

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 854603 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 854603

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D401/12
C07D231/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.11.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.11.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.05.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

24.11.1984 DE P3442860.7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Kali-Chemie Pharma GmbH, Postfach 220 Hannover, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Jasserand, Daniel, France, RANSKA, (FR)

2 •Christen, Marie-Odile, France, RANSKA, (FR)

3 •Biard, Dominique, France, RANSKA, (FR)

4 •Yavordios, Dimitri, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Menetelmä ja välituotteet 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsino-alkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi.

Förfarande och mellanprodukter för framställning av 5-alkyl-1-fenyl-2-piperazino-alkylpyrazolin-3-on -föreningar.

5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteet, menetelmät ja välituotteet niiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet 5-alkyl-1-fenyl-2-piperazinoalkylpyrazolin-3-on-föreningar, förfaranden och mellanprodukter för deras framställning samt dessa föreningar innehållande läkemedel

Keksintö kohdistuu uusiin 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteisiin ja niiden suoloihin, näitä yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin valmisteisiin sekä menetelmiin ja välituotteisiin näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

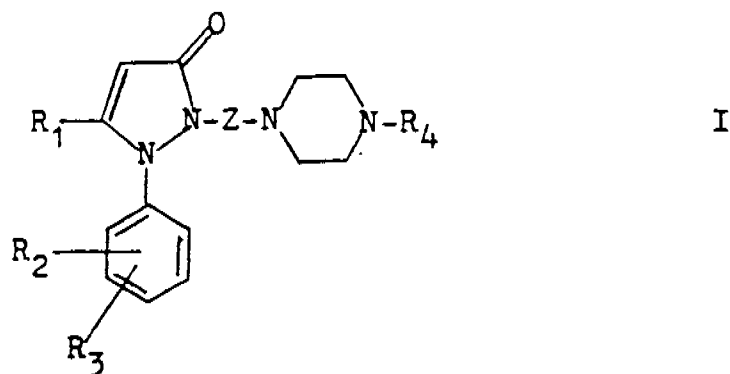
DE-hakemusjulkaisun 31 32 915 perusteella tunnetaan 2-piperatsinoalkyyli-1,5-difenyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteet, joilla on allergisia reaktioita estävät ominaisuudet.

Keksintö perustuu tehtävään kehittää uusia 2-piperatsinoalkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteitä, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

On havaittu, että uusilla 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti huomattavan selviä, allergisia reaktioita estäviä ominaisuuksia, ja näiden yhdisteiden lääkinnällinen vaikutusalue on laaja ja toksisuus alhainen, ja niiden tunnusomaisena piirteenä on parantunut vaikutusprofiili. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomaisten antiallergisten ominaisuuksien lisäksi perifeerinen antihistamiini- ja antiserotoniinivaikutus, sekä turvotusta estäviä ominaisuuksia.

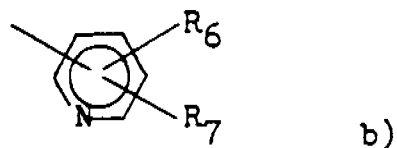
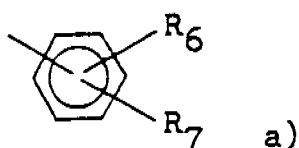
Näiden ominaisuuksiensa perusteella näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina allergisten sairauksien, kuten esimerkiksi allergisista syistä johtuvan astman, heinänuhan, tai allergisista syistä johtuvien tulehdusten hoitamiseksi.

Näin ollen keksintö kohdistuu uusiin 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteisiin, joilla on yleinen kaava I



jossa

- R₁ tarkoittaa korkeintaan 6 hiiliatomia käsittävää suoraketjuista, haaroittunutta tai syklistä alkyyli-ryhmää,
- R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyli-, nitro-, syano-, hydroksi-, alempaa alkyyli- tai alempaa alkoksiryhmää, tai R₅-CO-ryhmää, jossa R₅ tarkoittaa alempaa alkoksi-, alempaa alkyyli- tai hydroksiryhmää, ja
- R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyli- tai alempaa alkoksiryhmää, tai
- R₂ ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia käsittävän alkyleenidioksidiryhmän,
- Z tarkoittaa 2...4 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua,
- R₄ on kaavan a mukainen fenyyli-ryhmä tai kaavan b mukainen pyridyyli-ryhmä,



missä

R₆ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyli-, nitro-, syano-, hydroksi-, alempaa alkyyli-, alempaa alkoksi- tai R₅-CO-ryhmää, missä R₅ on edellä esitetyn merkityksen mukainen, ja

R₇ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyli- tai alempaa alkoksiryhmää, tai

R₆ ja R₇ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun, sekä niiden happoadditiosuoloihin.

Mikäli kaavan I mukaisissa yhdisteissä substituentit R₂, R₃ ja R₄ tarkoittavat alempia alkyyliryhmiä sisältäviä substituentteja, voivat ne olla joko suoraketjuisia tai haaroittuneita, ja ne käsittävät erityisesti 1...4, mieluiten 1...2 hiiliatomia.

Mikäli substituentit R₂, R₃ tai R₄ tarkoittavat tai sisältävät halogeenia, tulee tällöin kysymykseen erityisesti fluori, kloori tai bromi.

Fenyylirenkään substituentit R₂ ja/tai R₃ esittävät mieluiten vetyä, halogeenia, erityisesti klooria, nitroa, syanoa, hydroksia, alempaa alkyyliryhmää, erityisesti metyyliiryhmää, alempaa alkoksiryhmää, erityisesti metoksi- tai etoksiryhmää, tai alempaa alkyyli- tai alkoksikarbonyyliryhmää, erityisesti asetyyli-, metoksikarbonyyli- tai etoksikarbonyyliryhmää. Täten edullisia ovat esimerkiksi yhdisteet, joissa R₃ tarkoittaa vetyä ja R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, erityisesti klooria, nitroa, alempaa alkoksi-, erityisesti metoksiryhmää, tai alempaa alkylikarbonyyliryhmää, erityisesti asetyyliiryhmää, ja se sijaitsee mieluiten 4- tai myös 2-asemassa.

Mikäli R₄ tarkoittaa kaavan a mukaista fenyyliiryhmää, tarkoittavat R₆ ja/tai R₇ mieluiten vetyä, halogeenia, erityisesti fluoria tai klooria, trifluorimetyyliä, alempaa alkyyliryhmää, erityisesti metyyliiryhmää, tai alempaa alkoksiryhmää, erityisesti metoksiryhmää. Sopivia ovat erityisesti yhdisteet, joissa R₇ on vety ja R₆ tarkoittaa vetyä tai halogeenia, erityisesti fluoria, ja sijaitsee mieluiten 4- tai myös 2-asemassa. Erityisen edulliseksi on osoittautunut 4-fluorifenyylijäännös.

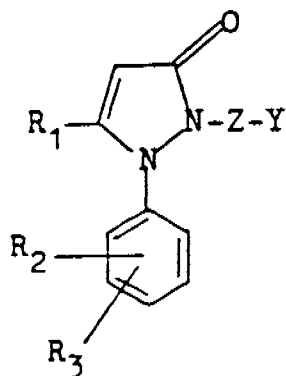
Mikäli R_4 tarkoittaa kaavan b mukaista pyridyyliryhmää, tulee tällöin kysymykseen erityisesti 2-pyridyyliryhmä. Tässä pyridyyliryhmässä R_7 tarkoittaa mieluiten vetyä ja R_6 tarkoittaa mieluiten vetyä, alempaa alkyyliä, erityisesti metyyliä tai myös halogeenia, erityisesti klooria. Erityisen edulliseksi on osoittautunut 4-metyyli-2-pyridyyliryhmä.

R_1 tarkoittaa suoraketjuista, haaroittunutta tai syklistä alkyyliiryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia. Sykliset alkyyliiryhmät voivat sisältää 3...6, erityisesti 5...6 hiiliatomia, ja niitä ovat esimerkiksi sykloalkyyliiryhmät, kuten syklopropyyli, syklopentyyli tai mieluiten sykloheksyyli. Muut kuin sykliset alkyyliiryhmät voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita, ja ne voivat sisältää 1...6 hiiliatomia. Ketjun pituus on edullisesti 1...4, erityisesti 1...3 hiiliatomia. Esimerkkejä sopivista ei-syklisistä alkyyliiryhmistä ovat metyyli, etyyli, suoraketjuiset tai haaroittuneet propyyli- tai butyyliiryhmät, sekä metyyllillä tai etyyllillä substituoitunut butyyli. Näistä edullisimpia ovat suoraketjuiset, 1...3 hiiliatomia käsittävät alkyylijäännökset, erityisesti metyyli tai etyyli.

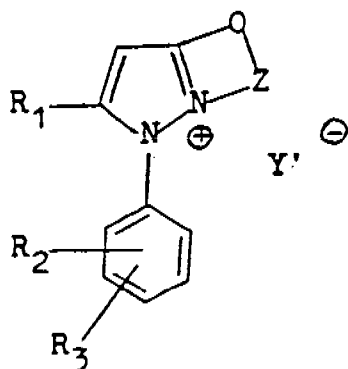
Z tarkoittaa 2...4 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua, joka voi olla suoraketjuinen tai joka voi tarkoittaa metyyllillä substituoitunutta ketjua, ja se käsittää erityisesti 3...4 hiiliatomia. Z tarkoittaa mieluiten propyleeniketjua.

Keksinnön mukaisesti näitä uusia, kaavan I mukaisia 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteitä sekä niiden happoadditiosuoloja saadaan siten, että sinänsä tunnetulla tavalla

a) yhdisteiden, joilla on kaava II tai III

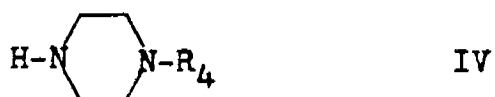


II



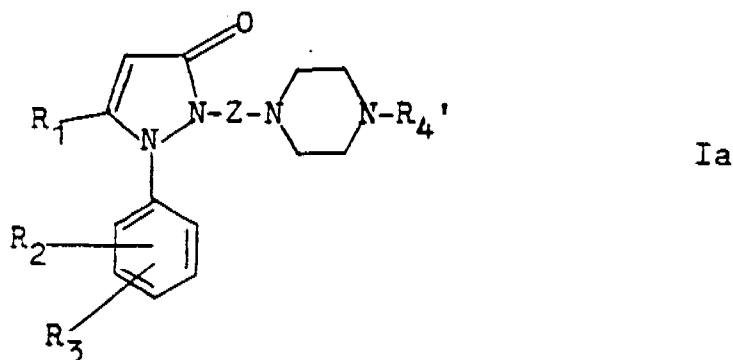
III

jossa substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, Y tarkoittaa aminolyyttisesti irroitettavissa olevaa jäännöstä ja Y' tarkoittaa halogeenia, tai näiden yhdisteiden seoksen annetaan reagoida kaavan IV

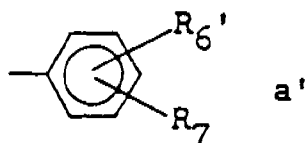


mukaisten yhdisteiden kanssa, jossa kaavassa R_4 on edellä esitetyn määritelmän mukainen, tai

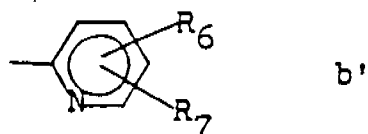
b) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava Ia



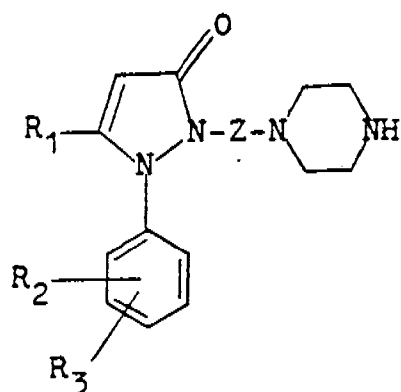
jossa substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, ja R_4' tarkoittaa substituoitua fenyyliä a'



jossa R_7 on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja R_6' sijaitsee orto- tai para-asemassa, ja tarkoittaa trifluorimetyyli- tai nitroryhmää, tai tarkoittaa 2-pyridyyli-ryhmää, jolla on kaava b'



jossa substituentteilla R_6 ja R_7 on edellä esitetty merkitys, yhdisteiden, joilla on kaava V



V

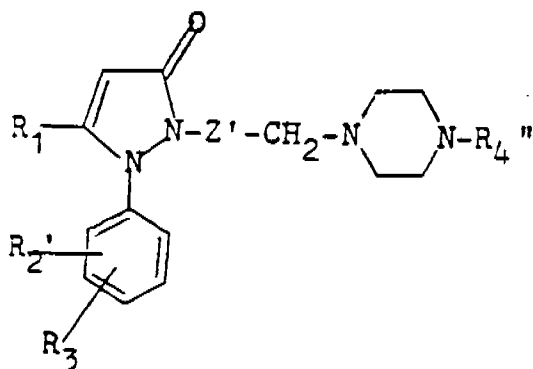
jossa substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa

Hal- R_4'

VI

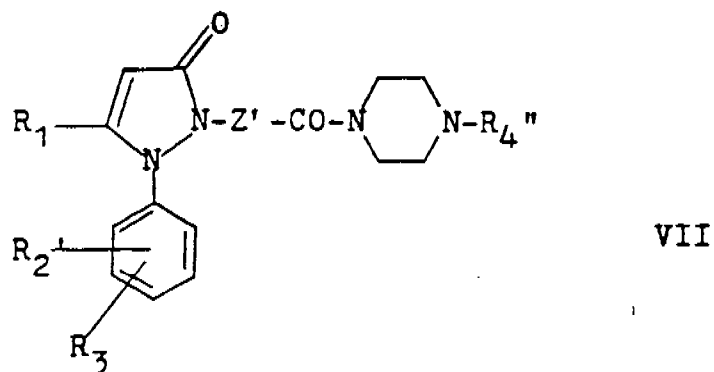
jossa R_4' on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja Hal tarkoittaa halogeenia, tai

c) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava Ib



Ib

jossa substituentteilla R_1 ja R_3 on edellä esitetty merkitys, ja jossa R_2' ja R_4'' tarkoittavat samoja substituentteja kuin R_2 ja R_4 , lukuunottamatta syano-jäännöstä sekä yhden CN- tai CO-ryhmän sisältäviä jäännöksiä, ja Z' tarkoittaa 2 tai 3 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua, kaavan VII mukaiset yhdisteet



jossa substituenteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4'' ja Z' on edellä esitetty merkitys, pelkistetään, ja toivottaessa saaduissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä vapautetaan hydroksiryhmä mahdollisesti esiintyvistä metoksisubstituenteista, tai vapautetaan karboksyyli-ryhmä mahdollisesti esiintyvistä alkoksikarbonyylisubstituenteista, ja kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muunnetaan mahdollisesti happoadditiosuoloikseen tai happoadditiosuolat muunnetaan kaavan I mukaisiksi vapaiksi yhdisteiksi.

Kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden tai niiden seosten reaktio kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa, menetelmän suoritusvaihtoehdon a) mukaisesti, voidaan toteuttaa amiinien alkyloimiseksi tavallisesti käytettävillä menetelmillä.

Tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti reaktioolosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa, emäksisissä olosuhteissa. Aminolyyttisesti irroitettavina jäännöksinä kaavan II mukaisissa yhdisteissä tulevat kysymyseen erityisesti halogeenit, kuten kloori, bromi tai jodi, mieluiten kloori tai bromi. Esimerkkeinä sopivista liuottimista mainittakoon aromaattiset hiilivedyt, kuten tolueni, ksyleeni tai bentseeni, sykliset eetterit kuten dioksaani, dimetyyliformamidi, sulfolaani, dimetyylisulfoksidi, tetrametyyliurea tai alemmat alkanolit, esimerkiksi isopentanolit. Reaktion lämpötila voi olla huoneenlämpötilan ja $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ välillä, mutta reaktiossa käytetään kuitenkin tarkoituksenmukaisesti korotettuja lämpötiloja, esimerkiksi alueella $50\text{...}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ olevia lämpötiloja, mie-

luitten liuottimen kiehumislämpötilaa.

Kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan kuitenkin toivottaessa toteuttaa myös ilman liuotinta sulatteenä. Reaktio voidaan toteuttaa tarkoituksenmukaisesti lisäämällä reaktioseokseen jotakin orgaanista tai epäorgaanista emästä. Reaktiossa voidaan kuitenkin käyttää myös kaavan IV mukaisen yhdisteen ylimäärää, joka toimii sisäisenä emäksenä. Sopivia epäorgaanisia emäksiä ovat erityisesti alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit. Sopivia orgaanisia emäksiä ovat tertiääriset orgaaniset amiinit, erityisesti tertiääriset alemmat alkyyliminiinit, kuten trietyyliminiini, 1,4-dimetyylipiperatsiini tai pyridiini.

Mikäli kaavojen II, III tai IV mukaiset yhdisteet sisältävät substituentteinaan vapaita hydroksi- tai karboksyyli-ryhmiä, liitetään niihin tarkoituksenmukaisesti, sinänsä tunnetulla tavalla, suojaava ryhmä reaktion ajaksi. Sopivia, reaktion jälkeen helposti irroitettavissa olevia suojaavia ryhmiä on esitetty esimerkiksi teoksessa E. McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press 1971. Hydroksyylifunktion suojaamiseen voidaan käyttää esimerkiksi eetteriä, erityisesti tetrahydropyranyyleetteriä. Karboksyylifunktion suojaamiseen voidaan käyttää alempia alkyyliestereitä. Nämä suojaavat ryhmät voidaan irroittaa reaktioin jälkeen helposti sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan V mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa, menetelmän suoritusvaihtoehdon b) mukaisesti, voidaan samoin toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla amiinien alkyloimiseksi tavallisesti käytetyissä olosuhteissa, esimerkiksi niissä edellä esitetyissä olosuhteissa, joissa kaavan II mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa. Kaavan VI mukaiset substituoidut, halogenoidut fenyyliyhdisteet aktivoituvat riittävästi toissijaisen substituentin läsnä-

olon seurauksena kyetäkseen reagoimaan kaavan V mukaisen piperatsiini johdannaisen kanssa. Samoin kaavan VI mukaiset 2-halogeenipyridiiniyhdisteet kykenevät reagoimaan kaavan V mukaisen piperatsiini johdannaisen kanssa.

Kaavan VII mukaisten yhdisteiden pelkistäminen suoritusvaihtoehdon c) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, amidiryhmien pelkistämiseksi tavallisesti käytetyillä menetelmillä. Sopivia pelkistimiä ovat esimerkiksi hydridipelkistimet, kuten diboraani tai natriumboorihydridi heikosti happamassa väliaineessa litiumboorihydridi tai litiumalumiinihydridi. Natriumboorihydridillä pelkistäminen voidaan toteuttaa esimerkiksi reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, heikosti happamalla pH-alueella. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi sykliisiä tai avoketjuisia eettereitä kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, etyleeniglykolidimetyylieetteriä tai dietyleeniglykolidimetyylieetteriä, samoin voidaan käyttää dimetyyliformamidia tai molekyyli painoltaan alhaisia alkoholeja. Kussakin tapauksessa edullisen pH-arvon asettamiseen voidaan käyttää orgaanisia tai epäorgaanisia happoja, esimerkiksi etikkahappoa, aromaattisia sulfonihappoja tai suolahappoa. Menetelmän suoritusvaihtoehtoa c) voidaan käyttää erityisesti sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yhdisteiden kaavassa 2 tarkoittaa butyleeniketjua.

Hydroksiryhmän mahdollinen vapauttaminen metoksisubstituenteista voidaan toteuttaa eetteriryhmän pilkkomiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä. Karboksyyli ryhmän vapauttaminen alkoksikarbonyylisubstituenteista voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, esterin hydrolysoimiseksi tavallisesti käytetyillä menetelmillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Happoadditiosuolat voidaan muuttaa vapaiksi emäksiksi tavanomaiseen tapaan, ja nämä voidaan muuntaa toivottaessa, tunnetulla

tavalla happojen avulla, farmakologisesti hyväksyttäviksi additiosuoloiksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi näiden yhdisteiden suolat, jotka on saatu epäorgaanisilla hapoilla, kuten kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla, rikkihapolla, fosforihapolla tai orgaanisilla hapoilla, kuten metaanisulfonihapolla, etaanisulfonihapolla, bentseenisulfonihapolla, p-tolueenisulfonihapolla, etikkahapolla, maitohapolla, sitruunahapolla, meripihkahapolla, maleiinihapolla, muurahaishapolla, omenahapolla, viinihapolla, bentsoehapolla, fenyylietikkahapolla tai mantelihapolla.

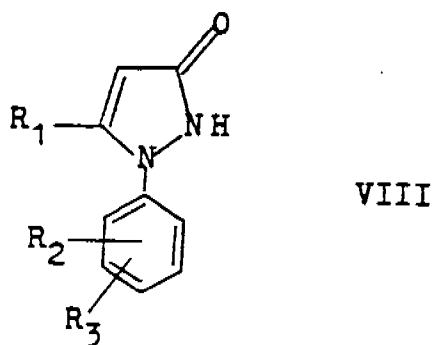
Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on useampia emäksisiä keskuksia, joten niistä voidaan muodostaa happoadditiosuoloja useampia happoekvivalenttimääriä käyttäen. Farmaseuttisten valmisteiden tuottamiseksi voidaan käyttää erityisesti yhden happoryhmän sisältäviä suoloja. Suolat, jotka sisältävät useampia ekvivalentteja happoa, voidaan toivottaessa muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla yksihappoisiksi suoloiksi, esimerkiksi muuttamalla ne vapaaksi emäkseksi, jonka jälkeen tämän vapaan emäksen annetaan reagoida hapon yhden ekvivalenttimäärän kanssa. Mikäli yksihappoinen suola liukenee vain vähän veteen, se voidaan myös saostaa emäksestä tai emäksen useita happoekvivalentteja sisältävistä suoloista siten, että niiden hapan (pH mieluiten 4) vesiliuos tehdään alkaliseksi hitaasti ja varovaisesti.

Kaavan I, missä Z tarkoittaa haaroittunutta alkyleeniketjua, mukaiset yhdisteet saadaan synteesisissä rasemaatteina. Näiden yhdisteiden sekä raseemiset seokset että optisesti aktiiviset muodot kuuluvat tämän keksinnön suojan piiriin. Optisesti aktiiviset yhdisteet voidaan erottaa näistä raseemisista seoksista sinänsä tunnetulla tavalla, antamalla niiden reagoida sopivien optisesti aktiivisten happojen, kuten viinihapon kanssa, jonka jälkeen yhdisteiden optisesti aktiiviset komponentit saadaan näin

saatujen suolojen fraktioivalla kiteyttämällä.

Kaavan II ja III mukaisia yhdisteitä ei toistaiseksi ole kuvattu kirjallisuudessa, ja ne ovat uusia, arvokkaita välituotteita farmakologisesti aktiivisten tuotteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten tuotteiden valmistuksessa.

Kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Täten esimerkiksi kaavan II, missä Y tarkoittaa halogeenia, mukaisia yhdisteitä ja kaavan III mukaisia yhdisteitä saadaan siten, että kaavan VIII



missä substituentteilla R_1 , R_2 ja R_3 on edellä esitetty merkitys, mukaisten 5-alkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden in situ valmistettujen alkalimetallisuolojen annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on kaava IX



missä substituentteilla Z, Y ja Y' on edellä esitetty merkitys. Y' ja Y tarkoittavat mieluiten klooria tai bromia.

Tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti reaktioolosuhteissa inertissä liuottimessa, lämpötilassa, joka on

0 °C ja liuottimen kiehumispisteen välillä. Yleisesti ottaen edullisia ovat alueella 0...120 °C olevat lämpötilat. Liuottimiksi soveltuvat esimerkiksi alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai butanoli, mutta myös aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni, dimetyyliformamidi, sulfolaani, heksametyylifosforitriamidi, tetrametyyliurea tai sykliset eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani.

Kaavan VIII mukaisten yhdisteiden alkalimetallisuoloina tulevat kysymykseen litium-, natrium- tai kaliumsuolat, mieluiten natriumsuola, ja näitä suoloja saadaan in situ siten, että kaavan VIII mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida alkalimetallialkoholaattien tai alkalimetallihydridien kanssa.

Tässä reaktiossa saadaan kaavan II mukaisten avoketjuisten alkyloitumistuotteiden lisäksi myös syklisiä, kaavan III mukaisia alkyloitumistuotteita. Reaktioseos sisältää yhdisteitä II ja III vaihtelevissa määräsuhteissa, riippuen käytetystä liuottimesta ja alkalimetalliyhdisteestä, reaktioajasta sekä erillisten substituenttien kulloisestakin merkityksestä ja Z-ryhmän ketjun pituudesta. Täten, kun reaktiossa käytetään esimerkiksi jotakin alempaa alkoholia ja vastaavaa alkalimetallialkoholaattia sekä pitkähäköjä reaktioaikoja, esimerkiksi 15...35 tuntia, muodostuu tällöin erityisesti kaavan III mukaisia syklisiä yhdisteitä, erityisesti Z-substituentin tarkoittaessa propyleeniketjua. Kun reaktiossa käytetään dimetyyliformamidia ja alkalimetallihydridejä sekä lyhyempiä reaktioaikoja, esimerkiksi 1...15 tuntia, saadaan tällöin pääasiallisesti kaavan II mukaisia yhdisteitä. Koska näitä molempia yhdisteitä II ja III tai niiden seoksia voidaan käyttää seuraavissa reaktioissa, näiden yhdisteiden erottaminen ennen jatkoreaktioita ei ole välttämätöntä. Luonnollisestikin kaavan III mukaiset sykliset yhdisteet voidaan kuitenkin erottaa kaavan II mukaisista avoketjuisista tuotteista

sinänsä tunnetulla tavalla kiteyttämällä tai kromatografisilla erotusmenetelmillä.

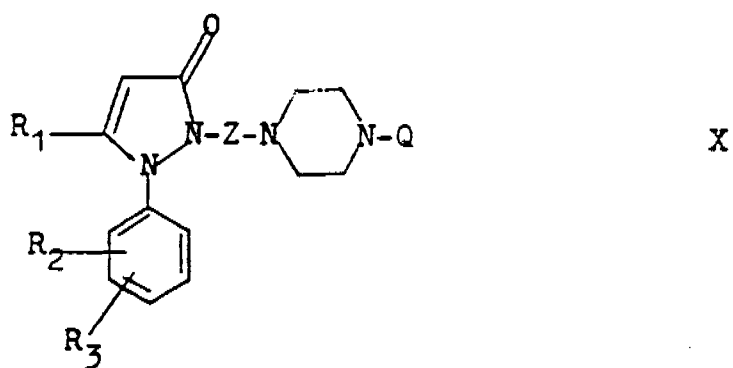
Kun kaavan VIII mukaisia 5-alkyyli-1-fenyyli-2-pyratsoolin-3-oni-yhdisteitä alkyloidaan kaavan IX mukaisilla yhdisteillä, saadaan tällöin yleisesti ottaen seos, joka muodostuu toivotuista N-alkyloiduista tuotteista sekä niiden isomeerisistä O-alkyloiduista tuotteista. N-alkyloitunut tuote voidaan erottaa näistä seoksista kromatografisesti tai kiteyttämällä. O-alkyloituneet sivutuotteet saadaan muutetuiksi vastaaviksi, kaavan II mukaisiksi N-alkyloituneiksi tuotteiksi ja/tai kaavan III mukaisiksi syklisiksi immoniumsuoloiksi yksinkertaisesti kuumentamalla. Tässä toisiintumisreaktiossa käytetty lämpötila on tarkoituksenmukaisesti alueella 60...200 °C. Toivottaessa tämä toisiintuminen voidaan toteuttaa inertin liuottimen läsnäollessa, tarkoituksenmukaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat tällä alueella kiehuvat alemmat alkoholit, kuten metanoli, butanoli tai isopentanoli, tai aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni. Tässä lämmön avulla toteutettavassa toisiintumisreaktiossa voidaan myös käyttää suoraan alkyloinnissa syntyviä seoksia, jotka sisältävät syklisiä immoniumyhdisteitä III, N-alkyloituneita tuotteita II sekä niiden kanssa isomeerisiä O-alkyloituneita tuotteita, näitä seoksia edeltä käsin erottamatta.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä ei toistaiseksi ole kuvattu kirjallisuudessa, ja ne ovat uusia arvokkaita välituotteita farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että esimerkiksi kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida piperatsiinin ylimäärän kanssa. Tämä reaktio voidaan toteuttaa amiinien alkyloimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä, esimerkiksi niissä olosuhteissa, jotka edellä kuvattiin kaavan

II tai III mukaisten yhdisteiden reaktiolle kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan myös saada yhdisteistä, joilla on kaava X



missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, ja Q tarkoittaa amiinia suojaavaa ryhmää siten, että amiinia suojaava ryhmä irroitetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Amiinia suojaavina ryhminä tulevat kysymykseen tavanomaiset, aminofunktion suojaamiseksi käytetyt suojaavat ryhmät, esimerkiksi hydrolyyttisesti irroitettavissa olevat asyyyliryhmät tai hydrogenolyyttisesti irroitettavissa olevat bentsyyliiryhmät. Sopivia suojaavia ryhmiä on esitetty esimerkiksi julkaisussa E. McOmie "Protective Groups In Organic Chemistry", Plenum Press, London (1971), alkaen sivulta 44. Erityisen sopivia ovat formyyliryhmä ja alemmat suojaavat karbalkoksiryhmät. Nämä voidaan irroittaa sinänsä tunnetulla tavalla happaman tai alkalisen hydrolyysin avulla.

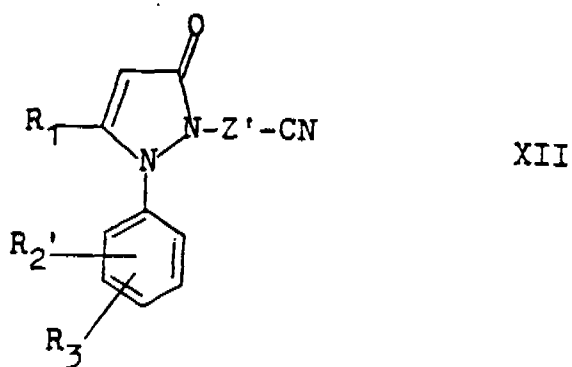
Kaavan X mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida kaavan XI mukaisen yhdisteiden kanssa



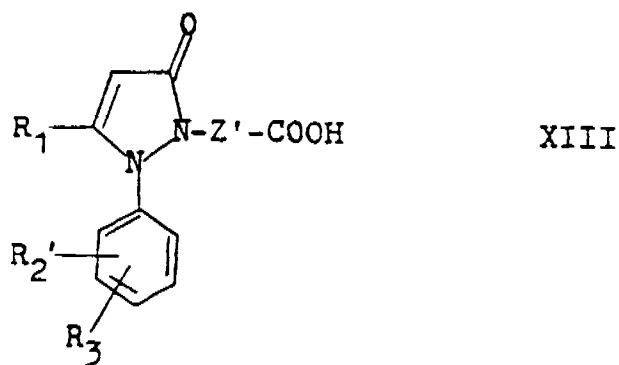
missä substituentilla Q on edellä esitetty merkitys.

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä ei toistaiseksi ole kuvattu kirjallisuudessa, ja ne ovat uusia arvokkaita välituotteita farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla vastaavista, kaavan II tai III mukaisista yhdisteistä tai niiden seoksista. Täten esimerkiksi kaavan II ja/tai III mukaisten yhdisteiden voidaan ensin antaa reagoida alkalimetallisyanidien kanssa, jolloin saadaan kaavan XII mukaisia nitrilejä



missä substituentteilla R_1 , R_2' , R_3 ja Z' on edellä esitetty merkitys, jonka jälkeen nämä nitrilit muutetaan happamalla hydrolyysillä vastaaviksi karboksyylihapoiksi, joilla on kaava XIII



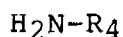
missä substituentteilla R_1 , R_2' , R_3 ja Z' on edellä esitetty merkitys, ja näiden karboksyylihappojen annetaan lopuksi reagoida vastaavien, kaavan IV mukaisten piperatsiiniyhdisteiden kanssa, jolloin saadaan kaavan VII mukaisia amidiyhdisteitä.

Kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden reaktio alkalimetallisyanidin, mieluiten natriumsyanidin, kanssa toteutetaan tarkoituksenmukaisesti reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, korotetussa lämpötilassa, mieluiten liuottimen kiehumislämpötilassa. Kaavan XIII mukaisten nitriliinien hydrolyysi vastaviksi karboksyylihapoiksi voidaan toteuttaa nitriliinien saippuoimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä hapon avulla, esimerkiksi käsittelemällä nitriliä mineraalihapon vesiliuoksella. Kaavan XIII mukaisten karboksyylihappojen reaktio kaavan IV mukaisten piperatsiiniyhdisteiden kanssa suoritetaan amidien muodostamiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä. Tarkoituksenmukaisesti kaavan XIII mukainen karboksyylihapo muutetaan ensin in situ reaktio-kykyiseksi johdannaisekseen, antamalla sen esimerkiksi reagoida kloorimuuraishaishappoetyyliesterin kanssa, jonka jälkeen muodostuneen reaktiivisen happojohdannaisten annetaan edelleen reagoida välittömästi kaavan IV mukaisen piperatsiinin kanssa. Tämä reaktio toteutetaan mieluiten reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa, lämpötilassa, joka on -10°C ja huoneenlämpötilan välillä. Tarkoituksenmukaisesti tämä reaktio voidaan toteuttaa lisäämällä reaktioseokseen jotakin orgaanista tai epäorgaanista emästä. Tässä reaktiossa voidaan kuitenkin myös käyttää kaavan IV mukaisen yhdisteen ylimäärää, joka toimii reaktiossa sisäisenä emäksenä. Sopivia orgaanisia emäksiä ovat tertiääriset orgaaniset amiinit, erityisesti tertiääriset alemmat alkyyliamiinit, kuten trietyyliamiini.

5-alkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onit, joilla on kaava VIII, ovat tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla tavoilla. Näitä yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi vastaavista asyylietikkahappestereistä sekä vastaavasti substituoiduista β -asetyylifenyylhydratsiineista menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa K. Mayer, Ber., 36 (1903), 717. Kaavan VIII mukaisia yhdisteitä

voidaan lisäksi valmistaa menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa L. Lederer J. Prakt. Chem., 27, (1892), 83, hapettamalla vastaavat 5-alkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onit, joita voidaan valmistaa puolestaan siten, että vastaavien -halogeenikarboksyylihappojen annetaan reagoida vastaavasti substituotujen fenyylihydratsiinien kanssa, jonka jälkeen saatu yhdiste tehdään sykliseksi tai siten, että vastaavasti substituotujen akryylihappoestereiden tai -amidien annetaan reagoida vastaavasti substituotuneiden fenyylihydratsiinien kanssa (katso US-patenttijulkaisut 2 688 024 ja 2 704 762).

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi siten, että amiinien, joilla on kaava XIV



XIV

missä substituentilla R_4 on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida di(2-halogeenietyyli)-amiinien kanssa amiinien alkyloimiseksi tavallisesti käytetyissä olosuhteissa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti hyväksyttävillä, happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti huomattavan selviä antiallergisia ominaisuuksia, ja niiden tunnusomaisena piirteenä on edullinen vaikutusprofiili ja alhainen toksisuus sekä se, että ne ovat hyvin siedettyjä. Täten näillä yhdisteillä on antigeenien indusoimia allergisia reaktioita inhiboivan vaikutuksen ohella huomattavaa, endogeenisten välittäjäaineiden, kuten histamiinin ja serotoniinin indusoimiin allergisiin ihoreaktioihin kohdistuvaa vaikutusta, ja niillä on estävää vaikutusta endogeenisten välittäjäaineiden vapautumiseen syöttösoluista, mikä johtaa allergisiin reaktioihin. Tämän lisäksi näillä yhdisteillä on turvotusta estävää vaikutusta.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden antiallergiset ja turvotusta estävät vaikutukset voidaan osoittaa tavanomaisilla farmakologisilla eläinkokeilla.

Näillä yhdisteillä on esimerkiksi spesifistä estovaikutusta jäljempänä kuvatussa, rotilla toteutetussa PCA-kokeessa (passive cutane anaphylaxie, ihon passiivinen herkistyminen). Periferiset antihistamiini- ja antiserotoniinivaikutukset voidaan samoin osoittaa tällä samalla koejärjestelyllä, histamiinin tai serotoniinin indusoimiin ihon herkistymisreaktioihin kohdistuvana estovaikutuksena. Estovaikutus anafylaktisesti aiheutuneeseen histamiinin vapautumiseen syöttösoluista voidaan osoittaa esimerkiksi in vitro eristettyjen vatsakalvon syöttösolujen avulla.

Koemenetelmien kuvaus

1. Akuutti toksisuus

Akuutti 8 vuorokauden toksisuus määritetään siten, että urospuolisille hiirille (ruumiinpaino 18...22 g) annetaan vatsaontelon sisäisesti yhdellä kertaa eri suuruisia annoksia. Kuolleisuutta seurataan 8 vuorokauden ajan. Tulokset ilmoitetaan LD₅₀-arvona, joka on 50 % eläimistä tappava annos.

2. Ihon passiivista herkistymistä (PCA) estävän vaikutuksen ja histamiinin sekä serotoniinin indusoimiin anafylaktisiin ihoreaktioihin kohdistuvan estävän vaikutuksen määrittäminen

Kokeessa käytettävä IgE-rikas antiovalbumiiniseerumi valmistetaan julkaisuissa Lehrer et al (J. Immunol. 116, (1976) 178...182) sekä Pauwelse et al (Ann. Immunol. 230C (1979), 49...58) esitetyillä menetelmillä siten, että Sprague-Dawley-rotat herkistetään injektoimalla niihin vatsaontelon sisäisesti 1 mg ovalbumiinia ja 1 ml Bordetella-pertussis-suspensiota (Vaxicoq^R, Merieux, 3 x 10¹⁰

organismia/ml). 20 vuorokauden kuluttua eläimiin injektoidaan jälleen 10 mg ovalbumiinia kuten edellä, mutta ilman lisäkomponentteja. Kun jälleen on kulunut 4 vuorokautta, eläimistä otetaan veri talteen, ja se sentrifugoidaan. Näin saatua antiseerumia varastoidaan - 20 °C lämpötilassa, ja käytetään julkaisussa Goose et al., (Immunology 16 (1968) 749...760) esitetyn menetelmän mukaisesti.

Ihon passiivista herkistymistä estävä vaikutus sekä histamiinin ja serotoniinin indusoimiin anafylaktisiin ihoreaktioihin kohdistuva estävä vaikutus määritetään menetelmällä, joka esitetään julkaisussa Martin ja Baggiolini Nautyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 316 (1981), 186...189.

Ovalbumiinille passiivisesti herkistämiseksi urospuolisiin Sprague-Dawley-rottiin (ruumiinpaino 150...165 g) injektoidiin ihon sisäisesti rotan selässä karvattomaksi tehtyyn kohtaan 0,05 ml fysiologiseen natriumkloridiliuokseen valmistetun IgE-rikkaan antiovalbumiiniseerumin 1:2,5 laimennosta.

Kun tästä herkistämisestä on kulunut 24 tuntia, rotille annetaan suun kautta testattavia aineita. Vertailun mahdollistamiseksi vertailuryhmälle annetaan pelkästään liuotinta.

Histamiinin ja serotoniinin indusoimien anafylaktisten ihoreaktioiden laukaisemiseksi eläimiin, niiden sekään tehtyyn toiseen karvattomaan kohtaan injektoidaan ihon sisäisesti 30 minuutin kuluttua liuos, joka käsittää 40 ug histamiinia 0,05 millilitrassa fysiologista natriumkloridiliuosta, ja kolmanteen karvattomaksi tehtyyn kohtaan liuos, joka käsittää 1 ug serotoniinia 0,05 millilitrassa fysiologista natriumkloridiliuosta. Tämän jälkeen välittömästi eläimiin injektoidaan suonen sisäisesti 1,24 mg ($\Delta \sim$ 8 mg/kg) ovalbumiinia anafylaktisen reaktion laukaisemiseksi, sekä 4 mg ($\Delta \sim$ 26,4 mg/kg) erästä sinistä väriai-

netta, joka on liuotettu 0,5 millilitraan fosfaatilla puskuroitua fysiologista natriumkloridiliuosta.

Eläimet tapetaan 30 minuutin kuluttua, niiden iho poistetaan, ja erillisten sinisten täplien sisältämä värimäärä määritetään erillisesti. Julkaisussa Mordelet-Danbrine et al., Therapie 29 (1974), 851...862 esitetyn menetelmän mukaisesti väri uutetaan erillisistä täplistä kulloinkin 2,5 millilitraan dimetyyliformamidia 37 °C lämpötilassa 4 vuorokauden ajan ja kunkin uutოსliuoksen sisältämä värimäärä määritetään spektrofotometrisesti mittaamalla. ED₅₀-arvona ilmoitetaan testatun aineen se määrä, joka saa aikaan väripitoisuuden 50-prosenttisen alenemisen vertailuryhmään verrattuna.

3. Histamiinin anafylaktiseen vapautumiseen rotan vatsakalvon syöttösoluista kohdistuvan estovaikutuksen in vitro määrittäminen

Vatsakalvon syöttösolujen saamiseksi Sprague-Dawley-rotat tapetaan eetteri-inhalaatiolla, ja eläinten vatsaonteloon injektoitiin välittömästi hengityksen lakkaamisen jälkeen 15 ml kylmää liuosta, joka käsittää ihmisen seerumin albumiinia pitoisuutena 1 mg/ml fosfaatilla puskuroidussa natriumkloridiliuoksessa, tämän jälkeen neste otetaan talteen vatsaontelosta, syöttösolut erotetaan siitä sentrifugoimalla, ne suspendoidaan fosfaatilla puskuroituun natriumkloridiliuokseen, ja syöttösolujen pitoisuus tässä suspensiossa asetetaan arvoon 5×10^5 /ml.

Syöttösolujen suspensio jaetaan 100 mikrolitran suuruisiin näytteisiin, jotka siirretään pieniin koeputkiin, ja passiiviseksi herkistämiseksi kuhunkin näytteeseen lisätään 100 µl IgE-rikkaan antiovalbumiiniseerumin 1:10-laimennosta fysiologisessa natriumkloridiliuoksessa (valmistettu edellä kuvatun menetelmän mukaisesti), jonka jälkeen näytteitä inkuboidaan 30 minuuttia 37 °C lämpötilassa (vesihauteessa). Sitoutumatta jääneen IgE:n poistamiseksi

syöttösolut pestään tämän jälkeen 2 ml:lla fosfaattipuskuroitua natriumkloridiliuosta, sentrifugoidaan ja erottunut liuos kaadetaan pois. Tämän jälkeen syöttösoluja inkuboidaan minuutin ajan 37 °C lämpötilassa 200 mikrolitrassa liuosta, joka käsittää testattavaa ainetta fosfaatilla puskuroidussa natriumkloridiliuoksessa. Vertailuun käytettäviä soluja inkuboidaan ainoastaan yhtä suuressa määrässä testattavaa ainetta sisältämätöntä, fosfaatilla puskuroitua natriumkloridiliuosta.

Histamiinin anafylaktisen vapautumisen laukaisemiseksi täten käsiteltyihin syöttösoluihin lisätään 200 µl liuosta, joka käsittää ovalbumiinia pitoisuutena 100 µg/ml fosfaatilla puskuroidussa natriumkloridiliuoksessa. Sen jälkeen kun näytteitä on inkuboitu 3 minuuttia 37 °C lämpötilassa, reaktio pysäytetään jäädyttämällä näytteet nopeasti jäähauteessa. Tämän jälkeen näytteet sentrifugoidaan, erottunut neste dekantoidaan, ja sen histamiinipitoisuus määritetään suoraan, ilman lisäsuuttamista, spektrofotometrisesti menetelmällä, joka esitetään julkaisussa Shore, J. pharmac. Exp. Ther. 127 (1959), 182...186.

Putkien pohjalla olevien syöttösolujen edelleen sisältämien histamiinijäämien uuttamiseksi niihin lisätään 2 ml fosfaatilla puskuroitua natriumkloridiliuosta, ja tätä suspensiota lämmitetään kiehuvässä vedessä. Tämän jälkeen solut sentrifugoidaan, erottunut nestefaasi dekantoidaan, ja siitä määritetään spektrofotometrisesti syöttösoluista vielä uutettu jäännöshistamiini.

Kunkin näytteen tapauksessa vapautuneen histamiinin määrä lasketaan prosenttisena osuutena histamiinin kokonaismäärästä (vapautuneen ja syöttösoluihin jääneen histamiinimäärän summa).

EC₅₀-arvona ilmoitetaan testattujen aineiden ne molaariset pitoisuudet käytetyissä koeliuoksissa, joilla pitoisuuksilla saatiin aikaan histamiinin vapautumisen 50-prosent-

tinen estyminen vertailuryhmään verrattuna.

Seuraavissa taulukoissa A ja B esitetään edellä kuvatuilla koemenetelmillä saadut tulokset. Kaavan I mukaisten yhdisteiden kohdalla mainitut esimerkkinumeroit tarkoittavat jäljempänä esitettäviä valmistusesimerkkejä.

Taulukko A

Testattu aine Esim. nro	Allergisiin ihereaktioihin kohdistuva esto- vaikutus rotissa, ED ₅₀ mg/kg suun kautta	Histamiinin indusoima anafylaktinen reaktio	Serotoniinin indusoima anafylaktinen reaktio	Akuutti toksisuus hiirissä mg/kg suun kautta
1	2,5	4,7	2,6	117
2	1,9	1,75	2,7	90
4	3,9	7,98	5,9	130
7	6,6	7,9	13,0	178
11	4,65	10,1	10,2	108
13	2,94	5,48	1,87	96
15	1,9	4,4	1,7	90
17	5,0	12,6	10,8	342
18	4,7	6,6	6,2	205
21	7,1	5,1	8,3	252
23	7,85	4,7	5,8	168
26	6,75	6,3	7,8	72,5
38	3,18	3,88	5,54	93
39	5,7	9,7	2,5	91,5
43	2,45	5,79	3,25	
44	5,4	3,15	8,9	170
45	6,3	11	8,0	240
46	6,3	2,8	8,0	101
47	5,96	6,8	6,8	190
49	4,9	10,6	3,59	96
54	4,45	5,46	0,52	53,3
55	7,26	11,86	11,80	135
56	5,7	3,85	6,29	> 350
58	1,17	10	1,41	95
60	1,86	3,32	2,49	91,5
62	5,47	7,04	3,64	

Taulukko B

Testattu aine esim. numero	In vitro estovaikutus, joka kohdistuu histamiinin anafylaktiseen vapautumiseen rotan syöttösoluista, EC ₅₀ mol/l
-------------------------------	---

1	5 · 10 ⁻⁵
15	1,4 · 10 ⁻⁵
18	23 · 10 ⁻⁵
20	1,0 · 10 ⁻⁵
22	4,3 · 10 ⁻⁵
23	14 · 10 ⁻⁵
26	3,5 · 10 ⁻⁵
30	1,8 · 10 ⁻⁵
49	5,7 · 10 ⁻⁵
54	12 · 10 ⁻⁵
58	12 · 10 ⁻⁵
60	20 · 10 ⁻⁵
62	6,2 · 10 ⁻⁵

Kaavan I mukaisten yhdisteiden turvotusta estävät ominaisuudet voidaan osoittaa niiden estovaikutuksena, joka kohdistuu rotan käpälään karrageenia injektoimalla aikaan-
saatuun paikalliseen turvotukseen.

Koemenetelmä karrageenilla aiheutettuun rotan käpälän turpoamiseen kohdistuvan estovaikutuksen määrittämiseksi, on kuvattu julkaisussa Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111 (1962) 544...547.

Tässä kokeessa käytetään urospuolisia Wistar-rottia, joiden ruumiinpaino on noin 120...140 g. Testattavaa ainetta suspendoidaan 100 mg/kg suuruinen annos 0,5 ml suuruiseen tilavuuteen, ruumiinpainon 100 grammaa kohden, 1-prosenttiseen Tylose^R-liuokseen (metyyliselluloosa), ja tämä annos annetaan suun kautta nielukoettimella. Vertailuryhmälle annetaan ainoastaan Tylose-liuosta. Yhden tunnin kuluttua eläinten oikeaan takakäpälään, jalkapohjan si-

sään, injektoidaan tulehduksen aikaansaamiseksi 0,1 ml ärsyttävänä aineena toimivan karrageenin (Satiagum ER) 1-prosenttista suspensiota isotonisessa keittosuolaliuoksessa. Vasempaan takakäpälään injektoidaan sama tilavuus isotonista keittosuolaliuosta. Sekä ennen ärsyttävän aineen antamista että kolme tuntia sen antamisen jälkeen rotan käpälien tilavuudet määritetään pletysmometrisesti, ja käpälien turpoaminen karrageenin antamisen jälkeen määritetään vertaamalla ainoastaan keittosuolaliuoksella käsiteltyihin käpäliin. Testattavilla aineilla aikaansaatua, turpoamisen muodostumiseen kohdistuva estovaikutus käsitellyissä eläimissä ilmoitetaan prosentteina käsittelemättömän vertailuryhmän eläimiin verrattuna.

Seuraavassa taulukossa C esitetään ne tulokset, jotka saatiin kaavan I mukaisilla yhdisteillä edellä kuvattua menetelmää käyttäen.

Taulukko C

Testattu aine esim. nro	Karrageenilla aiheutetun käpälän turpoamisen prosenttinen estyminen rotassa, annoksen ollessa 100 mg/kg, suun kautta annettuna
1	52,8
8	56,4
12	49,5
39	42,6
54	45,6
59	45,7
60	62,4
62	63,9
63	42,2

Antiallergisten vaikutustensa, periferisten antihistamiini- ja antisero-toniini-vaikutustensa sekä turvotusta estävien ominaisuuksiensa ansiosta kaavan I mukaisia yhdistei-

tä ja niiden farmakologisesti hyväksyttäviä, happoadditio-suoloja voidaan käyttää allergialääkkeinä allergisten sairauksien, kuten keuhkoputkiastman tai allergisen rhinitis-tilan sekä allergisista syistä johtuvien tulehdusten hoitamiseen.

Lääkeaineena käytettäessä kaavan I mukaisia yhdisteitä sekä niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan sisällyttää tavanomaisten farmaseuttisten aupaineiden kanssa galeenisiin valmisteisiin, kuten tabletteihin, kapsleihin, peräpuikkoihin, voiteisiin, liuoksiin tai suihkeisiin. Nämä galeeniset valmisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, käyttäen tavallisia kiinteitä kantaja-aineita, kuten esimerkiksi talkkia, maitosokeria tai tärkkelystä, tai nestemäisiä laimentimia, kuten vettä, rasvamaaisia öljyjä tai nestemäisiä paraffiineja.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisissa käyttömuodoissa, joiden yksikköannos sisältää 0,5...100 mg, mieluiten 0,5...25 mg aktiivista ainetta. On itsestään selvää, että käytettävä annos sovitetaan käsiteltävään tapaukseen ja henkilökohtaisiin tarpeisiin. Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat valmisteet sisältävät tavallisesti vähemmän aktiivista ainetta kuin suun kautta annettavat preparaatit.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden sekä uusien välituotteiden valmistamista, tätä keksintöä kuitenkin millään tavalla rajoittamatta.

Näiden uusien yhdisteiden rakenne varmistettiin spektroskooppisin tutkimuksin, erityisesti analysoimalla täsmällisesti niiden IR- ja NMR-spektrit.

Esimerkki 1

5-etyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni

A) 21 g 5-etyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onia suspendoidaan 250 millilitraan metanolia. Tähän suspensioon lisätään sekoittaen huoneenlämpötilassa natriummetyylaattiliuos, joka on valmistettu 2,7 g:sta natriumia ja 50 ml:sta metanolia. 30 minuutin pituisen sekoittamisen jälkeen on muodostunut kirkas liuos. Tähän lisätään pisaroittain 18,5 g 1-bromi-3-klooripropaania. Sitten tätä liuosta kuumentetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdyttären. Liuotin haihdutetaan, jäännös uutetaan 300 ml:lla metyleenikloridia, orgaaninen faasi pestään kolmasti kulloinkin 30 millilitralla vettä, ja pesuvedet uutetaan 20 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridifaasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja suodatetaan. Liuos haihdutetaan kuiviin ja jäljelle jäävää jäännöstä käsitellään asetonilla ja sen jälkeen etyyliasetaatilla. Tällöin saadaan 7,5 g 2-etyyli-1-fenyyli-6,7-dihydro-1H,5H-pyratsolin-5,1-b(1,3)-oksatsin-8-iumkloridia, jonka sulamispiste on 203...204 °C. Tätä samaa immoniumsuolaa saadaan edelleen 6 g uuttamalla pesuvesifaasin haihduttamisen jälkeen saatu jäännös metyleenikloridilla. Immoniumsuolan kokonaissaanto: 13,5 g.

B) Suspensiota, joka käsittää 6,61 g kohdassa A) kuvatulla tavalla saatua immoniumsuolaa, 4,68 g 1-(4-fluorifenyyli)-piperatsiinia ja 4,35 g natriumkarbonaattia 188 ml:ssa tolueenia, kuumentetaan sekoittaen ja palautusjäähdyttären 8 tunnin ajan. Tämän jälkeen seos jäähdytetään, pestään 100 ml:lla vettä, orgaaninen liuos erotetaan, ja se uutetaan 100 millilitralla 25-prosenttista suolahappoliuosta. Hapan vesiliuos tehdään alkaliseksi lisäämällä siihen natriumhydroksidia, ja muodostunut emäs uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäljelle jäävä öljy kiteytetään isopropyylieetterin ja sykloheksaanin seoksesta. Täten saadaan 6 g 5-etyy-

li-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia, jonka sulamispiste on 70...71 °C.

Esimerkki 2

5-metyyli-1-(4-nitrofenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni

A) 26,5 g 5-metyyli-1-(4-nitrofenyyli)-pyratsolin-3-onia suspendoidaan 200 millilitraan metanolia. Siihen lisätään pisaroittain natriummetylaattiliuos, joka on valmistettu 3 g:sta natriumia ja 100 ml:sta metanolia. Täten muodostuneeseen kirkkaaseen liuokseen lisätään huoneenlämpötilassa 20,5 g 1-bromi-3-klooripropaania. Tätä liuosta kuumennetaan 72 tuntia sekoittaen ja palautusjäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen, mineraalisuolojen poistamiseksi, liuos suodatetaan ja liuos haihdutetaan kuiviin. Saatu jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, suodatetaan jälleen, ja suodos haihdutetaan puolestaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 200 ml asetonia. Tällöin erottuu 17,5 g keltaista 2-metyyli-1-(4-nitrofenyyli)-6,7-dihydro-1H,5H-pyrat-solo-(5,1-b)(1,3)-oksatsin-8-iumkloridia. Tätä samaa immoniumsuolaa saadaan edelleen 4 g siten, että asetoniliuoksen haihduttamisen jälkeen saatua jäännöstä keitetään 2 vuorokautta metanolissa. Kokonaissaanto: 21,5 g, sulamispiste: 218...220 °C.

B) Suspensiota, joka käsittää 6 g kohdassa A) kuvatulla tavalla saatua immoniumsuolaa, 5 ml trietyyliamiinia ja 3,9 g 1-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsiinia 100 millilitrassa tolueenia, kuumennetaan 10 tuntia sekoittaen ja palautusjäähdyttäen. Tämän seoksen jatkokäsittelyä varten, sen jäähdytymisen jälkeen trietyyliamiinihydrokloridi poistetaan suodattamalla, ja tolueeniliuos uutetaan 100 millilitralla 10-prosenttista suolahappoliuosta. Tämä hapan vesiliuos tehdään alkaliseksi lisäämällä siihen 30-prosenttista natriumhydroksidiliuosta. Tällöin erottuu öljyä, joka saadaan kiteytymään lisäämällä siihen etanolia. Täten

saadaan 7 g raakatuotetta, joka tuottaa bentseenissä toteutetun uudestaankiteyttämisen jälkeen 5,7 g puhdasta 5-metyyli-1-(4-nitrofenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia, sulamispiste: 160 °C.

Esimerkki 3

5-metyyli-1-fenyyli-2-(2-(4-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-etyyli)-pyratsolin-3-oni

A) Suspensioon, joka käsittää 26,1 g 5-metyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onia 200 ml:ssa metanolia, lisätään natrium-metylaattiliuos, joka on saatu 3,9 g:sta natriumia ja 80 ml:sta metanolia. 30 minuuttia kestäneen sekoittamisen jälkeen tähän kirkkaaseen liuokseen lisätään huoneenlämpötilassa 43,02 g 1-bromi-2-kloorietaania. Reaktioseosta palautusjäähdytetään 15 tuntia. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotetaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja 100 ml:aan vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan etyylietteriin, ja tämä liuos suodataan siihen jääneen lähtöaineen poistamiseksi. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan, ja jäännöstä (27 g) keitetään 8 tunnin ajan palautusjäähdyttäen 100 ml:ssa butanolia. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan vakuumissa, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä. Täten saadaan 20 g 2-(2-kloorietyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onia öljynä.

B) 3,71 g 2-(2-kloorietyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onia palautusjäähdytetään sekoittaen 120 ml:ssa tolueenia, joka käsittää 3,5 g 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperatsiinia, 2,65 g kaliumkarbonaattia ja 0,5 g kaliumjodidia, 24 tunnin ajan. Tämän seoksen jäähtymisen jälkeen tolueenifaasi uutetaan suolahapon 25-prosenttisella vesiliuoksella. Vesifaasi tehdään alkaliseksi lisäämällä siihen 30-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, jonka jäl-

keen se uutetaan 100 millilitralla metyleenikloridia. Metyleenikloridifaasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Saatu jäännös puhdistetaan silikageelillä täytetyllä pylväällä. Tällöin saadaan 2,5 g puhdasta, otsikon mukaista yhdistettä öljynä. Tämän emäksen muuttamiseksi suolakseen se liuotetaan pieneen määrään isopropanolia, ja siihen lisätään jäädyttämällä isopropanoliin valmistettua 2,15 N HCl-liuosta sellainen määrä, joka vastaa HCl:n 10-prosenttista ylimäärää. Muodostunut trihydrokloridi erotetaan imulla ja kiteytetään isopropanolista. Tällöin saadaan 2,3 g 5-metyyli-1-fenyyli-2-(2-(4-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-etyyli)-pyratsolin-3-onin trihydrokloridia, sulamispiste: 140...150 °C.

Esimerkki 4

5-metyyli-1-fenyyli-2-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-butyyli)-pyratsolin-3-oni

A) 87 g 5-metyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onia suspendoidaan 300 ml:aan metanolia. Tähän suspensioon lisätään sekoittaen natriummetylaattiliuos, joka on valmistettu 13 g:sta natriumia ja 300 ml:sta metanolia. Muodostuneeseen kirkkaaseen liuokseen lisätään pisaroittain 15 minuutin kuluttua 87 g 1-bromi-3-klooripropaania. Tätä liuosta palautusjäähdytetään 24 tuntia. Jäähdytymisen jälkeen mineraalisuolat erotetaan suodattamalla, liuotin tislataan vakuumissa, ja saatu jäännös liuotetaan 500 ml:aan metyleenikloridia. Orgaaninen liuos pestään 100 ml:lla vettä. Pesuvesi uutetaan puolestaan kolmasti kulloinkin 100 ml:lla metyleenikloridia, ja yhdistetyt metyleenikloridifaasit kuivataan natriumsulfaatilla, ja suodatetaan. Sen jälkeen, kun liuotin on haihdutettu vakuumissa, saadaan 98 g suuruinen jäännös. Tämä jäännös suspendoidaan 200 ml:aan asetonia, ja tätä suspensiota palautusjäähdytetään 5 minuuttia, jonka jälkeen sen annetaan jäähtyä sekoittaen. Kiteinä erottuva 2-metyyli-1-fenyyli-6,7-dihydro-1H,5H-pyratsolo(5,1-b)(1,3)-oksatsin-8-iumkloridi erotetaan

suodattamalla. Lisäksi pesuvedet haihdutetaan kuiviin, ja saatu jäännös uutetaan 400 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiliuos erotetaan suodattamalla mineraalisuoloista, liuotin tislataan alennetussa paineessa, ja saatua jäännöstä käsitellään kiehuvalle asetonilla. Täten saadaan edelleen tietty määrä samaa immoniumsuolaa. Kokonaissaanto 78 g, sulamispiste: 222 °C.

B) 25,07 g kohdassa A) kuvatulla tavalla saatua immoniumsuolaa ja 5 g natriumsyanidia kuumennetaan 500 ml:ssa 6 tunnin ajan sekoittaen ja palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen liuotin poistetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 200 ml:aan metyleenikloridia ja 100 ml:aan vettä, orgaaninen faasi erotetaan ja kuivataan natriumsulfaatilla. Liuottimien haihduttamisen jälkeen saadaan 19 g raakaa 2-(3-syanopropyli)-5-metyyli-1-fenyylipyratsolin-3-onia öljymäisenä jäännöksenä. Sitä käytetään seuraavaan reaktioon ilman lisäpuhdistamista.

C) 19 g edellä saatua raakaa nitriiliä palautusjäähdytetään 6 tuntia suolahapon 33-prosenttisessä vesiliuoksessa. Jäähdyttämisen jälkeen tähän vesifaasiin lisätään niin kauan natriumkarbonaattia, kunnes seos reagoi alkalisesti, jonka jälkeen tämä seos uutetaan metyleenikloridilla. Vesifaasi erotetaan, tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla pH-arvoon 2 saakka, ja saostunut raaka karboksyylihappo erotetaan imulla ja pestään vedellä. Sen jälkeen, kun tämä happo on kiteytetty uudestaan vedestä, saadaan 13,5 g puhdasta 4-((5-metyyli-1-fenyylipyratsolin-2-yyli)-voihappoa, sulamispiste: 145 °C.

D) Seokseen, joka käsittää 13 g edellä saatua karboksyylihappoa ja 11,67 ml trietyyliamiinia 242 ml:ssa kloroformia, lisätään pisaroittain 30 minuutin aikana 0 °C lämpötilassa liuos, joka sisältää 8,2 g kloorimuuraahappoetyyliesteriä 42 ml:ssa kloroformia. Samassa lämpötilassa lisätään tämän jälkeen pisaroittain 30 minuutin aikana liuos, joka sisältää 9,4 g 1-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-pi-

peratsiinia ja 11,67 ml trietyyliamiinia 42 ml:ssa kloroformia. Tämän liuoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten siihen lisätään 250 ml vettä, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin haihdutetaan. Tällöin jäännöksenä saadaan 30 g öljymäistä raakatuotetta. Tämä raakatuote pestään dietyylieetterillä, jonka jälkeen saadaan 24 g öljymäistä 5-metyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli-karbo-nyyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia.

E) 16 g edellä saatua amidia sekoitetaan 370 ml:aan dietyleeniglykolin ja dimetyylieetterin seosta, ja tähän seokseen lisätään 30 minuutin kuluessa, alle 10 °C lämpötilassa, sekoittamalla 14,5 g natriumboorihydridiä. Tässä samassa lämpötilassa reaktioseokseen lisätään jälleen 30 minuutin kuluessa pisaroittain 22 ml etikkahappoa. Tämän jälkeen tätä liuosta palautusjäähdytetään 6 tuntia. Sen jälkeen, kun seos on jäähtynyt huoneenlämpötilaan, se hydrolysoidaan vedellä. Täten saatuun suspensioon lisätään sekoittaen 150 ml 50-prosenttista suolahappoliuosta. Tätä liuosta sekoitetaan 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen vesi haihdutetaan ja jäännös uutetaan vesi/tolueeniseoksella. Vesifaasi erotetaan, tehdään alkaliseksi lisäämällä siihen natriumkarbonaattia, ja muodostunut otsikon mukainen emäs uutetaan metyleenikloridilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelin avulla. Täten saadaan 4,8 g 5-metyyli-1-fenyyli-2-(4-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-butyyli)-pyratsolin-3-onia. Tämän emäs muutetaan trihydrokloridikseen, joka kiteytetään isopropanolista, sulamispiste: 200 °C, saanto: 4 g.

Esimerkki 5

5-metyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni

A) 25 g 2-metyyli-1-fenyyli-6,7-dihydro-1H,5H-pyratsolo-(5,1-b)(1,3)-oksatsin-8-iumkloridia (valmistettu analogisesti esimerkiksi 4A esitetyllä tavalla), 12 g N-formyyli-piperatsiinia ja 33,2 g kaliumkarbonaattia palautusjäähdytetään sekoittaen 16 tunnin ajan 300 millilitrassa tolueenia. Jäähdytymisen jälkeen mineraalisuolat poistetaan suodattamalla, ja tolueeniliuos haihdutetaan kuiviin. Öljymäisenä jäännöksenä saadaan tällöin 30 g 5-metyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-formyyli-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia.

B) Edellä saatua formyyliyhdistettä palautusjäähdytetään 9 tunnin ajan 600 ml:ssa suolahapon 10-prosenttista vesiliuosta. Tämän jälkeen reaktioliuos neutraloidaan lisäämällä siihen ammoniumhydroksidia, haihdutetaan ja uutetaan 200 millilitralla absoluuttista etanolia. Liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 18 g 5-metyyli-1-fenyyli-2-(3-(piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onin hydrokloridia.

C) 3,4 g edellä saatua hydrokloridia, 1,7 g 2-bromi-4-metyylipyridiiniä ja 3 g trietyyliamiinia palautusjäähdytetään 24 tunnin ajan 80 ml:ssa tolueenia. Tämän jälkeen seoksen annetaan jäähtyä, muodostuneet suolat erotetaan suodattamalla, ja tolueenifaasi uutetaan 50 ml:lla suolahapon 25-prosenttista vesiliuosta. Vesifaasi tehdään alkaliseksi lisäämällä siihen 30-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, ja se uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasi kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksenä saatava otsikon mukainen emäs kiteytetään uudestaan dietyylieetteristä. Täten saadaan 2,5 g 5-metyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia, sulamispiste; 107...108 °C.

Esimerkki 6

5-metyyli-1-(4-karboksifenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni

11 g 5-metyyli-1-(4-metoksykarbonyylifenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onin hydrokloridia (katso esimerkki nro 48, valmistettu analogisesti esimerkissä 2A ja B esitetyllä tavalla, lähtien yhdisteestä 5-metyyli-1-(4-metoksykarbonyylifenyyli)-pyratsolin-3-oni) liuotetaan 100 ml:aan 85-prosenttista etanolia ja tähän liuokseen lisätään huoneenlämpötilassa sekoittaen 5 g kaliumhydroksidia. Reaktion päättymisen jälkeen reaktioseos neutraloidaan lisäämällä siihen puhdasta suolahappoa, ja etanoli poistetaan tislamalla. Jäljelle jäävän vesiliuoksen pH lasketaan arvoon 2 kloorivedyllä, tämän jälkeen vesi tislataan ja jäännös liuotetaan etanoliin. Saostuneet mineraalisuolat erotetaan imulla ja suodos jäädytetään, jolloin otsikon mukaisen yhdisteen dihydrokloridi kiteytyy.

Täten saadaan 6,3 g 5-metyyli-1-(4-karboksifenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onin dihydrokloridia, sulamispiste: 205...225 °C.

Esimerkki 7

5-metyyli-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni

2 g 5-metyyli-1-(4-metoksyfenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia (katso esimerkki nro 47, valmistettu analogisesti esimerkissä 2 A ja B esitetyllä tavalla, lähtien yhdisteestä 5-metyyli-1-(4-metoksyfenyyli)-pyratsolin-3-oni) lisätään 120 °C lämpötilassa pyridiniumkloridiin, joka on saatu sekoittamalla 9,1 ml pyridiiniä 10 ml:aan väkevää suolahappoa, jonka jälkeen vesi on haihdutettu pois. Tätä seosta kuumennetaan jopa 210 °C:een kohoavassa lämpötilas-

sa 30 minuuttia. Tämän jälkeen seoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, reaktioseokseen lisätään 20 ml vettä, neutraloidaan natriumhydroksidiliuoksella, ja muodostunut öljy uutetaan kloroformilla. Kloroformiuutos kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin poistetaan tislaamalla. Kun tähän jäännökseen lisätään dietyylieetteriä, kiteytyy otsikon mukainen emäs. Täten saadaan 0,7 g 5-metyyli-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-onia. Sulamispiste: 170 °C.

Edellä esitetyissä esimerkeissä kuvatuilla menetelmillä voidaan myös valmistaa seuraavassa taulukossa 1 luetellut, kaavan I mukaiset 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oniyhdisteet lähtien vastaavista, kaavan II, III, V tai VIII mukaisista yhdisteistä.

Esimerkeissä 1A, 2A ja 4A kuvatuilla menetelmillä voidaan valmistaa jäljempänä olevassa taulukossa 2 luetellut, kaavan III mukaiset immoniumsuolat lähtien vastaavista kaavan VIII mukaisista 5-alkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-oneista.

Taulukko 1

Esimerkki nro	R ₁	R ₂	R ₃	Z	R ₄	Suola	Sulamis- piste °C
8	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	2,7HCl	142
9	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	3-CH ₃ OCO-2-pyr	2,8HCl	162
10	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	2-CH ₃ O-phen	3HCl	151
11	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	phen	2HCl	138-144
12	n-C ₃ H ₇	H	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	2,9HCl	140-142
13	n-C ₃ H ₇	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3,8HCl	164
14	C ₂ H ₅	H	H	n-C ₃ H ₆	3-CF ₃ -phen	3,3HCl	150
15	Cyclohex	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	4HCl	150
16	CH ₃	3-CF ₃	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	2,9HCl	140
17	CH ₃	2-CH ₃ OCO	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	160
18	CH ₃	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	168-172
19	CH ₃	2,5-di-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	2,5HCl	130
20	CH ₃	4-CH ₃ 2-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ O-phen	Ba	110-112
21	CH ₃	2-CH ₃ O	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	165-170
22	n-C ₃ H ₇	3,4-di-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	HCl	172-180
23	C ₂ H ₅	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	200-205
24	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	6-CH ₃ O-2-pyr	2HCl	162
25	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	5-NO ₂ -2-pyr	Ba	140
26	n-C ₆ H ₁₃	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	176
27	Cyclohex	H	H	n-C ₃ H ₆	4-Cl-phen	2HCl	150
28	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ CO-phen	Fu	136
29	CH ₃	4-NO ₂	H	n-C ₃ H ₆	2-pyr	3HCl	135-145
30	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	H	n-C ₃ H ₆	3-Cl-6-CH ₃ -phen	Ba	119
31	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	n-C ₃ H ₆	2-F-phen	2HCl	130-135
32	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	5-CH ₃ -2-pyr	Ba	115
33	CH ₃	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₃	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	164-168

Esimerkki- nro	R ₁	R ₂	R ₃	Z	R ₄	Suola	Sulamis- piste OC
34	CH ₃	3-Br	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3,6HCl	168
35	CH ₃	4-CH ₃ OCO	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	HCl	157-163
36	CH ₃ -CH ₂ -CH- CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	5-Cl-2-pyr	2,7HCl	160
37	C ₂ H ₅	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	184
38	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	Ba	113
39	CH ₃	4-NO ₂	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	2HCl	170-180
40	CH ₃	2-F	H	CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃	3-Cl-phen	Ba	70-71
41	C ₂ H ₅	3-CF ₃	H	CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃	4-CH ₃ -2-pyr	Ba	Ol
42	CH ₃	2-F	H	CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	3-Cl-phen	Ba	Ol
43	Cycloprop	H	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	Ba	127-128
44	CH ₃	4-CH ₃ CO	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	3HCl	210
45	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	2-pyr	3HCl, 1H ₂ O	130
46	CH ₃	4-CN	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	2,4 HCl	200-210
47	CH ₃	4-CH ₃ O	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	2,6 HCl	200-205
48	CH ₃	4-CH ₃ OCO	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	HCl, 0,5H ₂ O	115-125
49	Cyclohex	H	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	2,4HCl	160-170
50	C ₂ H ₅	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃	4-F-phen	Ba	129-130
51	Cyclohex	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃	4-CH ₃ -2-pyr	Ba	80-90
52	CH ₃	H	H	n-C ₄ H ₈	2,6-di-CH ₃ -phen	2HCl	182
53	CH ₃	4-COOC ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	HCl, 0,5H ₂ O	169-170
54	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	1,2 HCl	185-190
55	CH ₃	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	1,1 HCl	190-195

Esimerkki nro	R ₁	R ₂	R ₃	Z	R ₄	Suola	Polamis- histe °C
56	CH ₃	3,4-di-OCH ₃		n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	2,6HCl.0,3H ₂ O	205-210
57	CH ₃	3,4-O-CH ₂ -CH ₂ -O		n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	1,6HCl.0,3H ₂ O	200-205
58	Cyclopent	H	H	n-C ₃ H ₆	4-CH ₃ -2-pyr	2,7 HCl	162-164
59	CH ₃	4-COCH ₃	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	Ba	107-110
60	CH ₃	4-CN	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	Ba	116-117
61	CH ₃	4-OCH ₃	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	Ba	132-133
62	CH ₃	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	Ba	84-86
63	Cyclopent	H	H	n-C ₃ H ₆	4-F-phen	1,8 HCl	140-150

Pyr = pyridyyli; phen = fenyyli; cyclohex = sykloheksyyli; cycloprop = syklopropyyli;
 cyclopent = syklopentyyli; HCl = hydrokloridi; Öl = öljymäinen; Ba = emäs; Fu = mono-
 monofumaraatti

Taulukko 2

Esim. nro	R ₁	R ₂	R ₃	Z	Y	Sp. °C
12A	n-C ₃ H ₇	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	175-176
15A	Cyclohex	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	246
16A	CH ₃	3-CF ₃	H	n-C ₃ H ₆	Cl	228
17A	CH ₃	2-CH ₃ OCO	H	n-C ₃ H ₆	Cl	218-220
18A	CH ₃	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	Cl	188
18A'	CH ₃	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	Br	198-200
19A	CH ₃	2,5-di-Cl		n-C ₃ H ₆	Cl	232
20A	CH ₃	2-Cl-4-CH ₃		n-C ₃ H ₆	Cl	212-213
21A	CH ₃	2-CH ₃ O	H	n-C ₃ H ₆	Cl	205-206
22A	n-C ₃ H ₇	3,4-di-Cl		n-C ₃ H ₆	Cl	248-250
23A	C ₂ H ₅	4-Cl	H	n-C ₃ H ₆	Cl	168
26A	n-C ₆ H ₁₃	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	118
30A	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	H	n-C ₃ H ₆	Cl	144
31A	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	192
33A	CH ₃	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₃	Cl	176
34A	CH ₃	3-Br	H	n-C ₃ H ₆	Cl	200
35A	CH ₃	4-CH ₃ OCO	H	n-C ₃ H ₆	Cl	184-186
36A	CH ₃ -CH ₂ -CH CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	214-215
38A	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	n-C ₃ H ₆	Cl	205-210
41A	C ₂ H ₅	3-CF ₃	H	CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₃	Cl	176
43A	Cycloprop	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	148-150
44A	CH ₃	4-CH ₃ CO	H	n-C ₃ H ₆	Cl	177-180
46A	CH ₃	4-CN	H	n-C ₃ H ₆	Cl	120-130
47A	CH ₃	4-CH ₃ O	H	n-C ₃ H ₆	Cl	203
50A	C ₂ H ₅	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₃	Cl	144-145
51A	Cyclohex	H	H	CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₃	Cl	220-222
55A	CH ₃	4-CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	Cl	207-208
56A	CH ₃	3,4-di-OCH ₃		n-C ₃ H ₆	Cl	ha, -140
57A	CH ₃	3,4-O-CH ₂ -CH ₂ -O		n-C ₃ H ₆	Cl	215-220
58A	Cyclopent	H	H	n-C ₃ H ₆	Cl	214-215

cyclohex = sykloheksyyli; cycloprop = syklopropyyli; cyclopent = syklopentyyli; ha = puolikiinteä

Seuraavassa taulukossa 3 luetellaan kaavan III mukaisten yhdisteiden tapauksessa lähtöaineena toimivat, kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien avulla valmistetut, kaavan VIII mukaiset uudet 5-alkyyli-1-fenyyli-pyratsolin-3-onit.

Taulukko 3

Aine nro	R ₁	R ₂	R ₃	Sp. °C
101	C ₂ H ₅	H	H	143-144
102	n-C ₃ H ₇	H	H	136-138
103	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H	H	180
104	CH ₃ -CH ₂ -CH CH ₃	H	H	166-167
105	(CH ₃) ₃ C	H	H	144
106	n-C ₆ H ₁₃	H	H	130
107	Cycloprop	H	H	148
108	Cyclohex	H	H	243
109	CH ₃	4-CH ₃ CO	H	216
110	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	H	170-171
111	CH ₃	4-C ₂ H ₅ OCO	H	211
112	CH ₃	3-Br	H	205
113	CH ₃	3-CF ₃	H	165
114	CH ₃	2-F	H	201
115	CH ₃	2-Cl-4-CH ₃		209-210
116	C ₂ H ₅	4-Cl	H	198
117	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	264
118	C ₂ H ₅	3-CF ₃	H	160
119	n-C ₃ H ₇	3,4-di-Cl		183-184
120	CH ₃	4-CN	H	255
121	CH ₃	4-CH ₃ O	H	195-200
122	Cyclopent	H	H	212-213
123	CH ₃	3,4-di-OCH ₃		160-162
124	CH ₃	3,4-O-CH ₂ -CH ₂ -O		242-245

cyclohex = sykloheksyyli; cyclopent = syklopentyyli;
cycloprop = syklopropyyli

Esimerkki I Tabletit

Tässä esimerkissä valmistetaan tabletteja, joiden koostumus tablettia kohden on seuraava:

5-etyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni	15 mg
maissitärkkelys	60 mg
maitosokeri	140 mg
gelatiini (10-prosenttisena liuoksena)	6 mg

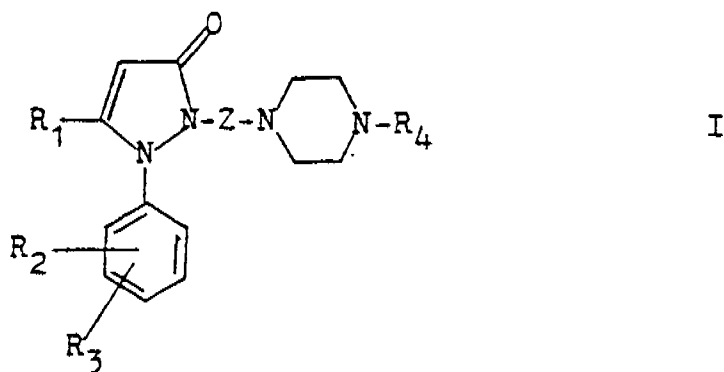
Vaikuttava aine, maissitärkkelys ja maitosokeri sekoitetaan tahnaksi 10-prosenttisen gelatiiniliuoksen kanssa, tämä tahna hienonnetaan ja syntynyt granulaatti siirretään sopivalle pellille ja kuivataan 45 °C lämpötilassa. Kuivattu granulaatti johdetaan jauhinkalaitteen läpi, ja sekoitetaan sekoittimessa seuraaviin apuaineisiin:

talkki	5 mg
magnesiumstearaatti	5 mg
maissitärkkelys	9 mg

ja puristetaan tämän jälkeen 240 mg painoisiksi tableteiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyylipyratso-
lin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on
yleinen kaava I



missä

- R₁ tarkoittaa korkeintaan 6 hiiliatomia käsittävää suoraket-
juista, haaroittunutta tai syklistä alkyyliiryhmää,
R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa,
syanoa, hydroksia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia tai
R₅-CO-ryhmää, missä R₅ tarkoittaa alempaa alkoksia, alem-
paa alkyyliä tai hydroksia, ja
R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa
alkoksia, tai
R₂ ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne
muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia käsittävän alkylee-
nidioksiryhmän,
Z tarkoittaa alkyleeniketjua, jossa on 2...4 hiiliatomia,
R₄ tarkoittaa kaavan a mukaista fenyyliiryhmää tai kaavan b
mukaista pyridyyliiryhmää



missä

R₆ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nit-
roa, syanoa, hydroksia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia
tai R₅-CO-ryhmää, missä substituentilla R₅ on edellä esi-

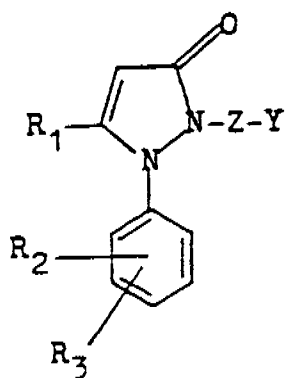
tetty merkitys, ja

R₇ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyylia tai alempaa alkoksia, tai

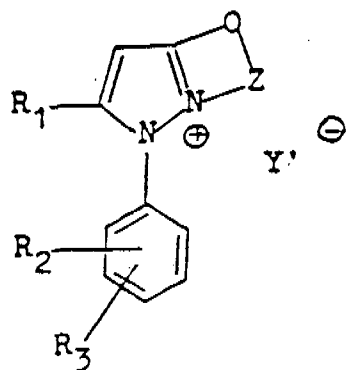
R₆ ja R₇ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä alkyleeniketjun, jossa on 1...2 hiiliatomia,

sekä näiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että

a) yhdisteiden, joilla on kaava II tai III

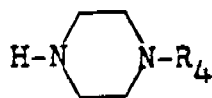


II



III

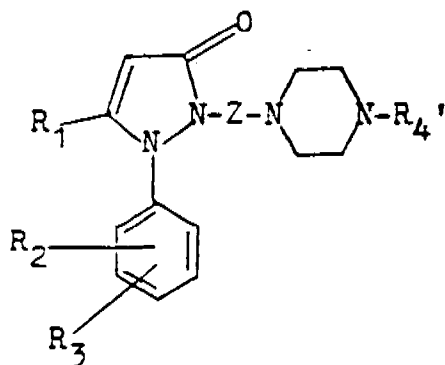
missä substituentteilla R₁, R₂, R₃ ja Z on edellä esitetty merkitys, Y tarkoittaa aminolyyttisesti irroitettavissa olevaa jäännöstä ja Y' tarkoittaa halogeenia, tai näiden yhdisteiden seoksen, annetaan reagoida kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa,



IV

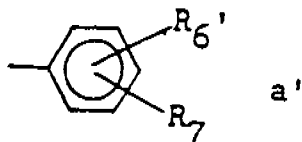
missä kaavassa substituentilla R₄ on edellä esitetty merkitys, tai

b) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava Ia

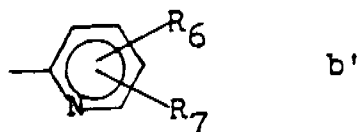


Ia

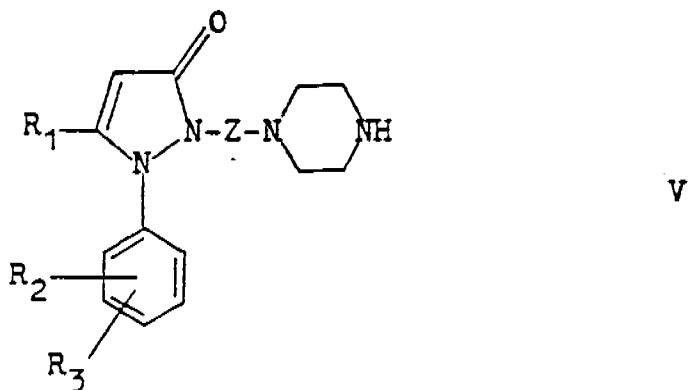
missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, ja R_4' tarkoittaa substituoitua fenyyli-ryhmää a'



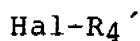
missä substituentilla R_7 on edellä esitetty merkitys, ja R_6' sijaitsee orto- tai para-asemassa ja tarkoittaa tri-fluorimetyyli- tai nitroryhmää, tai tarkoittaa 2-pyridyyli-ryhmää, jolla on kaava b'



missä substituentteilla R_6 ja R_7 on edellä esitetty merkitys, yhdisteiden, joilla on kaava V



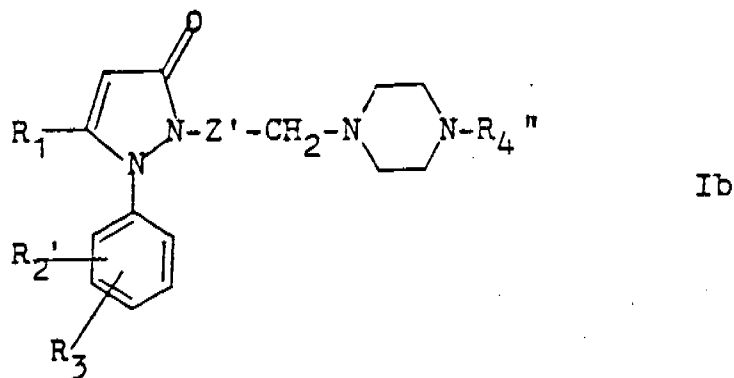
missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja Z on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida kaavan VI



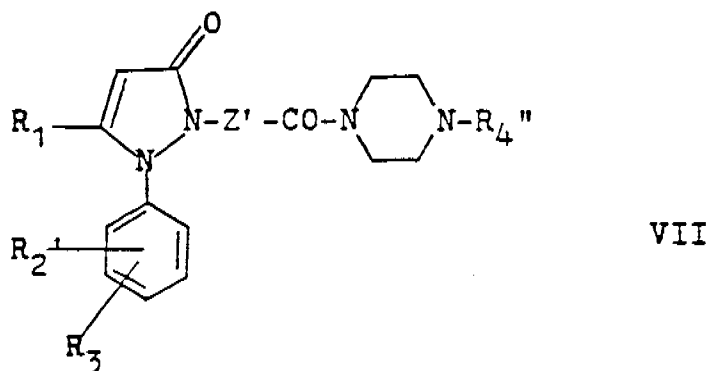
(VI)

mukaisten yhdisteiden kanssa, jossa kaavassa VI R_4' on edellä esitetyn määritelmän mukainen, ja missä Hal tarkoittaa halogeenia, tai

c) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava Ib



missä substituentteilla R_1 ja R_3 on edellä esitetty merkitys, ja missä R_2' ja R_4'' tarkoittavat samoja substituentteja kuin R_2 ja R_4 , lukuunottamatta syanojäännöstä sekä yhden CN- tai CO-ryhmän sisältäviä jäännöksiä, ja Z' tarkoittaa 2 tai 3 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua, kaavan VII mukaiset yhdisteet



missä substituentteilla R_1 , R_2' , R_3 , R_4'' ja Z' on edellä esitetty merkitys, pelkistetään, ja

haluttansa

~~toivottaessa~~ saaduissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä mahdollisesti esiintyvistä metoksisubstituentteista vapautetaan hydroksiryhmä tai mahdollisesti esiintyvistä alkoksikarbonyylisubstituentteista vapautetaan karboksyyli-ryhmä, ja kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muunnetaan mahdollisesti happoadditiosuoloiksi tai happoadditiosuolat muunnetaan kaavan I mukaisiksi vapaiksi yhdisteiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa

R₁ ja Z ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn merkityksen mukaiset,

R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, syanoa, nitroa, hydroksia, alempaa alkyylä, alempaa alkoksia, alempaa alkyylialkylkarbonyyliä tai alempaa alkylialkylkarbonyyliä, ja

R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia, tai

R₂ ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin ja ne muodostavat yhdessä alkyleenidioksiryhmän, jossa on 1...2 hiiliatomia,

R₄ tarkoittaa kaavan a mukaista fenyyli-ryhmää, missä R₆ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkoksia, alempaa alkyylä tai trifluorimetyyliä ja R₇ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyylä tai alempaa alkoksia, tai

R₄ tarkoittaa kaavan b mukaista pyridyyli-ryhmää, missä R₆ tarkoittaa vetyä, alempaa alkyylä tai halogeenia ja R₇ tarkoittaa vetyä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa

R₁ on edellä esitetyn merkityksen mukainen,

Z tarkoittaa alkyleeniketjua, missä on 3...4 hiiliatomia

R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, syanoa, nitroa, alempaa alkoksia, tai alempaa alkyylialkylkarbonyyliä

R₃ tarkoittaa vetyä ja

R₄ tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka on substituoitumaton, tai joka on substituoitunut halogeenilla, tai

R₄ tarkoittaa 2-pyridyyli-ryhmää, joka on substituoitumaton tai joka on substituoitunut alemmalla alkyylillä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa R₁ on edellä esitetyn merkityksen mukainen, R₂ tarkoittaa vetyä, nitroa, klooria, syanoa, metoksia tai asetyyliä ja R₃ tarkoittaa vetyä, Z tarkoittaa propyleeniketjua ja R₄ tarkoittaa 4-metyyli-2-pyridyyli-ryhmää

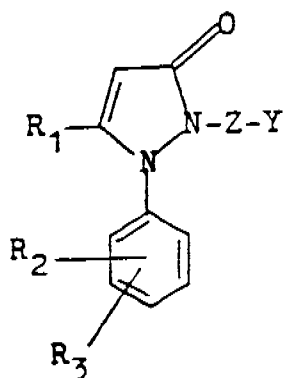
tai 4-fluorifenyyli-ryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-piperatsinoalkyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa substituentteilla R_2 , R_3 , R_4 ja Z on patenttivaatimuksessa 4 esitetty merkitys, ja R_1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on 1...4 hiiliatomia, tai se tarkoittaa syklistä alkyyliä, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia.

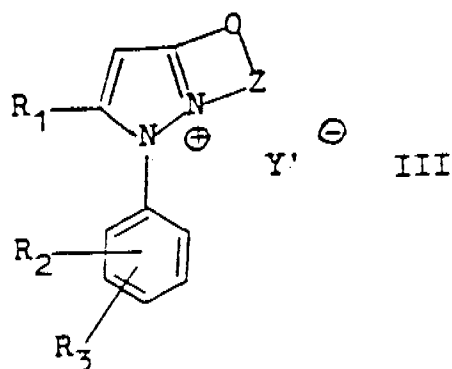
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-metyyli-pyrid-2-yyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa 1-fenyylirengas on substituoitumaton tai substituoitunut 4-asemastaan kloorilla, nitrolla tai metoksilla, ja joiden kaavassa 5-alkyyli-ryhmä tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä 5-alkyyli-1-fenyyli-2-(3-(4-(4-fluorifenyyli)-piperatsin-1-yyli)-propyyli)-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistettujen yhdisteiden kaavassa 1-fenyylirengas on substituoitumaton tai substituoitunut 4-asemastaan nitroryhmällä, ja joiden kaavassa 5-alkyyli-ryhmä tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä.

8. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava II tai yleinen kaava III



II



III

missä

R₁ tarkoittaa suoraketjuista, haaroittunutta tai syklistä alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,

R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, syanoa, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia tai R₅-CO-ryhmää, jossa R₅ tarkoittaa alempaa alkoksia tai alempaa alkyyliä, ja

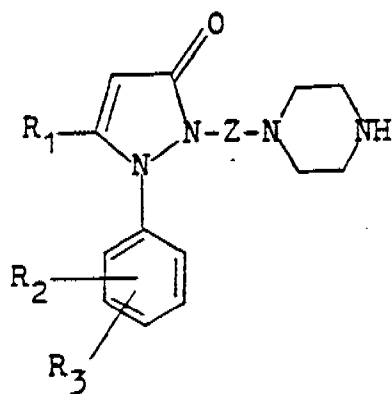
R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia tai

R₂ ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä alkyleenidioksiryhmän, jossa on 1...2 hiiliatomia,

Z tarkoittaa alkyleeniketjua, jossa on 2...4 hiiliatomia, ja

Y tarkoittaa amylolyyttisesti irroitettavissa olevaa jäänöstä ja Y' tarkoittaa halogeenia.

9. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava V



V

missä

R₁ tarkoittaa suoraketjuista, haaroittunutta tai syklistä alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,

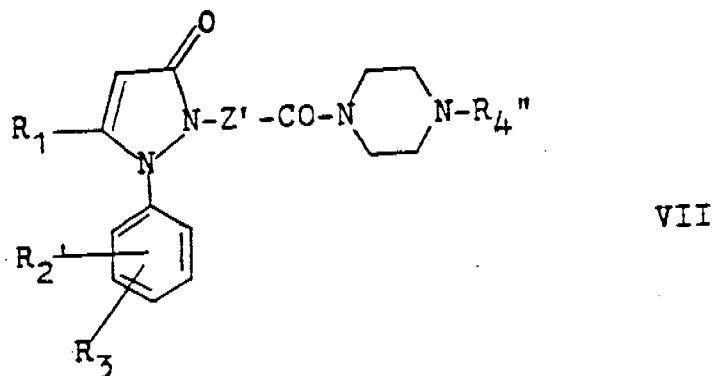
R₂ tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, syanoa, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia tai R₅-CO-ryhmää, jossa R₅ tarkoittaa alempaa alkoksia tai alempaa alkyyliä, ja

R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia tai

R₂ ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä alkyleenidioksiryhmän, jossa on 1...2

hiiliatomia.

10. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava VII



missä

R₁ tarkoittaa suoraketjuista, haaroittunutta tai syklistä alkyyliiryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,

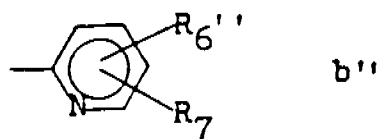
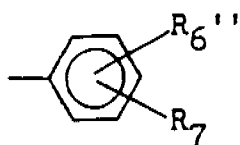
R₂' tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, hydroksia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia, ja

R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia, tai

R₂' ja R₃ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä alkyleenidioksiryhmän, jossa on 1...2 hiiliatomia,

Z' tarkoittaa alkyleeniketjua, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia,

R₄'' tarkoittaa fenyyliiryhmää, jolla on kaava a'', tai pyridyyliiryhmää, jolla on kaava b''



missä R₆'' tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, hydroksia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia, ja

R₇ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia, tai

R₆'' ja R₇ ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, ja ne muodostavat yhdessä alkyleeniketjun, jossa on 1...2 hiiliatomia,

sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI 73673, 73674 (ord 402/12)

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Yakugaku Zasshi 102(1982):8 S. 743-8 (CA:98/1983)-72108)

05-02-91

ØM

Allekirjoitus