

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 885035 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **885035**

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

C07D211/58

C07D401/06

C07D409/06

C07D413/06

C07D417/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.11.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.11.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.05.1989**

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

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

02.11.1987 US 115284

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • BOC Inc., 85 Chestnut Ridge Road, Montvale, NJ 07645, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kudzma, Linas Vladas, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Spencer, H. Kenneth, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Severnak, Sherry A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)amido/piperidiini johdannaiset sekä farmaseuttiset koostumukset ja näiden yhdisteiden käyttömenetelmä

4-fenyl-4-/N-(phenyl)amido/piperidinderivat samt farmaceutiska kompositioner och användningsförfarande för dessa föreningar

4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)amido/piperidiini johdannaiset sekä farmaseuttiset koostumukset ja näiden yhdisteiden käyttömenetelmä

5

Esillä oleva keksintö koskee 4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)amino/piperidiiniä ja johdannaisia sekä menetelmiä ja koostumuksia, joissa käytetään sellaisia yhdisteitä. Erityisesti on tällä uudella yhdisteiden luokalla havaittu olevan haluttuja analgeettisia ja anesteettisia ominaisuuksia.

10

Lukuisissa patenteissa julkaistaan tiettyjä N-fenyyli-N-(4-piperidinyyli)amideja, joilla on analgeettista aktiivisuutta. Sellaisia yhdisteitä julkaistaan esimerkiksi US-patenteissa numeroissa 15 3 164 600 sekä 3 998 834. P. Janssen julkaisee US-patentissa 3 164 600 sellaisia yhdisteitä, joissa piperidiinirenkaan 4-asema on alemman alkyylin substituoima. Viimeksi mainitussa patentissa ei julkaista yhdisteitä, joissa 4-piperidiiniasemassa on aryyli- tai fenyylirengasjärjestelmä.

20

S. McElvainin et al.:n julkaisussa JACS, osa 80 (elokuun 5. päivänä 1958), esittämän raportin mukaisesti muutos tiettyjen, substituoitujen piperidiinien 4-asemassa johtaa yleensä alhaisempaan analgeettiseen aktiivisuuteen tai analgeettisen aktiivisuuden 25 puuttumiseen. Esimerkiksi McElvain et al. esittävät, että vaihdettaessa metyyli-ryhmä butyyliksi ei ole mitään selvää vaikutusta analgesian asteeseen ja 4-fenyyli-substituentin ei onnistu saada aikaan mitään huomattavaa vaikutusta.

30

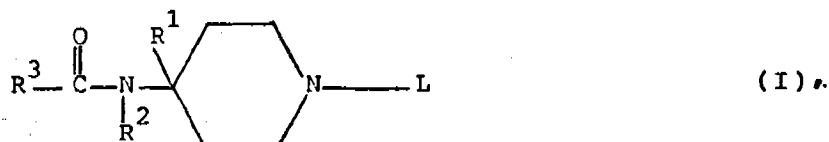
Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakkaita analgeettisiä ja anesteettisiä ominaisuuksia. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, kun niitä annetaan nisäkkäille, tekevät mahdolliseksi nopean toipumisen, lihasten koordinaatiokyvyn aikainen palautuminen mukaan luettuna.

35

Hengityksen lamautuminen käytön aikana on suhteellisen vähäistä tai sitä ei ilmene, verrattuna yleisesti tunnettuihin, laskimon-sisäisesti käytettäviin anesteetteihin, kuten esimerkiksi fentanylisiin. Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat sen

tähden turvallisempia, kun potilaalla voi olla sydämen toiminnan vajausta.

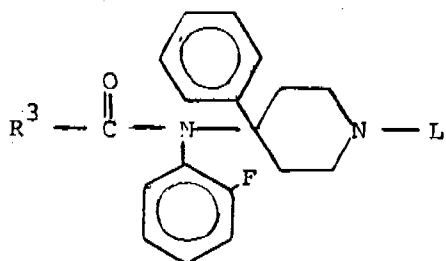
- 5 Nyt on havaittu, että hyvin toivottavat, narkoottisen agonistin ominaisuudet saadaan aikaan yhdisteillä, joilla on seuraava kaava:



- niiden optisesti aktiivisilla isomeereillä ja/tai niiden farmaseut-
tisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla. Yllä esitettyssä kaa-
vassa (I) R^1 on fenyyli; R^2 on fenyyli, substituoimaton tai yhden
15 tai useamman halogeeniryhmän substituoima; R^3 on alempi alkyyli tai
alempi sykloalkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli; ja L on yksi
monista eri ryhmistä, joihin kuuluvat tienyyli alempi alkyyli,
tiatsolyyli alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi
olla alempi alkyyli, (4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)
20 alempi alkyyli, jonka 4-asemassa voi olla substituenttina alempi
alkyyli, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-
bentsoksatsolyyli, pyridyyli alempi alkyyli, 5-nitro-1H-imidatsol-
1-yyli alempi alkyyli, joka 2-asemassa on alemman alkyylin substi-
tuoima, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, joka 4-asemassa on halogee-
25 nin substituoima, alempi alkenyyli, alempi alkyyli alempi sykloal-
kyyli ja fenyyli alempi alkyyli.

Esillä olevan keksinnön piiriin kuuluvien yhdisteiden edullisella
luokalla on seuraava kaava,

30

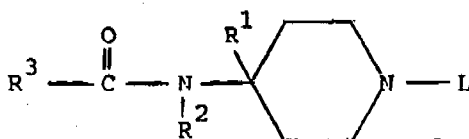


35

yhdisteet ovat esitetyn kaavan mukaisten yhdisteiden optisesti
aktiivisia isomeerimuotoja ja/tai niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
täviä happoadditiosuoloja, jolloin esitettyssä kaavassa R^3 on alempi

alkyyli, alempi sykloalkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli, joissa molemmissa on 2 - 6 hiiliatomia; ja L on fenyyli alempi alkyyli, tiatsolyyli alempi alkyyli, joka on 4-asemassa metyyli-ryhmän substituoina, 4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli, joka 4-asemassa on etyyli-ryhmän substituoina, tai tienyyli alempi alkyyli.

Kuten edellä on mainittu, esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on seuraava kaava:



jossa R^1 on fenyyli ja R^2 on fenyyli, joko yhden tai usemman halogeenin substituoina; R^3 on alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli-ryhmä; ja L on yksi monista ryhmistä, joihin kuuluvat tienyyli alempi alkyyli, tiatsolyyli alempi alkyyli, joka 4-asemassa voi olla alemman alkyyli-ryhmän substituoina, (4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli) alempi alkyyli, joka voi olla 4-asemassa alemman alkyylin substituoina, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsolyyli, pyridyyli alempi alkyyli, 5-nitro-1H-imidatsol-1-yyli alempi alkyyli, jonka 2-asemassa substituenttina voi olla alempi alkyyli, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi olla halogeeni, alempi alkenyyli, alempi alkyyli alempi sykloalkyyli ja fenyyli alempi alkyyli. Yhdisteet voivat olla farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodossa, niiden optisesti aktiivisina isomeereinä ja/tai cis/trans-isomeereinä.

Edullinen R^2 -ryhmä on 2-fluorifenyyli.

Ryhmä R^3 yllä esitettyssä kaavassa I on alempi alkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli. Sopivien R^3 -ryhmien esimerkkeihin kuuluvat metoksimetyyli, etoksimetyyli, 1-propoksimetyyli, 2-propoksimetyyli, 1-butoksimetyyli, 1-pentoksimetyyli, 1-heksoksimetyyli, 1-heptoksimetyyli, 1-metoksimetyyli, 1-etoksi-1-etyyli, 1-butoksi-1-etyyli, metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heksyyli.

Edullinen R¹-ryhmä on metyyli, etyyli, metoksi tai etoksi.

Yllä esitetyssä kaavassa I sopiviin L-ryhmiin sisältyvät 3-propeen-
 5 ni, syklopropyyli, 2-fenyylietyyli, 1-fenyyli-2-propyyli ja
 2-fenyyli-1-propyyli, 2-(4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)-
 etyyli, joka 4-asemassa on etyylin substituoima, ja tiatsolyyli
 alempi alkyyli, joka 4-asemassa on metyylin substituoima, 2-(2-
 tienyyli)-etyyli, 2-(3-tienyyli)-etyyli, 2-(1H-pyratsol-1-yyli)-
 10 etyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsol-3-yyli)-etyyli, 2-
 (2-metyyli-5-nitro-1H-imidatsol-1-yyli)-etyyli ja 2-(4-jodi-1H-pyr-
 atsol-1-yyli)etyyli.

Alemmilla alkyyli- tai alemmilla alkoksiryhmillä tai alemmalla
 15 alkyyli sykloalkyyllillä tarkoitetaan haaroittuneita, haroittumatto-
 mia tai alifaattisen renkaa sisältäviä ryhmiä, joissa on 1 - 7
 hiiliatomia ja mieluummin 1 - 4 hiiliatomia. Alemmalla alkenyyllillä
 tarkoitetaan haaroittuneita tai haaroittumattomia, tyydyttymättömiä
 ryhmiä, jotka sisältävät 1 - 7 hiiliatomia ja mieluummin 1 - 4 hii-
 20 liatomia.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saattaa vapaan
 emäksen tai terapeuttisesti tai farmaseuttisesti hyväksyttävien
 happoadditiosuolojen muotoon käsittelemällä niitä sopivalla
 25 hapolla, kuten esimerkiksi epäorgaanisella hapolla, esim. kloorive-
 tyhapolla, bromivetyhapolla, rikkihapolla, typpihapolla, fosfori-
 hapolla y.m.s.; tai jollain orgaanisella hapolla, kuten esimerkiksi
 etikka-, trifluorietikka-, propioni-, hydroksietikka-, metoksi-
 etikka-, bentsoe-, sitruuna, oksaali-, metaanisulfony-, etaanisul-
 30 foni, bentseenisulfony-, tolueenisulfony-, meripihka-, viini-
 y.m.s. hapoilla. Edullisia happoadditiosuoloja ovat kloridi-,
 oksalaatti- ja sitraattisuolat. Näitä happoadditiosuoloja voidaan
 valmistaa tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi sopivalla happokä-
 sittelyllä.

35

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa on ainakin yksi
 asymmetrinen hiiliatomi, voivat esiintyä optisesti aktiivisissa
 isomeerimuodoissa. Esimerkiksi yhdisteissä, joissa L on 1-fenyyli-
 2-propyyli-ryhmä, piperidinyylityypin viciressä sijaitseva hiili on

asymmetrinen hiili, ja sellaiset yhdisteet voivat sen tähden olla optisesti aktiivisissa isomeerimuodoissa (enantiomeerisissä muodoissa). Sellaiset isomeeriset muodot voidaan eristää raseemisista seoksista tekniikoin, jotka ovat aiheeseen perehtyneille tuttuja.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu vapaina emäksinä, voidaan yhdistää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa farmaseuttisen koostumuksen saamiseksi. Vapaille emäksille soveltuviin kantaja-aineisiin kuuluvat propyleeniglykoli-alkoholi-vesi, isotoninen vesi, ruiskeisiin soveltuva steriili vesi, USP, emulphorTM-alkoholi-vesi, cremophor-ELTM tai muut kantaja-aineet, jotka ovat aiheeseen perehtyneille tuttuja.

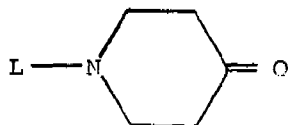
Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttynä happoadditiosuoloina, voidaan yhdistää myös farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa farmaseuttisen koostumuksen saamiseksi. Happoadditiosuoloille soveltuviin kantaja-aineisiin kuuluvat isotoninen vesiliuos tai ruiskeisiin soveltuva steriili vesi, USP, yksinään tai yhdistettynä muihin liuottimiin, kuten esimerkiksi etanoliin, propyleeniglykoliin tai muihin tavanomaisiin liuottimiin, jotka ovat aiheeseen perehtyneille tuttuja. Kantaja-aine voi tietenkin vaihdella riippuen annostelutavasta, joka farmaseuttiselle koostumukselle halutaan, kuten farmasian alueella on tavanomaista. Edullinen kantaja-aine on isotoninen vesiliuos, joka sisältää 0,0001 mg/ml - 0,5 mg/ml ainakin yhtä esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä, formulaatiossa käytettävien yksittäisten yhdisteiden farmakologiasta riippuen.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa nisäkkäille, esim. eläimille tai ihmisille, määrinä, jotka ovat tehokkaat halutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Yhdisteet voidaan antaa suonensisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti edellä kuvatuissa kantaja-aineissa. Näitä yhdisteitä voidaan antaa myös suun kautta, kielen alle, peräaukon kautta tai ihon lävitse sopivan, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, joka soveltuu käytettävään annostelutapaan, kuten on

tavanomaista farmasian alueella.

Kuten yllä on mainittu, esillä olevan keksinnön mukaisten yhdis-
 5 teiden tehokasta määrää käytetään, jotta saadaan aikaan haluttu
 terapeuttinen vaikutus. Koska yhdisteiden aktiivisuus ja halutun
 terapeuttisen vaikutuksen syvyys vaihtelevat, käytetyn yhdisteen
 annostaso myös vaihtelee. Annettava varsinainen annos määritetään
 sellaista, yleisesti tunnistettavien tekijöiden perusteella kuin
 10 potilaan kehon paino tai tietyn potilaan luontainen liikaherkkyys.
 Täten annosyksikkö tietylle potilaalle (ihmiselle) voi olla niin
 alhainen kuin (0,00005 mg/kg), jonka käytännön työssä toimiva
 lääkäri voi titrata haluttuun vaikutukseen.

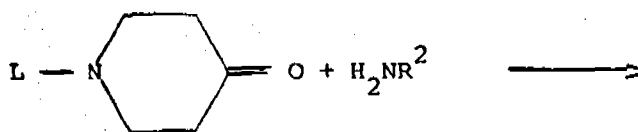
15 Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa
 alkamalla tunnetuista piperidoneista, kuten alla esitetään:



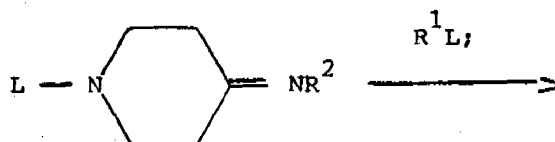
20

Esimerkiksi, yhdiste 4-(2-fenyylietyyli)-piperidoni voidaan
 valmistaa menetelmän mukaisesti, jonka A.H. Becket, A.F. Casey ja
 H.G. Kirk ovat esittäneet julkaisussa J. Med. Pharm. Chem., osa 1,
 25 37 (1959). Yhdiste 4-bentsyyli-1-piperidoni voidaan valmistaa
 analogisella tavalla, kuten C.R. Ganellin ja R.G. Spickch ovat
 kuvanneet julkaisussa J. Med. Chem., osa 8, 619 (1965) tai P.M.
 Carabateas ja L. Grumbach ovat esittäneet julkaisussa J. Med.
 Pharm. Chem., osa 5, 913 (1962). Yhdisteitä, joissa on muita L-
 30 ryhmiä, voidaan valmistaa kuten on julkaistu US-patentissa
 4 584 303, joka on tähän yhteyteen liitetty viitteenä.

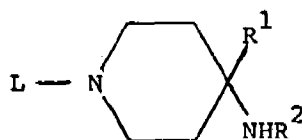
Esillä olevan keksinnön vielä eräässä esimerkissä L-piperidonin
 voidaan antaa reagoida fenyyliamiinin kanssa ja syntyvän Schiffin
 35 emäksen voidaan antaa edelleen reagoida esimerkiksi fenyyllilitiumin
 kanssa, jotta saadaan 4-fenyyliaminopiperidiini tai vastaava subs-
 tituoitu fenyyli, jos käytetään substituoitua fenyyliamiinia. Seu-
 raava reaktiokaavio kuvaa sellaista menetelmää:



5

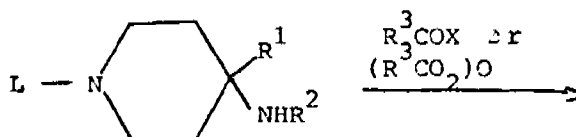


10

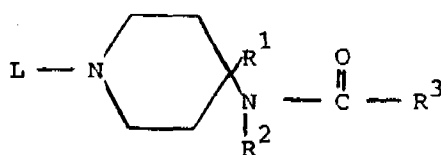


Viimeksi mainitun yhdisteen voidaan antaa reagoida sopivan happo-
 15 logenidin kanssa, esimerkiksi $\text{R}^3(\text{COCl})_n$ tai anhydridin $(\text{R}^3\text{CO})_2\text{O}$:n
 kanssa, jotta sopiva R^3 -CO-ryhmä liitetään aminotyypeen seuraa-
 vasti:

20

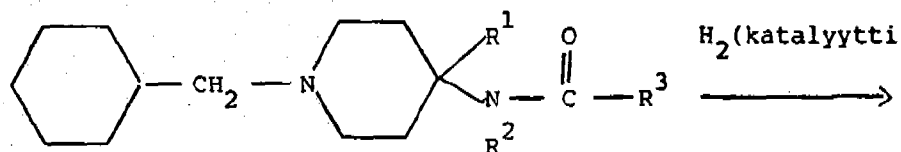


25

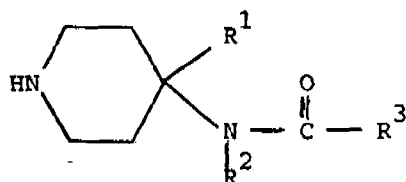


30 L voi alunperin olla fenyyylimetyyli, ja kun L ei ole fenyyylimetyyli
 lopullisessa tuotteessa, yksi menettelytapa esillä olevan keksinnön
 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on lohkaista bentsyyli-ryhmä
 tämän jälkeen ja korvata se halutulla L-ryhmällä. Esimerkiksi,
 esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
 35 aloittamalla 1-(2-fenyyylimetyyli)-4-piperidonilla seuraavan
 reaktiokaavion mukaisesti:

8



5



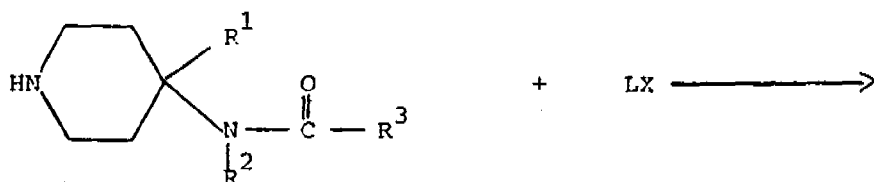
10

Vaihtoehtoiseen menetelmään L-ryhmän korvaamiseksi sisältyy alfa-kloorietyyliklooriformiaatin käyttö bentsyyli-ryhmän poistamisen päätökseen saattamiseksi, mitä seuraa metanolyysi.

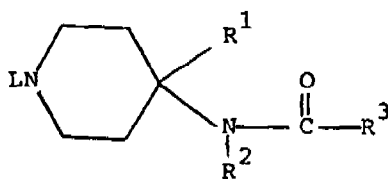
15

Sopiva L-ryhmä voidaan liittää sitten antamalla viimeksi mainitun yhdisteen reagoida sopivasti reaktiokykyisen molekyylin LX kanssa, jossa X on esimerkiksi halogeeni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, esimerkiksi kuten alla kuvataan

20



25

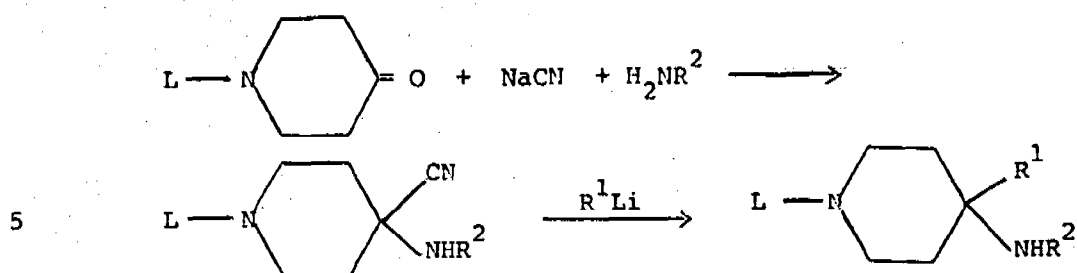


30

LX:n reaktio voidaan suorittaa jossain inertissä, orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyli-formamidissa (DMF) tai asetonitriilissä sopivan emäksen, kuten esimerkiksi alkalimetallikarbonaatin läsnäollessa.

35

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa nitrilivälivaiheen kautta seuraavan reaktiokaavion avulla:



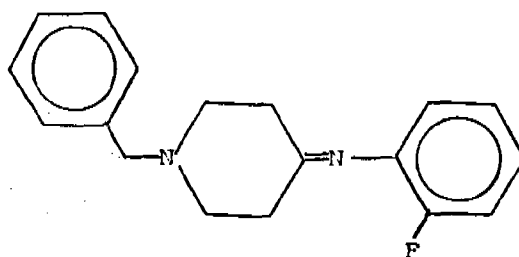
Jäljelle jääneet vaiheet voidaan suorittaa yllä esitetyllä tavalla.

- 10 Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa mutta ei rajoittaa esillä olevan keksinnön koostumusta tai se yhdisteitä.

Esimerkki 1

1-bentsyyli-4-piperidonia (61,50 g, 325 mmoolia, Aldrich 99%) ja
 15 2-fluorianiliinia (37,80 g, 340 mmoolia, Aldrich 99%) yhdistettiin
 300 ml:ssa tolueenia ja p-tolueenisulfonihapon monohydraattia (1 g,
 Aldrich 99%). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin yli yön argonin
 alla käyttäen veden erottamiseen Dean-Starkin loukkua. 13 tunnin
 mittaisen palautusjäähdytyksen jälkeen saatiin kokoon teoreettinen
 20 määrä vettä (5,3 ml), ja se juoksutettiin loukusta. Reaktioseokses-
 ta tislattiin noin 150 ml tolueenia, ja reaktioseos jäähdytettiin
 huoneenlämpötilaan argonin alla. Saatiin seuraavan kaavan mukaisen,
 raakaan Schiffin emäksen jähmeä, tummanoranssinvärinen liuos.

25



30

Esimerkki 2

Raakaa Schiffin emäs/tolueeniliuosta, joka saatiin esimerkistä 1
 (325 mmoolia), lisättiin hitaana virtana laajan putken kautta kyl-
 35 mään (0 °C), 2-molaariseen fenyyllilitiumin liukokseen, joka oli
 sykloheksaani/etyylieetterissä, 7:3 (325 ml, 650 mmoolia, Aldrich)
 argonin alla. Lisäys päättyi 20 minuutin kuluttua, ja reaktioseosta
 sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 tunnin ajan. Reaktio tukahdutettiin lisää-
 mällä hitaasti, pisaroittain 300 ml vettä (eksotermisen), samalla

sekoittaen ja jäähdyttäen. Kaksikerroksista liuosta sekoitettiin sitten 0,5 tunnin ajan kiinteiden aineiden liuottamiseksi, ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerrosta uutettiin kahdesti 125 ml:n erillä tolueenia. Kolme orgaanista kerrosta yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin, jotta saatiin haluttu diamiini (Rf 0,6 EtOAc/Heks.) tummanruskeana öljynä. Öljy sijoitettiin 101,6 mm:n läpimittaiseen pylvääseen, joka oli pakattu 900 g:lla Silica 60:ä (230-400 meshiä), ja pylväs eluoiitiin 1:10 EtOAc/Heks.:lla, jotta saatiin seuraava diamiini keltaisena öljynä, joka kiinteytyi seisoessaan useita päiviä (60,33 g, 51,5 %).

1-bentsyyli-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)]piperidiini

15 Sp: 101-102 °C

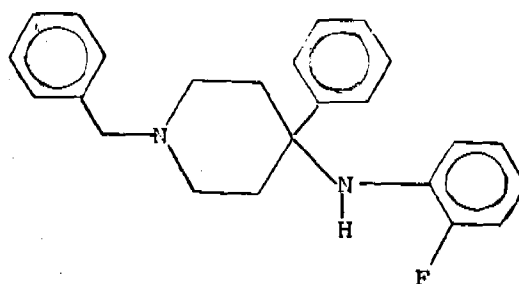
%CHN

Laskettu	%C(79,74)	%H(7,25)	%N(7,75)
Määritetty	79,75	6,98	7,82

20

NMR: 7,80-5,90 (kompleksi, 14H), 4,50(br s, 1H), 3,50(s, 2H), 3,00-1,90 (kompleksi, 8H)

25



30

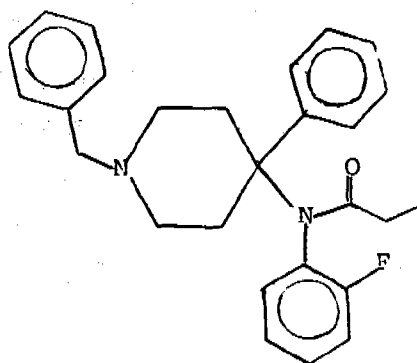
Diamiini voidaan kiteyttää seuraavasti. Kiinteä diamiini (219,37 g) lietettiin 600 ml:aan heksaania, jota sekoitettiin, ja heksaani kuumennettiin kiehuvaan. Kirkasta vaaleankeltaista liuosta jäähdytettiin hitaasti huoneenlämpötilaan yön ajan, jotta pullon pohjalle saatiin pitkien neulojen rykelmiä suurten, kiinteiden kiteiden kanssa. Kiteiset kiinteät aineet suodatettiin, pestiin kylmällä heksaanilla ja kuivattiin tyhjiouunissa (1 tunti, 50 °C), puhtaan diamiinin vaaleankeltaisten kiteiden saamiseksi. Saanto oli 147,97

g (67,4 %).

Esimerkki 3

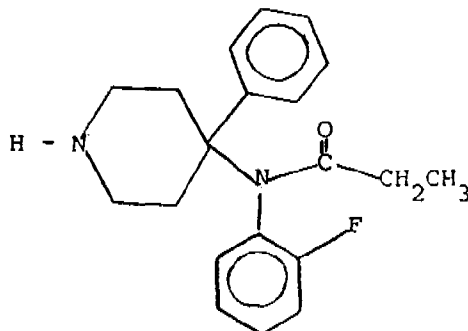
- 5 Esimerkin 2 mukaista diamiinia 40,95 g (113,6 mmoolia) liuotettiin 500 ml:aan kloroformia. Tätä liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa, ja siihen lisättiin pisaroittain 100 ml (1,15 moolia) propionyylikloridia. Noin kolmen minuutin kuluttua happamen kloridin lisäyksen jälkeen reaktioseos muuttui sameaksi, ja vähitellen se
- 10 muuttui paksuksi, valkoiseksi tahnaksi. Sekoitusta jatkettiin, ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin varovaisesti. Yli yön suoritettun palautusjäähdytyksen jälkeen reaktioseos oli vähemmän tahmeaa ja se sekoittui helpommin. Palautusjäähdytystä jatkettiin kahden viikon ajan, muutaman päivän väliajoin siitä poistettiin pieniä
- 15 eriä ohutlevykromatografialla suoritettavaa tarkastelua varten, jonka avulla seurattiin lähtöaineen diamiinin häviämistä. Reaktioseos muuttui kirkkaaksi 15 päivän mittaisen palautusjäähdytyksen jälkeen, ja sen jälkeen kullankeltaista liuosta palautusjäähdytettiin vielä päivän ajan, niin että käytännöllisesti katsoen ei jäänyt jäljelle lähtöainetta diamiinia. Reaktioseos jäähdytettiin
- 20 huoneenlämpötilaan, ja se lisättiin hitaasti, pisaroittain (ekso-terminen) kylmään, sekoitettuun, 10-prosenttiseen NaOH-liuokseen (kaikkiaan 2,5 moolia NaOH:a). Kaksikerroksista liuosta sekoitettiin voimakkaasti usean tunnin ajan, jonka jälkeen erottui orgaaninen kerros, joka kuivattiin Na_2SO_4 :n päällä, suodatettiin ja väkevöitiin, jotta saatiin seuraava amidi kullanuskeana, lasimaisena aineena (50,58 g, sisältää sisään sulkeutunutta liuotinta, saanto >95 %).
- 25
- 30 1-bentsyyli-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini

NMR 7,90-7,00 (m, 14H), 3,30 (s, 2H), 3,25-1,50 (kompleksi, 10H), 0,80 (t, 3H)



Esimerkki 4

Esimerkin 3 mukaista amidia (29,7 g, 71,3 mmoolia) liuotettiin 400 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja jäähdytettiin jäähähteella, argonin
 15 alla. Kylmään liuokseen lisättiin pisaroittain 1-kloorietyylikloori-
 riformaattia (12 g, 83,9 mmoolia), ja reaktioseosta sekoitettiin
 0 °C:ssa 15 minuutin ajan, jonka jälkeen se lämmitettiin huoneen-
 lämpötilaan. Sitten reaktioseosta palautusjäähdytettiin. Kahden
 tunnin mittaisen palautusjäähdytyksen jälkeen palautusjäähdytin
 20 korvattiin tislaukskolonnin huipulla ja noin 3/4 liuottimesta
 poistettiin tislamalla. Jäljelle jäävä reaktioseos laimennettiin
 200 ml:lla metanolia, ja sitä palautusjäähdytettiin 5 tunnin ajan,
 jonka jälkeen reaktioseosjäähdytettiin ja sitä sekoitettiin yli yön
 huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja
 25 jäännös otettiin 0,5-normaaliseen HCl:iin (1000 ml). Vesiliuosta
 pestiin kahdesti 300 ml:n erällä etyylietteriä. Vesikerros tehtiin
 happameksi 25-prosenttisella NaOH:lla, ja sitä uutettiin klorofor-
 milla. Kloroformikerros erotettiin ja väkevöitiin, jotta saatiin
 seuraava nor-yhdiste (18,62 g, 80 %).



Esimerkki 5

Esimerkistä 4 saatu nor-yhdiste (24,5 g, 75,41 mmoolia) liuotettiin 250 ml:aan asetonitriiliä. Tähän liuokseen lisättiin K_2CO_3 :a (24 g), jonka jälkeen lisättiin bromietyyli-tetratsoleinonia, tarkemmin määriteltynä 1-(2-bromietyyli)-4-etyyli-1,4-dihydro-5H-tetratsol-5-onia (17,77 g, 80,38 mmoolia). Sitten reaktioseosta palautusjäähdytettiin. Kahden päivän mittaisen palautusjäähdytyksen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä, ja jäännökselle suoritettiin kromatografia pylväässä, jossa oli 350 g Silica 60:ä (230-400 meshiä) eluoiden EtOAc/-Heks.:lla, suhteessa 2:1. Jakeita tarkasteltiin ohutlevykromatografian avulla. Jakeet, jotka sisälsivät halutun yhdisteen (Rf 0,2, 2:1 EtOAc/Heks.), yhdistettiin ja väkevöitiin, jotta saatiin 25,3 g seuraavaa yhdistettä (73,6 %) vaaleanruskeana öljynä. Tämä öljy voidaan kiteyttää kuumasta t-butyylimetyylietteristä, jos niin halutaan, seuraavassa kappaleessa kuvatulla tavalla.

Yhdiste (53,04 g, 113,68 mmoolia) liuotettiin 1500 ml:aan etyyli-eetteriä lisäten 300 ml THF:a liukenemisen parantamiseksi. Tätä liuosta sekoitettiin argonin alla, ja juuri valmistettua HCl-eetteriä (1 g HCl/50 ml) lisättiin pisaroittain, erittäin hitaasti, välttämällä HCl:n paikallista ylimäärää liuoksessa. Liuoksen pH:a tarkkailtiin pH-paperilla, ja HCl-eetterin lisäys lopetettiin, kun liuos oli juuri hapan. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, sitä pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, huoneenlämpötilassa, yön ajan. Untuvainen, valkoinen jauhe lietettiin sitten 450 ml:aan t-butyylimetyylieetteriä ja kuumennettiin kiehuvaaksi. Kuumaan liuokseen lisättiin metanolia (50 ml) kiinteiden aineiden liuottamiseksi. Nyt kirkas liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä säilytettiin jääkaapissa 3 päivän ajan. Syntyvä, kiteinen, kiinteä aine koottiin, sitä pestiin etyylietterillä, ja se kuivattiin tyhjöuunissa (yön ajan, 80 °C:ssa), jotta saatiin 49,76 g valkoista kiinteää ainetta, sp. 199-201 °C.

35

1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini

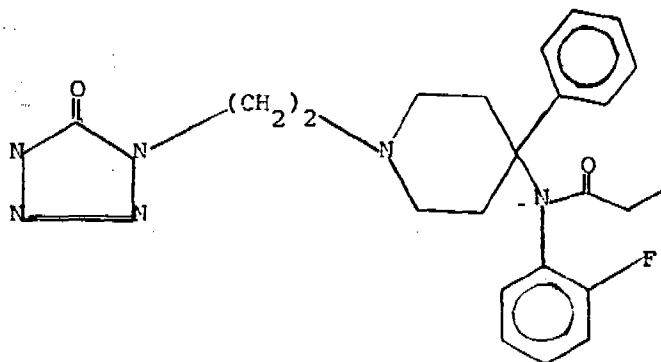
Oksalaattisuolan, $sp = 200^{\circ}\text{C}$, prosentuaalinen CHN-analyysi

Laskettu	%C(58,26)	%H(5,97)	%N(15,10)
Määritetty	58,24	5,91	15,03

5

NMR: 7,90-7,00(m,9H) 4,30-3,80(m,4H), 3,50-1,70
(kompleksi,12H), 1,35(t,3H), 1,85(t,3H)

10



15

Esimerkit 6-12

- 20 Esillä olevan keksinnön piiriin kuuluvien yhdisteiden, joita valmistetaan samankaltaisin menetelmin kuin edellä on kuvattu, lisäesimerkkeihin kuuluvat seuraavat yhdisteet:

Yhdiste

Sp.

25

6. 1-(2-fenyylieytyyli)-4-fenyli-4-
[N-(2-fluorifenyli)syklopropyylikarboksamido]-
piperidiniumoksalaatti; 209-210 $^{\circ}\text{C}$

30

7. 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-
tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-
fluorifenyli)syklopropyylikarboksamido]-
piperidiniumoksalaatti; 190-191 $^{\circ}\text{C}$

35

8. 1-[2-(1H-pyratsol-1-yyli)-
etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli-
syklopropyylikarboksamido)]piperidinium
oksalaatti; 214-215 $^{\circ}\text{C}$

9. 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-kloorifenyyli)propionamido]piperidinium-oksalaatti; 136-187 °C
10. 1-allyyli-4-fenyyli-4-(N-fenyyli-metoksi-asetamido)piperidinium-oksalaatti; 191 °C
11. 1-(syklopropyyli)metyyli-4-fenyyli-4-(N-fenyyli-metoksi-asetamido)piperidinium-oksalaatti; 201-202 °C
12. 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-(N-fenyyli-metoksi-asetamido)piperidinium-oksalaatti; 185-187 °C

Esimerkit 13-26

- 20 Esillä olevan keksinnön mukaisesti joukko yhdisteitä tutkittiin analgeettisten ja palautumisominaisuuksiensa suhteen. Erityisesti, esillä olevan keksinnön mukaisesti tutkittujen yhdisteiden happoadditiosuolat liuotettiin ruiskeisiin soveltuvaan steriiliin veteen, USP:een, liuoksen muodostamiseksi, jonka konsentraatio vaihteli välillä 0,00001 - 5 mg/ml. Liuos annosteltiin suonensisäisesti hiiren häntälaskimoon.

- ED₅₀-arvot saatiin hiirellä suoritettusta kuumalevyanalgesiakokeesta (58 °C), jota kuvataan julkaisussa Damer, Floyd R., Animal Experiments in Pharmacological Analysis, Charles C. Thomas, Springfield, 1971, sivulla 283 ff. Alla taulukossa 1 mainitut yhdisteet tutkittiin tällä menetelmällä, ja niillä havaittiin analgeettiset aktiivisuudet, jotka mainitaan taulukossa 1.

Taulukko

		Analgeettinen aktiivisuus hiirellä	
5	Yhdiste	Sp. °C	(ED ₅₀) mg/kg
10	13. 1-(2-fenyylietiyyli)-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)-propionamido]piperidinium-oksalaatti	207-8 °C	0,0145
15	14. 1-[2-(2-tienyyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)-propionamido]piperidinium-oksalaatti	199-201	0,0066
20	15. 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)propionamidi]piperidiniumkloridi	197-197,5	0,082
25	16. 1-[2-(1H-pyratsol-1-yyli)-etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)propionamidi]-piperidiniumoksalaatti	200-201	0,026
30	17. 1-[2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsol-3-yyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)-propionamidi]piperiridinium-oksalaatti	216-218	0,435
35	18. 1-[2-(4-metyylitiatsol-5-yyli)etyyli]-4-fenyli-4-[N-(2-fluorifenyli)propionamidi]-piperidiniumoksalaatti	227-228	0,0074

Taulukko (jatkoa edelliseltä sivulta)

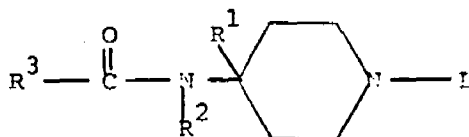
19.	1-(2-fenyylietyyli)-4-	223-224	0,011
5	fenyyli-4-/N-(fenyyli)propion- amidi/piperidiniumoksalaatti		
20.	1-/2-(2-tienyyli)etyyli-	204,5-206	0,014
10	4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propion- amidi/piperidiniumoksalaatti		
21.	1-/2-(3-tienyyli)etyyli/-	224-224	0,0014
15	4-/N-(fenyyli)propionamidi/- piperidiniumoksalaatti		
22.	1-/2-(1H-pyratsol-1-yyli)-	193-195	0,043
	etyyli/-4-fenyyli-5-/N-(fenyyli)- propionamidi/piperidiniumoksalaatti		
20	23. 1-/2-(4-etyyli-4,5-dihydro-	193-195	0,275
	5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli/-		
	4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propion- amidi/piperidiniumoksalaatti		
25	24. 1-/2-(2-pyridyyli)etyyli/-	174-175	0,026
	4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propion- amidi/piperidiniumoksalaatti		
30	25. 1-/2-(2-metyyli-5-nitro-	225	0,175
	1H-imidatsol-1-yyli)etyyli/-		
	4-fenyyli-4-/N-(2-fluorifenyyli)- propionamido/piperidinium- oksalaatti		
35	26. 1-/2-(4-jodi-1H-pyratsol-	219-220	0,023
	1-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N- (2-fluorifenyyli)propionamido/- piperidiniumoksalaatti		

On selvää, että tässä yhteydessä kuvatut patentinsuoritusmuodot ovat yksinomaan esimerkkejä ja että aiheeseen perehtynyt voi tehdä monia muunnoksia ja muutoksia poikkeamatta esillä olevaan 5 keksinnön hengestä ja piiristä. Kaikki sellaiset muutokset ja muunnokset tarkoitetaan sisällytettäväksi esillä olevan keksinnön piiriin, joka määritellään vaatimuksissa, jotka ovat liitteinä

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on seuraava kaava

5



sen optisesti aktiiviset isomeerimuodot ja/tai sen farmaseuttisesti
 10 hyväksyttävät happoadditiosuolat, jossa kaavassa: R^1 on fenyyli; R^2
 on fenyyli, joka on substituotaton tai yhden tai useamman halogeenin
 substituotima; R^3 on alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai
 alempi alkoksi alempi alkyyli; ja L on tienyyli alempi alkyyli,
 tiatsolyyli alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi
 15 olla alempi alkyyli; (4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)
 alempi alkyyli, jonka 4-asemassa voi olla substituenttina alempi
 alkyyli, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-
 bentsoksatsolyyli, pyridyyli alempi alkyyli, 5-nitro-1H-imidatsol-
 1-yyli alempi alkyyli, joka 2-asemassa on alemman alkyylin substi-
 20 tuotima, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, joka 4-asemassa on halogeenin
 substituotima; alempi alkenyyli, alempi alkyyli alempi sykloal-
 kyyli ja fenyyli alempi alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 25 siitä, että yhdisteen kaavassa R^2 on 2-fluorifenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 siitä, että se on 1-(2-fenyylietyyli)-4-fenyyli-4-[N-(2-fluori-
 fenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväk-
 30 syttävä additiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 siitä, että se on 1-[2-(2-tienyyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-
 fluorifenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti
 35 hyväksyttävä additiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 siitä, että se on 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-
 yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidii-

ni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
5 siitä, että se on 1-/2-(1H-pyratsol-1-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(2-fluorifenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
10 siitä, että se on 1-/2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsol-3-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(2-fluorifenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
15 siitä, että se on 1-/2-(4-metyyli-tiatsol-5-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(2-fluorifenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
20 siitä, että se on 1-(2-fenyylietyyli)-4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)-propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
25 siitä, että se on 1-/2-(2-tienyyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
11. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
30 siitä, että se on 1-/2-(3-tienyyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu
35 siitä, että se on 1-/2-(1H-pyratsol-1-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.
13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu

siitä, että se on 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(fenyyli)propionamidi]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

5

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(2-pyridyyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(fenyyli)propionamidi]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

10

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(2-metyyli-5-nitro-1H-imidatsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

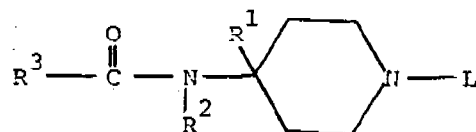
15

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(4-jodi-1H-pyratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20

17. Markkoottisantagonistinen ja/tai analgeettinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää myrkytöntä, farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja terapeuttisesti tehokkaan määrän yhdistettä, jolla on seuraava kaava

25



30 sen optisesti aktiivisia isomeerimuotoja ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jossa kaavassa: R^1 on fenyyli; R^2 on fenyyli, joka on substituoimaton tai yhden tai useamman halogeenin substituoima; R^3 on alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli; ja L on tienyyli
 35 alempi alkyyli, tiatsolyyli alempi alkyyli, joka voi 4-asemassa olla alemman alkyyli-ryhmän substituoima; (4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli) alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi olla alempi alkyyli, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsolyyli, pyridyyli alempi alkyyli, 5-

nitro-1H-imidatsol-1-yyli alempi alkyylili, joka 2-asemassa on alemman alkyylilin substituoima, 1H-pyratsolyyli alempi alkyylili, joka 4-asemassa on halogeenin substituoima; alempi alkenyyli, 5 alempi alkyylili alempi sykloalkyyli ja fenyyli alempi alkyylili.

13. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-(2-fenyylietyyli)-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyt- 10 tävä additiosuola.

19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(2-tienyyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamido]piperidiini tai sen farmaseuttisesti 15 hyväksyttävä additiosuola.

20. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamidi]piperi- 20 diini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

21. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(1H-pyratsol-1-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamidi]piperidiini tai sen farmaseuttisesti 25 hyväksyttävä happoadditiosuola.

22. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-bentsoksatsol-3-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamidi]piperi- 30 diini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

23. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-[2-(4-metyylitiatsol-5-yyli)etyyli]-4-fenyyli-4-[N-(2-fluorifenyyli)propionamidi]piperidiini tai sen farmaseutti- 35 sesti hyväksyttävä additiosuola.

24. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on 1-(2-fenyylietyyli)-4-fenyyli-4-[N-(fenyyli)pro- pionamidi]piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä

additiosuola.

25. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
5 siitä, että se on 1-/2-(2-tienyyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyy-
li)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
additiosuola.

26. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
10 siitä, että se on 1-/2-(3-tienyyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyy-
li)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
additiosuola.

27. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
15 siitä, että se on 1-/2-(1H-pyratsol-1-yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-
(fenyyli)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävä additiosuola.

28. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
20 siitä, että se on 1-/2-(4-etyyli-4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-
yyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyyli)propionamidi/piperidiini tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

29. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
25 siitä, että se on 1-/2-(2-pyridyyli)etyyli/-4-fenyyli-4-/N-(fenyy-
li)propionamidi/piperidiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
additiosuola.

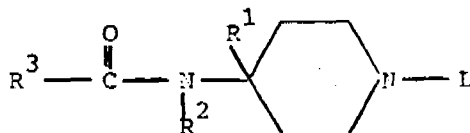
30. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
30 siitä, että se on 1-/2-(2-metyyli-5-nitro-1H-imidatsol-1-yyli)etyy-
li/-4-fenyyli-4-/N-(2-fluorifenyyli)propionamido/piperidiini tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

31. Patenttivaatimuksen 17 mukainen koostumus, t u n n e t t u
35 siitä, että se on 1-/2-(4-jodi-1H-pyratsol-1-yyli)etyyli/-4-fenyy-
li-4-/N-(2-fluorifenyyli)propionamido/piperidiini tai sen far-
maseuttisesti hyväksyttävä additiosuola.

32. Menetelmä analgesian tai anestesian aikaansaamiseksi nisäk-

käällä, t u n n e t t u siitä, että sellaiselle nisäkkäälle annetaan analgeettisesti tai anesteettisesti tehokas määrä yhdistettä, jolla on seuraava kaava

5



- 10 sen optisesti aktiivisia isomeerimuotoja ja/tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jossa kaavassa: R^1 on fenyyli; R^2 on fenyyli, joka on substituoimaton tai yhden tai useamman halogeenin substituoima; R^3 on alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli tai alempi alkoksi alempi alkyyli; ja L on tienyyli
- 15 alempi alkyyli, tiatsolyyli alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi olla alempi alkyyli; (4,5-dihydro-5-okso-1H-tetratsol-1-yyli) alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina voi olla ryhmä, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluvat alempi alkyyli, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-
- 20 bentsoksatsolyyli, pyridyyli alempi alkyyli, 5-nitro-1H-imidatsol-1-yyli alempi alkyyli, joka on 2-asemassa alemman alkyylin substituoima, 1H-pyratsolyyli alempi alkyyli, jonka 4-asemassa substituenttina on halogeeni, alempi alkenyyli, alempi alkyyli alempi sykloalkyyli ja fenyyli alempi alkyyli.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI - P - 61481 (6070 211/58)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP -H-160422 (COTD 21/54)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts vol 65, (1966), 10558C

Piitta Santala

Allekirjoitus