



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 162964

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 841109
(22) Inngivelsesdag 21.03.84
(24) Løpedag 21.03.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 27.09.84
(44) Utlegningsdag 04.12.89

(71)(73) Søker/Patenthaver **KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**,
2-5 Kanda Surugadai,
Chiyoda-ku, Tokyo, JP.

(72) Oppfinner **TSUTOMU IRIKURA**, Nerima-ku, Tokyo,
SEIGO SUZUE, Kuki-shi, Saitama-ken,
HIDEO OKUBO, Koga-shi, Ibaragi-ken,
KATSUYA AWANO, Sashima-gun, Ibaragi-ken, JP.

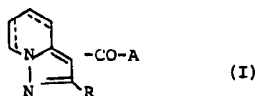
(74) Fullmektig Siv.ing. Lars Brevig,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 26.03.83, JP, nr. 58-51053.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE PYRAZOLOPYRIDINDERIVATER.**

(57) Sammendrag

Nye pyrazolopyridin- og tetrahydropyrazolopyridinderivater med aktivitet på blodplatesammenklebing og med formelen:



hvor R er en laverealkyl eller alkoksygruppe, A er en tetrahydro-3-pyridylgruppe som kan være substituert i N-stillingen med en laverealkylgruppe som kan være usubstituert eller substituert, eventuelt med en hydroksy eller en laverealkoksy-gruppe, eller R¹-NHCO- (hvor R¹ er hydrogen, laverealkyl eller en usubstituert eller substituert fenylgruppe) eller en 3-pyridylgruppe, og farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser.

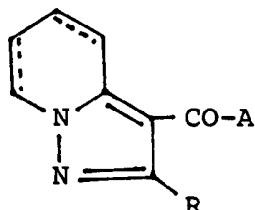
Det er beskrevet fremgangsmåte for fremstilling av disse forbindelsene. Terapeutiske preparater inneholdende forbindelsene kan brukes ved utilstrekkelig blodtilførsel til hjernen og det perifere blodåresystem, og komplikasjoner som oppstår p.g.a. disse forhold.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 4028370, 4097483.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye pyrazolo[1,5-a]pyridin og 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridinderivater, som har hemmende aktivitet på blodplatesammenklebning, og som kan brukes for å behandle utilstrekkelig blodtilførsel til hjernen og ved perifere blodsystem, og de komplikasjoner som følger slike tilstander.

Det er nylig blitt generelt akseptert at blodplater og/eller produkter fra arachidoninsyremetabolismen spiller en viktig rolle ved etiologien ved trombotiske sykdommer og lidelser og arteriosklerose. Det har derfor vært meget ønskelig å kunne frembringe midler som effektivt hindrer sammenklebning av blodplater.

På grunnlag av inngående undersøkelser har man nå uventet funnet at nye derivater av pyrazolo[1,5-a]pyridin og 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin med generell formel I, har en sterk hemmende aktivitet med hensyn til sammenklebning av blodplater. Dette er ikke tidligere kjent.



(I)

hvor R er en C_1 - C_4 alkylgruppe, A er en tetrahydro-3-pyridylgruppe som kan være substituert i N-stillingen med en C_1 - C_4 alkylgruppe, en C_1 - C_4 alkoksykarbonyl- C_1 - C_4 alkylgruppe, eller R^1 -NHCO hvor R^1 er p-klorfenyl eller en 3-pyridylgruppe, og farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsene med formel (I) kan brukes for å hindre eller også behandle f.eks. forskjellige hjerneblødninger, trombose, migrene, lokale anemiske infarkter, myokardial ischemi og infarkt, forskjellige komplikasjoner i blodsystemet som følge av kreft eller sukkersyke, osv.

Farmakologisk akseptable salter av forbindelser med formel (I)

innbefatter uorganiske salter såsom hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, osv., eller organiske salter som acetat, maleat, fumarat, glukonat, suksinat, metansulfonat eller p-toluensulfonat, osv.

5

Forbindelser med formel (I) og deres salter kan brukes både for humanmedisin og i veterinærmedisinen, enten som sådan eller i farmasøytiske prepratater som inneholder et inert fysiologisk akseptabelt fortynningsmiddel. For oral eller parenteral tilførsel vil egnede farmasøytiske preparater innbefatte pressede tabletter, kapsler, væsker, injeksjonsoppløsninger, suppositorier, pulvere, siruper, osv.

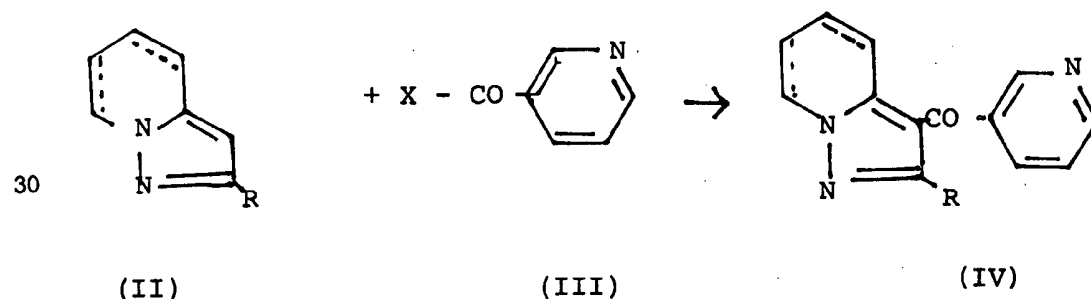
Fig. 1 viser effekten av forbindelsen fra eksempel 2 på en arachidonsyre-indusert sammenklebning av blodplater fra kanin etter at forbindelsen var oralt tilført.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel (I) på følgende måte:

20

1. Pyrazolo[1,5-a]pyridin og 4,5,6,7-tetrahydro[1,5-a]pyridinderivater (IV) med formel (I) hvor A er 3-pyridyl, fremstilles ved at man omsetter en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) eller et salt av denne;

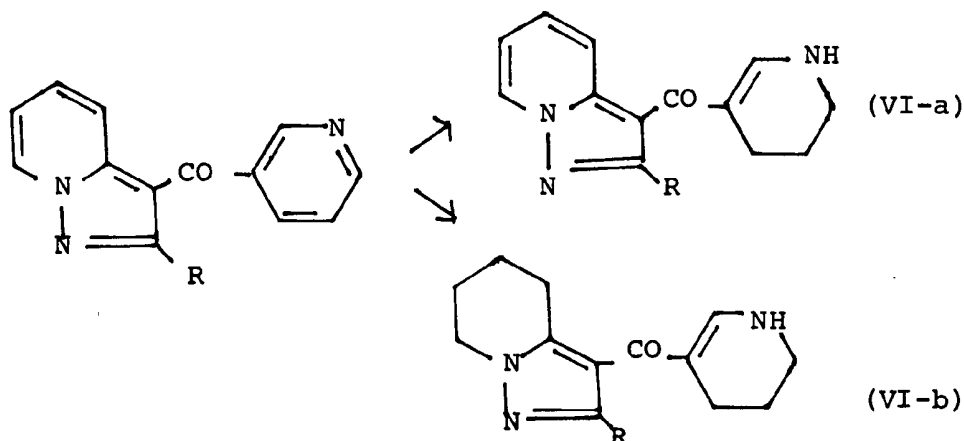
25



35 hvor R er som definert ovenfor, og X betyr en reaktiv avspaltningssgruppe, i et passende oppløsningsmiddel eller i et fravær av et oppløsningsmiddel, ved temperaturer i området fra romtemperatur til nær 200°C. I visse tilfeller vil det være

fordelaktig å tilsette katalysatorer som aluminiumklorid, svovelsyre, fosforsyre, osv. Typisk kan forbindelsen fremstilles ved at man oppvarmer en forbindelse med formel (III) hvor X er klor, og hvor forbindelsen kan fremstilles ved at man omsetter den tilsvarende karboksylsyren og et kloreringsmiddel som tionylklorid med en forbindelse med formel (II) i et passende oppløsningsmiddel såsom nitrobenzen, 1,4,-dioksan, osv. ved temperatur fra 100 til 200°C, fortrinnsvis mellom 140 og 160°C.

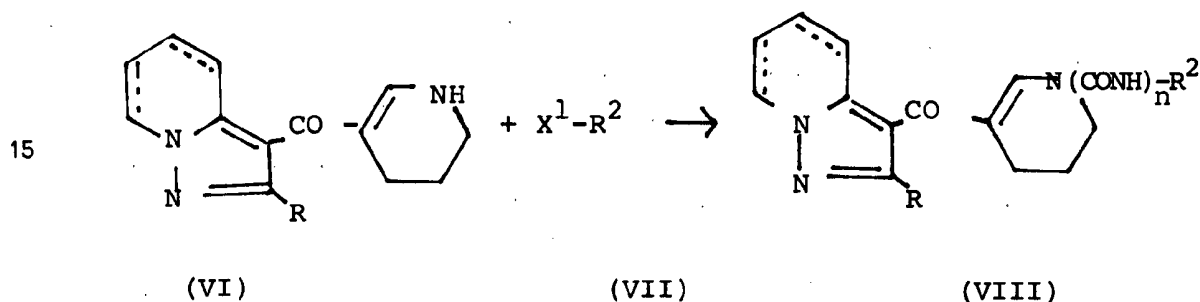
2. Pyrazolo[1,5-a]pyridin og 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridinderivater (VI-b) med generell formel I hvor A er tetrahydro-3-pyridylgruppe, fremstilles ved at man hydrogenerer en forbindelse med formel V i et passende oppløsningsmiddel, f. eks. en alkohol, et hydrogentrykk, f. eks. 10 - 50 kg/cm² i nærvær av en passende katalysator såsom palladium på karbon. Ved en lavere temperatur (f. eks. fra romtemperatur til ca. 60°C) vil man få fremstilt en forbindelse med formel VI-a mens man ved en høyere temperatur (dvs. over ca. 60°C), så får man fremstilt en forbindelse med formel VI-b;



(hvor R er som definert tidligere).

3. Pyrazolo[1,5-a]pyridiner og 4,5,6,7-tetrahydro-[1,5-a]-pyridinderivater (VIII) med generell formel I, [hvor A er en tetrahydro-3-pyridylgruppe som er substituert i N-stillingen med en lavere alkylgruppe (som omfatter eller ikke omfatter en

substituent så som hydroksy eller laverealkoksygruppe), eller $R^1-NHCO-$ fremstilles ved at man omsetter en forbindelse med formel VI med en forbindelse med formel VII på vanlig kjent måte. Typisk vil forbindelse med formel VI bli oppløst i et passende oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, hvorefter man tilsetter natriumhydrid, og det resulterende anion regeres med et alkyleringsmiddel med formel VII, hvorved man får en N-alkylert forbindelse. I tillegg vil en forbindelse med generell formel VII hvor X^1 er en isocyanatgruppe, lett reagere med en forbindelse med formel VI ved at de blandes i metylendiklorid.



20 hvor X^1 er en nukleofil utbytbar gruppe, slik som halogen
eller en sulfonisk syreester eller en isocyanatgruppe, R^2 er
en C_1 - C_4 alkylgruppe, en C_1 - C_4 alkoksy- C_1 - C_4 alkylgruppe eller
p-klorfenylgruppe, og når tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridinderiva-
tene ønskes, hydrogeneres det tilsvarende pyrazol[1,5-a]-
25 pyridinderivat.

Farmasøytisk akseptable salter kan fremstilles ved at man omsetter en fri base av en forbindelse med formel (I) med en passende syre i et passende oppløsningsmiddel på vanlig kjent måte.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Fremstilling av 2-metyl-3-nikotinyll-pyrazolo[1,5-a]pyridiner.

En blanding av 107 g nikotinsyre og 315 ml nitrobenzen ble
 5 dråpvis tilsatt 107 g tionylklorid, hvorefter blandingen ble
 oppvarmet i 1 time ved 160 til 180°C. Etter avkjøling tilsatte
 man 35 g 2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin på en gang og blandingen
 ble holdt på 140 til 160°C i to timer og så helt over i 1 liter
 isvann. Deretter tilsatte man 50 ml kons. saltsyre. Opp-
 10 løsnings ble ekstrahert to ganger med 500 ml benzen. Etter
 nøytralisering med kaliumkarbonat ble det vandige lag ekstra-
 hert med kloroform, ekstraktet tørket over vannfri natrium-
 sulfat og etter fjerning av kloroformen, ble residuet kro-
 matografert over silisiumdioksyd ved at man anvendte en blanding
 15 av CH₂Cl₂-AcOEt (3:2) som elueringsmiddel. Eluatet ble for-
 dampet til tørrhet i vakuum, og residuet ble omkrystallisert
 (EtOH -heksan), utbytte 30 g (46 %), sm.p. 89-90°C.

	C	H	N
Analyse. Beregnet for C ₁₄ H ₁₀ N ₃ O	70,87	4,67	17,71
20 Funnet	70,71	4,58	17,47

Eksempel 2

Fremstilling av 2-metyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinyll)pyra-
 zolo[1,5-a]pyridin.

25 10 g 2-metyl-3-nikotinyll pyrazolo[1,5-a]pyridiner ble opp-
 løst i 150 ml abs. etanol, hvorefter man tilsatte 2 g 10 %
 palladium-på-karbon. Blanding ble hydrogenert i en auto-
 klav ved et hydrogentrykk på 13 atm. med 55 til 58°C i 3 timer.
 Blanding ble filtrert, og filtratet fordampet under redu-
 30 sert trykk for å fjerne oppløsningsmidlet. Residuet ble om-
 krystallisert fra etylacetat, hvorved man fikk tittelforbindelsen
 i et utbytte på 8,5 g, sm.p. 207 til 208°C.

	C	H	N
35 Analyse, beregnet for C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	69,59	6,27	17,42
funnet	69,78	6,27	17,31

162964

Eksempel 3

Fremstilling av 2-metyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazoler/1,5-a7-pyridin.

- 5 Ved å bruke den fremgangsmåte som angitt i eksempel 2, og utføre hydrogeneringen ved 15 atmosfærers trykk og 80° og omkrystallisering fra etylacetat, så fikk man fremstilt tittelforbindelsen i et utbytte på 30g 74 %, sm.p. 135-136°C.

		C	H	N
10	Analyse Beregnet for $C_{14}H_{19}N_3O$	68,54	7,81	17,13
	Funnet	68,35	7,81	16,98

Eksempel 4

- 15 Fremstilling av 2-metyl-3-[1-(p-klorfenylkarbamoyl)-1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl]-pyrazolo[1,5-a7]pyridin.

1 g 2-metyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl)-pyrazolo[1,5-a7]pyridin ble oppløst i 20 ml metylenklorid hvorefter man dråpvis tilsatte 1 g p-klorfenylisocyanat under røring.

- 20 Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer, og etter fjerning av oppløsningsmidlet til vakuum ble residuet omkrystallisert fra etylacetat, noe som ga tittelforbindelsen i et utbytte på 1,2 g (73 %) sm.p. 198-200°C.

		C	H	N
25	Analyse, Beregnet for $C_{21}H_{19}O_2Cl$	63,88	4,85	14,19
	Funnet	63,89	4,84	14,19

Eksempel 5

- 30 Fremstilling av 2-metyl-3-(1-etyl-1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl)pyrazolo[1,5-a7]pyridin.

1 g 2-metyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl)-pyrazolo[1,5-a7]pyridin ble oppløst i 20 ml dimetylformamid hvorefter man under røring tilsatte 0,3 g natriumhydrid (55 %). Blandingen

- 35 ble rørt i romtemperatur i 5 timer, hvorefter man tilsatte 1 g etylklorid og rørte blandingen ved 60°C i 2 timer. Etter fjerning av oppløsningsmiddelet i vakuum ble residuet kromatografert på SiO_2 idet man anvendte CH_2Cl_2 -etylacetat-metanol

162964

(8:1,5:0,5) som elueringsmiddel. Eluatet ble fordampet til tørrhet i vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra benzenheksan, noe som ga tittelforbindelsen i et utbytte på 0,8 g (72 %), sm.p. 104-105°C.

5		C	H	N
	Analyse. Bergnet for $C_{16}H_{19}N_3O$	71,34	7,11	15,60
	Funnet	71,05	7,09	15,42

Eksempel 6

10 Fremstilling av 2-isopropyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin.

Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 2, og omkrystallisert fra etylacetat, noe som ga tittelforbindelsen i et utbytte på 66 %, sm.p. 186-188°C.

15		C	H	N
	Analyse. Beregnet for $C_{16}H_{19}N_3O$	71,34	7,11	15,72
	Funnet	71,33	7,14	15,55

20 Eksempel 7

Fremstilling av 2-isopropyl-3-nikotinoyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin.

Forbindelsen ble fremstilt ved å bruke den fremgangsmåten som er angitt i eksempel 1, og den ble oppnådd som et oljeaktig produkt i et utbytte på 41 %, Masse, m/e 269 (M^+).

25

Eksempel 8

30 Fremstilling av 2-isopropyl-3-(1,4,5,6-tetrahydronikotinoyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin.

Forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 3 og omkrystallisert fra benzenheksan og man fikk tittelforbindelsen i et utbytte på 11 %, sm.p. 123-125°C.

35

162964

	C	H	N
Analyse. Beregnet for $C_{16}H_{23}N_3O$	70,29	8,48	15,37
Funnet	70,03	8,44	15,21

5 Eksempel 9

Fremstilling av 2-metyl-3-nikotinoyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin.

En oppløsning av 110 g 2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin i 600 ml 1,4-dioksan ble tilsatt 150 g nikotinylklorid hydroklorid under røring. Den resulterende oppløsning ble kokt under til-
 10 bakeløp i 2 timer, og etter fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum ble residuet oppløst i 500 ml vann og nøytralisert med kaliumkarbonat. Det vandige laget ble ekstrahert med 500 ml benzen, ekstraktet ble tørket over vannfri natriumsulfat og etter fjerning av oppløsningsmidlet ble residuet omkrystalli-
 15 sert fra etylacetat og heksan, noe som ga 110 g av tittelforbindelsen. Konsentrasjonen av moderluten ga et annet utbytte av krystaller, som veide 10 g, totalt utbytte 120 g (61 %) sm.p. 89-90°C.

	C	H	C
Analyse. Beregnet for $C_{14}H_{10}N_3O$	70,87	4,67	17,71
Funnet	70,91	4,67	17,68

Eksempel 10

25 Fremstilling av 3-[1-(1-etoksykarbonyletyl)-1,4,5,6-tetrahydro-nikotinoyl]-2-metylpyrazolo-[1,5-a]pyridin.

Forbindelsen ble fremstilt ved å bruke fremgangsmåten fra eksempel 5, og produktet ble omkrystallisert fra etylacetat og heksan. Tittelforbindelsen ble fremstilt i et utbytte på
 30 60 %, sm.p. 107-108°C.

	C	H	N
Analyse. Beregnet for $C_{19}H_{23}N_4O_3$	66,84	6,79	12,31
Funnet	66,76	6,89	12,19

35 I følgende eksperimenter viser brukbarheten av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksperiment 1

In vitro studier på blodplatesammenklebning.

De fremstilte forbindelsers evne til in vitro å hindre sammenklebning av blodplater ble studert på et blodplaterikt plasma fra kanin og menneske.

(A) Effekter på kaninblodplatesammenklebning.

Blod ble tatt ut fra lårarterien i en kanin ved hjelp av en sprøyte som inneholdt natriumcitrat (3,8 volum-% et volum i 9 volum blod). Blodet og citratet ble sentrifugert på 800 omdreininger/minutt. Supernatanten ble lagret ved 10°C inntil den skulle brukes som et blodplaterikt plasma (PRP) i det etterfølgende eksperiment. Blodplatesammenklebningen ble bestemt ved hjelp av et aggregometer. (D-P 247 E, Sienco Ltd). Lageroppløsning av prøveforbindelsene ble fremstilt ved at de ble suspendert i konsentrasjon av 10 mg/ml i en 1%-ig gummi-arabikum-oppløsning. Videre fortynning ble utført ved 0,10 % saltoppløsning. PRP ble preinkubert i 3 minutter med prøveforbindelsene, hvorefter man tilsatte arachidonsyre som et sammenklebningsmiddel i en sluttkonsentrasjon på 10^{-4} M.

De antisammenklebende aktiviteter for forbindelsene er vist i tabell 1. IC_{100} -verdiene er de konsentrasjoner hvor man fikk maksimalt (100 %) hemming av en blodplatesammenklebning forårsaket av arachidonsyre.

(B) Effekten på blodplatesammenklebning hos mennesker.

Blodprøver ble tatt ut fra den mediane albuevenen hos friske friville personer (menn i en alder fra 30 til 42 år) ved hjelp av en plastsprøyte. Blodet med citratet (natriumcitrat 1 vol. i 9 vol. blod) ble sentrifugert ved 1000 rpm. Supernatanten (PRP) ble lagret ved 10°C og brukt i løpet av 5 timer. Arachidonsyre ($4 - 8 \times 10^{-4}$ M) og kollagen ($6 - 8 \mu\text{g/ml}$, Sigma, type III) ble brukt som sammenklebningsmidler. Fremgangsmåtene forøvrig var som i eksperiment 1.

Resultatet fra dette eksperiment viser at forbindelser fra eksempel 2 har en meget sterkt hemmende aktivitet, og nesten den samme både overfor blodplatesammenklebing injisert i arachidonsyre og kollagen. IC_{100} -verdiene for denne forbindelsen ligger i området fra 10^{-10} til 3×10^{-8} g/ml. Ca. 300 gangers forskjell i IC_{100} -verdiene anses å skyldes individuelle forskjeller hos prøvepersonene.

En referanseforbindelse, nemlig aspirin, hemmet på den annen side både arachidonsyre og kollageninjisert blodplatesammenklebing bare ved en konsentrasjon på så høy som $6 - 8 \times 10^6$ g/ml og 10^{-4} g/ml, respektivt.

15 Eksperiment 2

Ex vivo-studiet på blodplatesammenklebing

For å fastslå absorberbarheten og styrken på forbindelse med formel (I) ble det utført andre blodplatesammenklebingsprøver hvor man brukte PRP fra kanin som var gitt oralt sammen med prøveforbindelsene.

Kaninen ble tilført oralt enten forbindelsen fra eksempel 2 eller aspirin. En time etter tilførselen av prøveforbindelsen ble blod tatt ut fra lårarterien. Fremgangsmåten for fremstilling av PRP og bestemmelse av blodplatesammenklebingen var som eksperiment 1. Resultatene som er angitt på fig. 1, indikerer at forbindelse fra eksempel 2 har en sterk hemmende aktivitet som er flere ganger høyere enn den man finner for aspirin på arachidonsyre-induserte blodplatesammenklebinger.

Eksperiment 3

Effekt på blodviskositet

35

Hannlige Wistar-rotter som veide fra 300 - 380 g, ble brukt i dette eksperiment. Rottene ble oralt tilført 10 mg/kg kroppsvekt to ganger pr. døgn av forbindelsene fra eksempel 2 i

to døgn. En time etter siste behandling ble rottene bedøvet med pentobarbital 35 mg/kg ip., hvorefter blod ble tatt ut fra vena cava caudalis. EDTA ble tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 2 mM.

5

Viskositeten for både helt blod og plasma ble målt ved hjelp av et roterende viskometer (Contraves LS-30, skjærhastighet 0 til 128,5 sek⁻¹, 27°C), og hematocrit ble bestemt ved en mikrohematocritsentrifugering. (13 000 g i 5 minutter).

10

Som vist i tabell 2, var viskositeten for helt blod ved skjærhastigheter på 0,1285, 0,514, 6,425, 25,7 og 128,5 sek⁻¹ redusert med 50,1, 36,1, 23,5, 19,2 og 12,0%, respektivt, mens man ikke kunne observere noen effekter på plasmaviskositet og hematocrit.

15

Eksperiment 4

Lesjoner i tarmkanalen hos rotter.

20

Hannlige Wistar-rotter som veide 250 og 300 g ble brukt i dette eksperimentet. Magesårdannelse under mett tilstand ble undersøkt på følgende måte: Rottene ble ikke matet før eksperimentet hvor de oralt ble tilført prøveforbindelser. Dyrene hadde fri adgang til diett og vann i 24 timer etter tilførselen av den aktive ingrediens inntil dyrene ble obdusert.

25

Magesekk og tarmkanal ble tatt ut og undersøkt for lesjoner.

30

I en annen undersøkelse ble rottene sultet og ikke gitt vann i 24 timer før tilførselen av prøveforbindelsen. Dyrene ble tilført oralt forbindelse fra eksempel 2 og aspirin hvorefter de hadde fri adgang til vann men ikke noe mat. 24 timer senere ble dyrene avlivet og obdusert. Magesekken og tarmkanalen ble tatt ut og undersøkt forsiktig for eventuelt å kunne påvise skader.

35

Som vist i tabell 3 har forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse en aktivitet m.h.t. dannelsen av magesår som bare er en fjerdedel til en tiendedel av den man finner for aspirin.

162964

Akutt toksisitet (LD_{50}).

Akutt toksisitet for forbindelsen fra eksempel 2 på Wistar-rotter og ICR-mus er vist i tabell 4.

5 Tabell 1

Effekter av forbindelsene på kaninblodplatesammenklebning induisert ved hjelp av arachidonsyre.

10	Eksempel nr.	IC_{100} (g/ml)
	1	6×10^{-6}
	2	3×10^{-8}
	3	2×10^{-7}
15	4	1×10^{-6}
	10	3×10^{-7}
	aspirin	4×10^{-6}

20 Tabell 2

Effekter av forbindelsen fra eksempel 2 på blodviskositet og hematocrit hos rotter

25		Oppløsnings- middel	Eksempel 2
	skjærhastighet (sek^{-1})	hel blodviskositet (mPs)	
	0,1285	$49,6 \pm 6,47$	$24,8 \pm 2,71 *$
	0,514	$26,9 \pm 2,08$	$17,2 \pm 1,31 *$
30	6,425	$9,55 \pm 0,56$	$7,31 \pm 0,36 *$
	25,7	$6,41 \pm 0,25$	$5,18 \pm 0,12 *$
	128,5	$4,18 \pm 0,09$	$3,68 \pm 0,08 *$
		plasmaviskositet (mPs)	
		$1,15 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,01$
35		hematocrit (%)	
		$46,1 \pm 1,15$	$46,0 \pm 0,71$

*: Signifikant avvik fra oppløsningsmidlet,
 $p < 0,05$ (Wilcoxon's rekkefølgesumme-prøve).

Tabell 3

Magesårdannende aktivitet for forbindelsen

	Eksempel 2	Aspirin
Mett tilstand	> 1000	230
Fasting	$300 < UD_{50} < 500$	$25 < UD_{50} < 50$

Enheter for UD_{50} -verdiene: mg/kg kroppsvekt p.o.

UD_{50} betyr den dose som frembringer lesjoner i 50 % av
 dyrene.

Tabell 4

Akutt toksisitet for forbindelsen fra eksempel 2

	mus	rotte
P.O. (mg/kg)	> 1000	> 1000
I.V. (mg/kg)	$125 < LD_{50} < 150$	> 100

Sammenligningsforsøk

Forsøkene ble utført i overensstemmelse med metoden i
 eksperiment 1-A ovenfor.

162964

14

% inhibering av blodplatesammenklebning induisert av
arachidonsyre (100 μ m)

Forbindelse	Konsentrasjon av forbindelse)g/ml)			
	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
5	-----			
Eks. 2	-----			
Ref. Eks. 2				0,0
Ref. Eks. 4			9,3	15,7
10 Ref. Eks. 5		0,0	100	100
Ref. Eks. 8				2,0
Ref. Eks. 10				9,4
Ref. Eks. 12				4,7
Ref. Eks. 13			0,0	73,9
15 Ref. Eks. 14				7,8
Ref. Eks. 15		0,0	100	100
Ref. Eks. 16				3,1

20 De i tabellen angitte referanseeksempler refererer for-
bindelser fra de respektive eksemplene i US patenter
4.028.370 og 4.097.483.

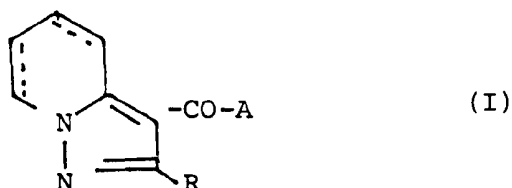
25 Som det fremgår fra de ovenfor angitte data viser forbindelsen
(I) fremstilt i eksempel 2 en aktivitet som er mer enn 100 ganger
større enn den til forbindelsene i US patentene 4.028.370 og
4.097.483.

30

35

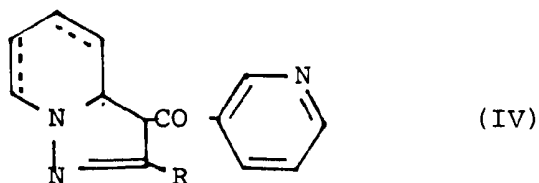
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av
 terapeutisk aktive pyrazolo[1,5-a]pyridinderivater eller
 tetrahydroderivatene med formelen:



hvor R er en C_1 - C_4 alkylgruppe, A er en tetrahydro-
 3-pyridylgruppe som kan være substituert i N-stillingen
 med en C_1 - C_4 alkylgruppe, en C_1 - C_4 alkoksykarbonyl-
 C_1 - C_4 alkylgruppe, eller R^1 -NHCO- hvor R^1 er p-klorfenyl
 eller en 3-pyridylgruppe, og farmasøytisk akseptable salter
 derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

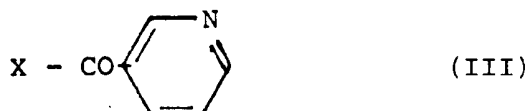
a) for fremstilling av en forbindelse med formelen:



hvor R har den ovenfor angitte betydning, omsetter en for-
 bindelse med formelen:

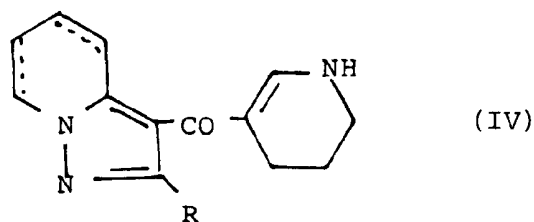


hvor R har den ovenfor angitte betydning, med en forbin-
 delse med formelen:

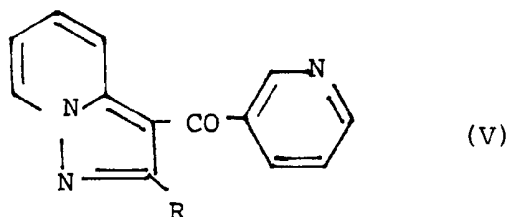


hvor X er en reaktiv avspaltningsgruppe, eller salter
derav, eller

b) for fremstilling av en forbindelse med for-
melen:

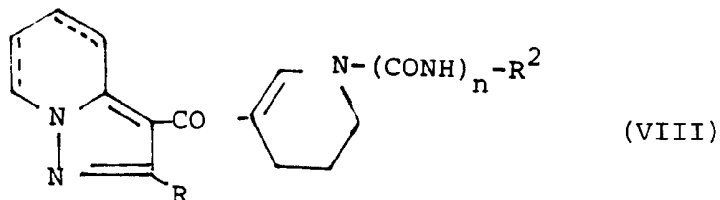


hvor R har den ovenfor angitte betydning, hydrogenerer
en forbindelse med formelen:

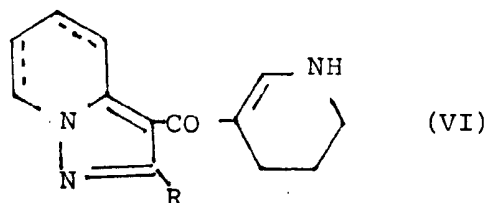


hvor R har den ovenfor angitte betydning, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med
formelen:



hvor R har den ovenfor angitte betydning, og R^2 har
den nedenfor angitte betydning, n er 0 eller 1, omsetter
en forbindelse med formelen:



hvor R har den ovenfor angitte betydning, med en forbindelse med formelen:

5



10

hvor X^1 er en nukleofil utbyttbar gruppe, slik som halogen eller en sulfonisk syreester eller en isocyanatgruppe, R^2 er en C_1 - C_4 alkylgruppe, en C_1 - C_4 alkoksy- C_1 - C_4 alkylgruppe eller p-klorfenylgruppe, og når tetrahydropyrazol[1,5-a]pyridinderivatene ønskes, hydrogeneres det tilsvarende pyrazol[1,5-a]-pyridinderivat, og når salter ønskes, fremstilles saltet på kjent måte fra tilsvarende base.

15

20

25

30

35

FIG.1

