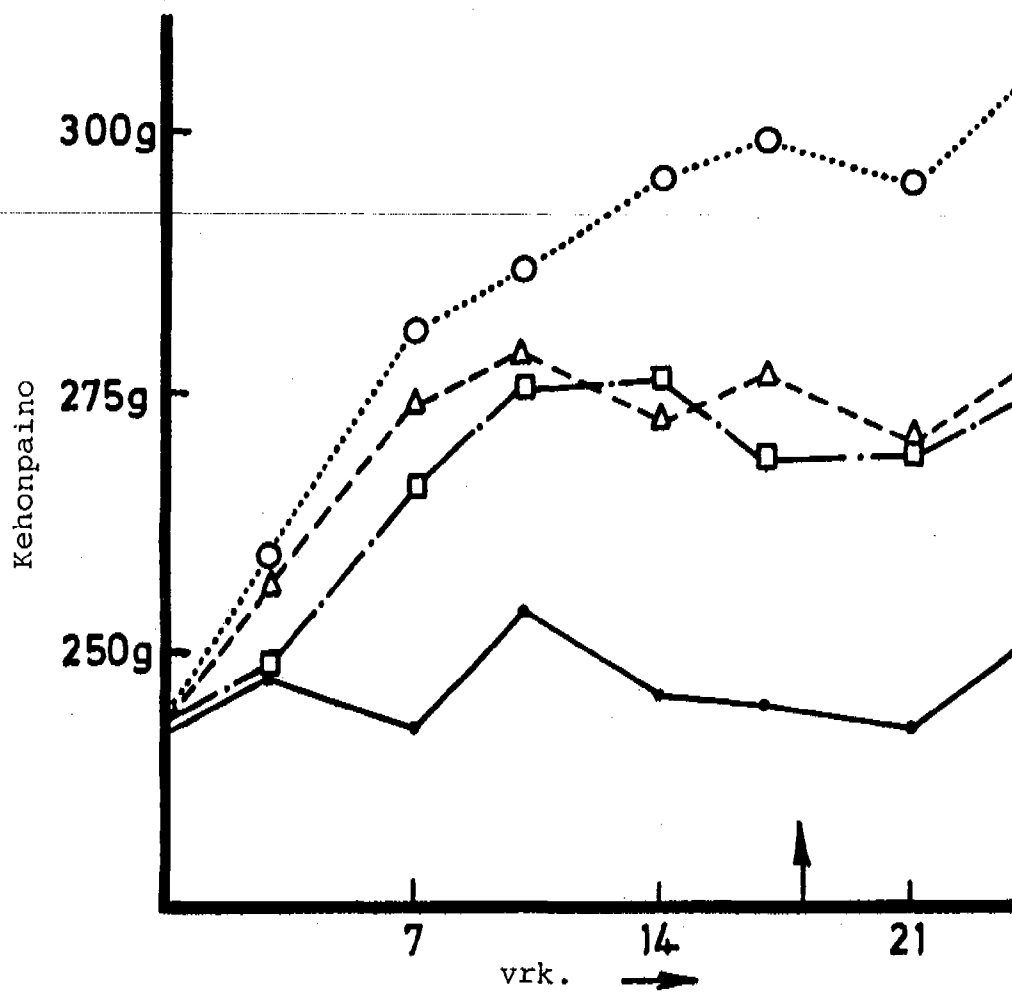


FIG.3



—●—●—●—	Kontrollit		
□—●—●—□	Yhdiste	Ph	40 mg / kg
○—●—●—○	Yhdiste	Ph	80 mg / kg
△—●—●—△	Yhdiste	A	64 mg / kg

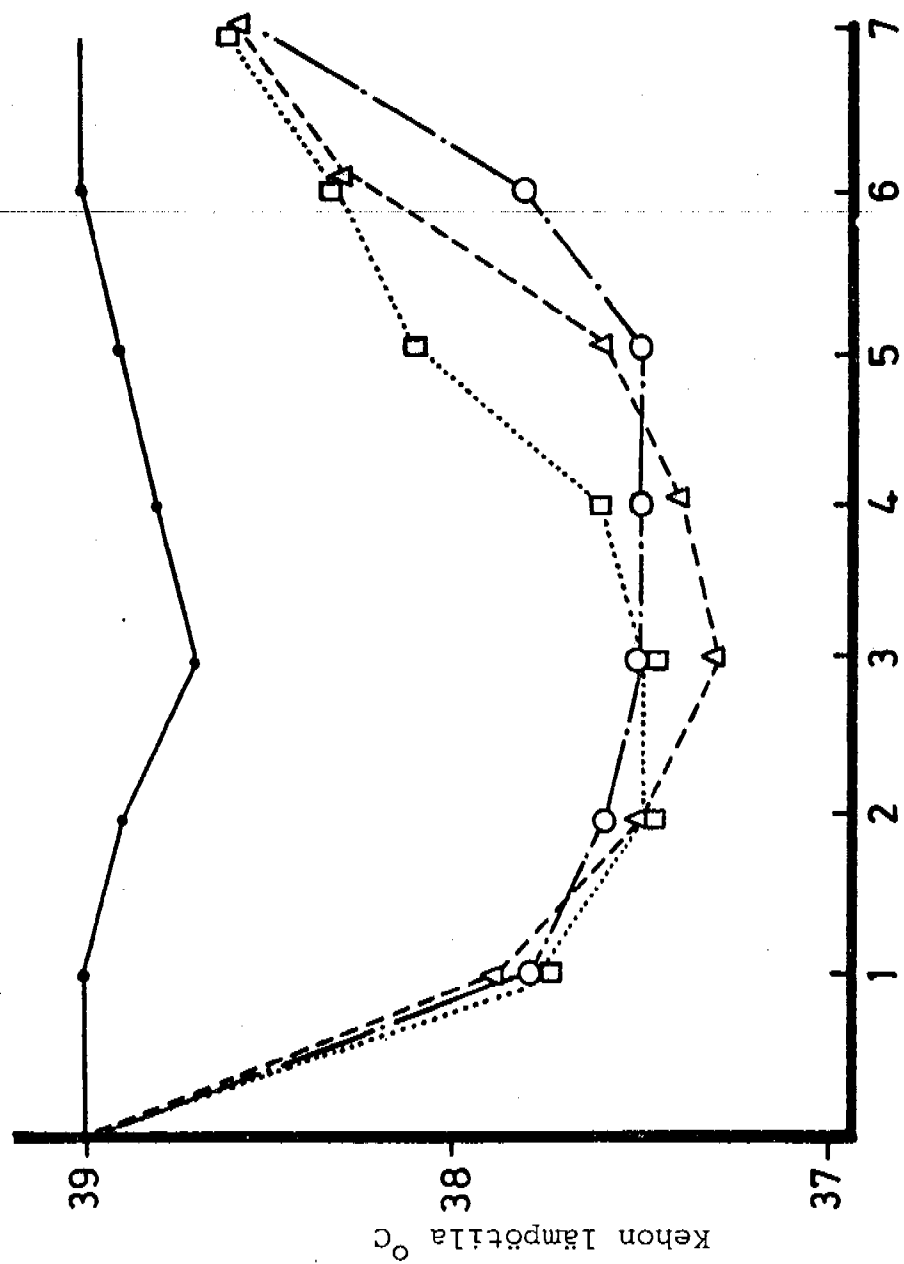
FIG. 4



—●—	Kontrollit	
—□—	Yhdiste	Ph 40 mg/kg
—○—	Yhdiste	Ph 80 mg/kg
—△—	Yhdiste	C 67 mg/kg

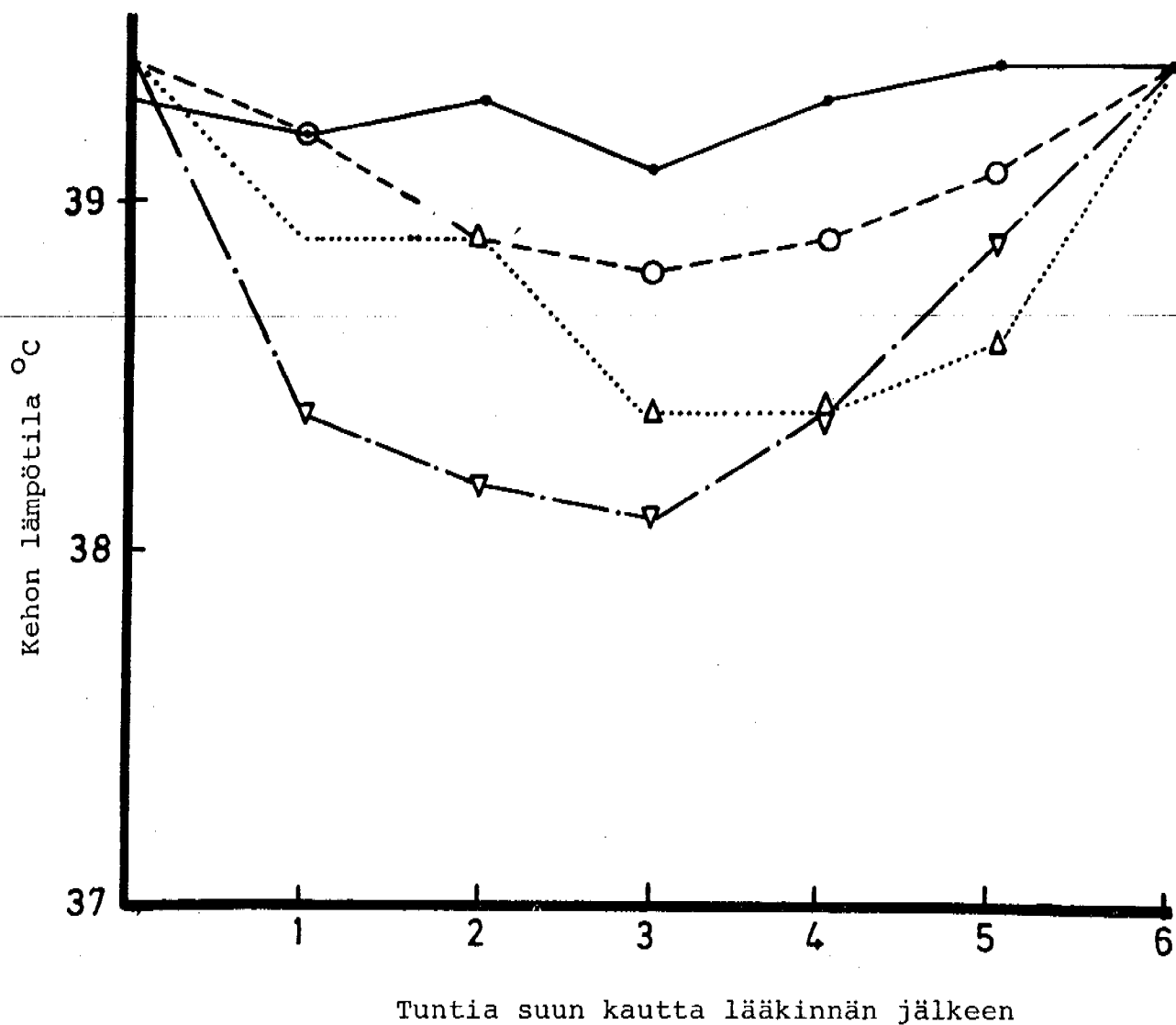
● Kontrollit
 Δ Yhdiste
 ○ Yhdiste
 □ Yhdiste
 Ib 10 mg / kg
 Ph 30 mg / kg
 A 24 mg / kg

FIG.5



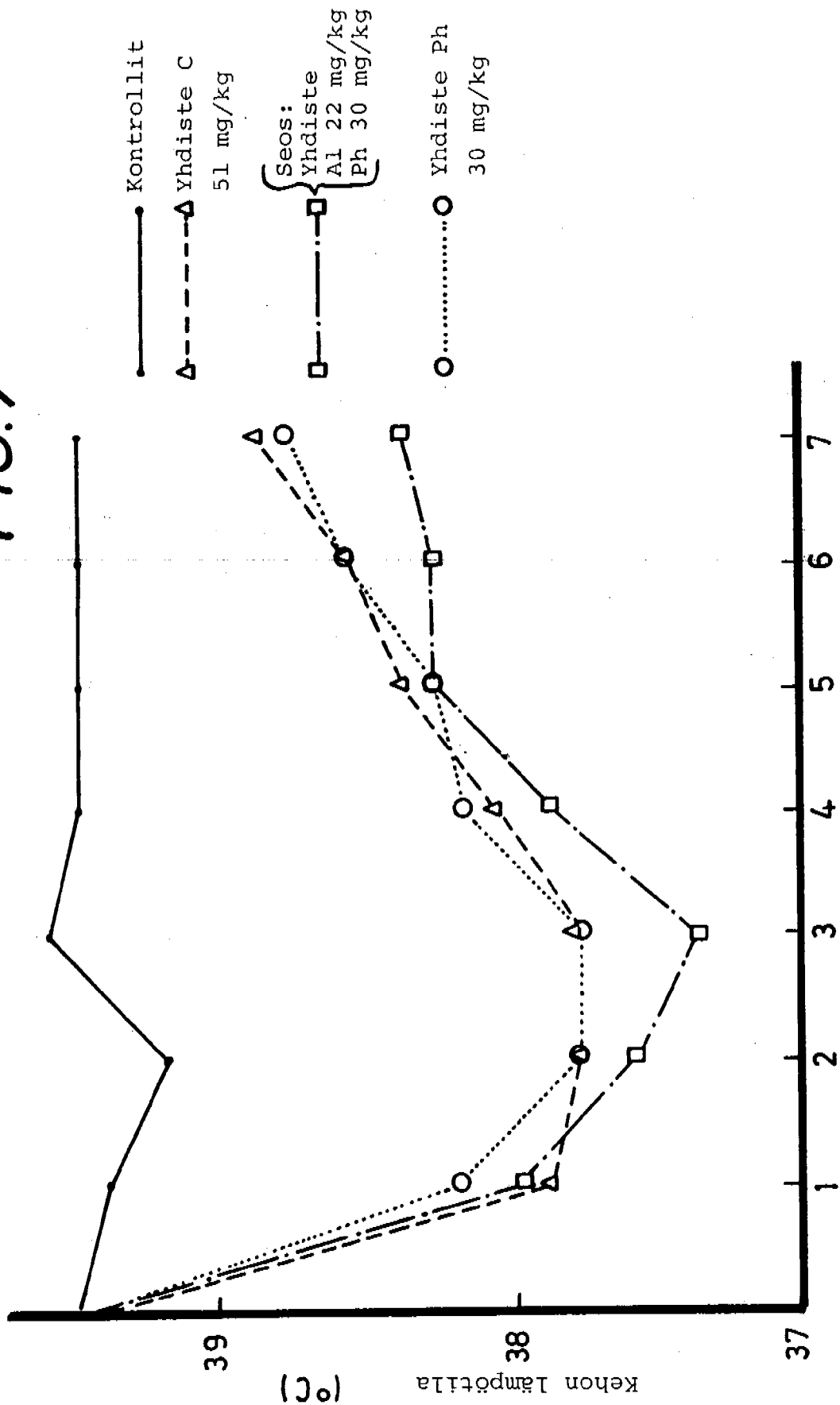
Tuntia lääkkeen suun kautta annon jälkeen

FIG.6



—●—	Kontrollit (1 % traganttikumia)		
○---○	Yhdiste	Az (Dihydraatti)	67.2 mg/kg
Δ.....Δ	Yhdiste	B	23.8 mg/kg
▽-.-▽	Yhdiste	B	47.6 mg/kg

FIG.7



Tuntia lääkkeen suun kautta annon jälkeen

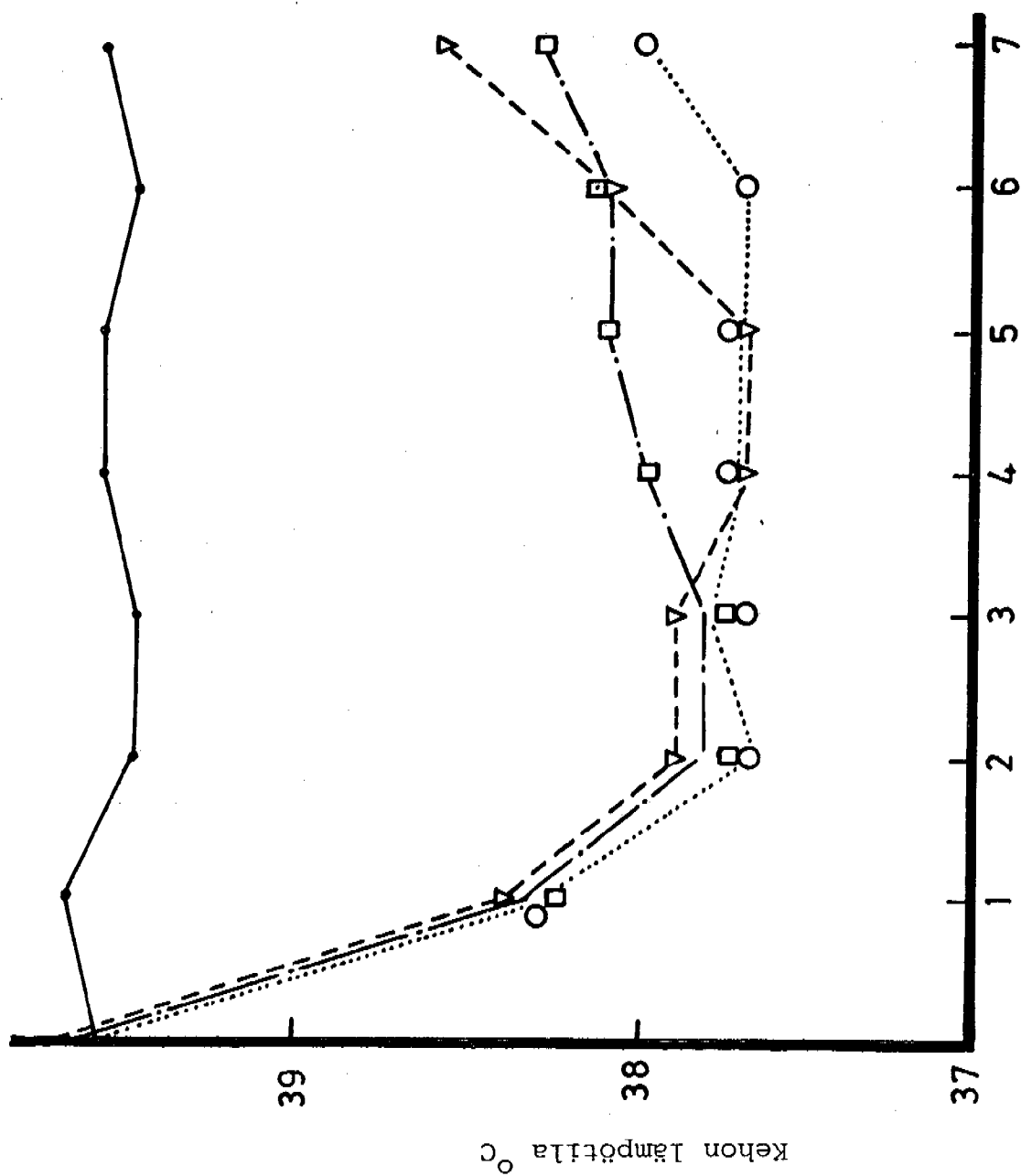


FIG. 8

Tuntia suun kautta lääkinnän jälkeen

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike P 1584 823 ja P 2106 829 (ARIES Robert) _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

15.8.1983

TVK

Allekirjoitus

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