

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810641 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 810641

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D231/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.03.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.03.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 04.09.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

03.03.1980 GB 8007201

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ingold, Kenneth James, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Howard, James Lawrence, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • McDermed, John Dale, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heterosyklisiä yhdisteitä, niitä sisältävät koostumukset, niiden valmistus ja käyttö.

Heterocykliska föreningar, dessa innehållande kompositioner, deras framställning och användning.

Heterosyklisiä yhdisteitä, niitä sisältävät koostumukset, niiden valmistus ja käyttö

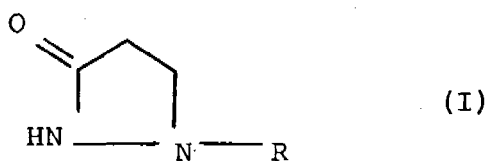
5 Esillä oleva keksintö koskee heterosyklisiä yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia lääkeaineina, tällaisten yhdisteiden valmistusta, niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita ja niiden käyttöä lääkeaineina.

10 On havaittu, että pyratsolidinoneilla, jotka on jäljempänä tarkemmin määritelty kaavan (I) avulla, ja niiden vastaavilla happoadditiosuoloilla on anorektiset ominaisuudet ja että niitä voidaan käyttää nisäkkäiden, mukaanluettuna ihminen, ruokahalun säätämiseen.

15 Pyratsolidinonien anorektiset ominaisuudet ovat ilmenneet niiden kykynä vähentää normaaleissa rotissa tavallisesti ilmenevää painonnousua ja joissakin tapauksissa kykynä vähentää tällaisten rottien kehon painoa. Nykyään käytettävien amfetamiinin ja amfetamiininkaltaisten anorektisten aineiden käytön haittana on niiden stimuloiva vaikutus keskushermostoon, minkä seurauksena on haitallisia sivuvaikutuksia kuten hermostuneisuus ja unettomuus. 20 Lisäksi joidenkin amfetamiininkaltaisten aineiden kuten dexamfetamiinin ja fenmetratsiinin on havaittu aiheuttavan euforiaa ja sen seurauksena tällaisten lääkeaineiden käyttäjien taipumusta riippuvuuteen näistä lääk-
25 aineista.

Esillä olevan keksinnön mukaiset pyratsolidinonit eivät ole rakenteeltaan läheisiä amfetamiinille eikä niillä ole ilmennyt tähän verrattavissa olevaa keskushermostosysteemiä stimuloivaa vaikutusta. Pyratsolidinonien anorektinen teho on myös paljon pysyvämpi eikä niin herkkä 30 sietokyvylle kuin fenfluoramiinin teho.

Kaavassa (I)



5

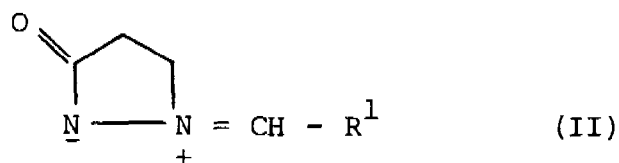
R on suoraketjuinen alkyyli, jossa on 8-14 hiiliatomia, siis n-oktyyli, n-nonyyli, n-dekyyli, n-undekyyli, n-dodekyyli, n-tridekyyli tai n-tetradekyyli.

Esillä olevan keksinnön piiriin kuuluvat kaavan (I) mukaiset emäkset ja niiden happoadditiosuolat, kaikkia näitä tarkoitetaan puhuttaessa kaavan (I) mukaisista yhdisteistä. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet johtuvat niiden emäsosasta ja suolan valinta tapahtuu vain mukavuussyistä. Toisin sanoen annettaessa kaavan (I) mukaista emästä imettävälle anorektiseksi aineeksi, voi olla edullista antaa se farmaseuttisesti sopivana happoadditiosuolana. Tällaisia suoloja ovat suolahapon, jodivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, etikkahapon, p-tolueenisulfonihapon, metaanisulfonihapon, maleiinihapon, maitohapon, sitruunahapon, p-klooribentseenisulfonihapon, isetionihapon, glukuronihapon, pantoteenihapon ja laktobionihapon suolat.

Erityisen tehokkaita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat l-n-nonyyli-pyratsolidin-3-oni, l-n-dekyylipyratsolidin-3-oni ja niiden happoadditiosuolat. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, joita alalta tunnetaan analogisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Eräs valmistustapa on, että pelkistetään vastaava tyydyttymätön kaavan (II) mukainen yhdiste:

30



jossa R¹ on haarautumaton 7-13 hiiliatomia sisältävä alkyyli.

35

Tarkoituksenmukaiset reagenssit ja reaktio-olosuhteet kaavan (II) mukaisen yhdisteen pelkistämiseksi ovat alan ammattimiehelle tunnettuja ja niihin kuuluu katalyyttinen hydraus käyttäen esimerkiksi Raney-nikkeliä tai jalometallikatalyyttiä kuten platinaa tai palladiumia. Halutessa vetyä voidaan käyttää ilmanpainetta korkeammassa paineessa reaktion helpottamiseksi ja on edullista antaa reaktion tapahtua inertissä liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat hiilivedyt kuten heksaani ja tolueni, ja alemmat alkanolit kuten metanoli tai etanoli. Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (II) mukaiset yhdisteet pelkistää käyttäen tavanomaisia pelkistimiä kuten natriumsyaaniboorihydridiä, tai juuri vapautuvaa vetyä, joka voidaan saada esimerkiksi saattamalla rauta, sinkki tai tina reagoimaan hapossa kuten suolahapossa tai etikkahapossa, tai natriumetanolissa.

Kaavan (II) mukaisia välituotteita voidaan valmistaa helposti saattamalla 3-pyratsolidoni tai edullisemmin happoadditiosuola kuten hydrokloridi reagoimaan tarkoituksenmukaisen aldehydin kanssa, jonka kaava on (III):



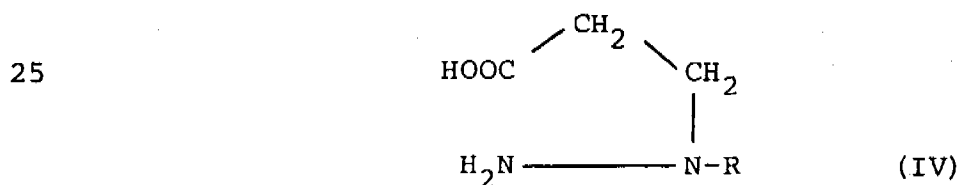
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (II). Vaikkakin aldehydi ja 3-pyratsolidoni voivat reagoida suoraan edistettään reaktiota käyttämällä mukana dehydratointiainetta kuten fosforipentoksidia eetterissä tai atseotrooppisella tislauksella tai molekyyliseuloilla.

Ei ole tarpeen eristää kaavan (II) mukaista yhdistettä ja sopivasti tämä yhdiste valmistetaan in situ ja reaktioseosta käytetään suoraan pelkistyksessä halutun kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisia pyratsolidinoneja voidaan valmistaa myös alkyloimalla pyratsolidonirengas. Toisin sanoen

pyratsolidinoni tai sen happoadditiosuola saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa, joksi voidaan valita kaavan R-OH, jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), mu-
 kaisen alkoholin reaktiivinen esterijohdannainen. Sopiviin
 5 esterijohdannaisiin kuuluvat halogenidit (esim. kloridi, bromidi tai jodidi) ja sulfonaattiesterit kuten p-tolueeni-sulfonaatti-, metaanisulfonaatti-, bentseenisulfonaatti- ja naftaleenisulfonaattiesterit. Reaktio voidaan antaa tapahtua ilman liuotinta mutta edullisesti inertissä liuot-
 10 timessa kuten alkanolissa (esim. metanolissa), aromaattisessa hiilivedyssä (esim. bentseenissä tai tolueenissa), alifaattisessa ketonissa (esim. asetonissa tai metyylietyyliketonissa), dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa.
 15 Vaikka reaktio voi sujua kuumentamattakin, voidaan käyttää kohotettuja lämpötiloja aina reaktioväliaineen palautustislauslämpötilaan saakka ja mahdollisesti korotettua painetta.

Edelleen eräs menetelmä haluttujen kaavan (I) mu-
 20 kaisten yhdisteiden valmistamiseksi on pyratsolidinonirenkaan muodostaminen, esimerkiksi syklisoimalla karboksyylihappo, jonka kaava on (IV):



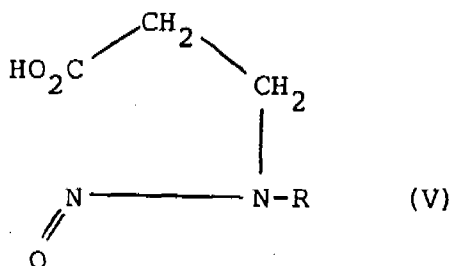
jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), tai sen reaktiivinen johdannainen kuten happohalogenidi, varsinkin
 30 happokloridi tai -bromidi, happoanhydridi, alempi alkyyliesteri tai alempi alkyylitioesteri, joiden alkyylissä on 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli tai etyyli, tai joku muu aktivoitu esteri kuten N-hydroksisukkinamidin esteri
 35 tai aryyliesteri kuten p-nitrofenolin tai tiofenolin esteri.

Sopivat reaktio-olosuhteet ovat samanlaiset kuin analogisissa amidinmuodostusmenetelmissä ja ovat alan ammattimiehelle tunnettuja. Esimerkiksi reaktiota voidaan edistää happamissa tai neutraaleissa olosuhteissa haluttaessa lämmityksellä ja käyttäen mukana inerttiä liuotinta kuten edellä lueteltuja. Reaktiota voidaan edistää käyttämällä liitännäreagenssia kuten disykloheksyylikarbo-di-imidiä.

On tarkoituksenmukaista valita kaavan (IV) mukaisen yhdisteen valmistusreaktio-olosuhteet niin, että se sykli-soituu spontaanisti ilman välillä tapahtuvaa eristämistä. Esimerkiksi kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan saada pelkistämällä yhdiste, jolla on kaava (V).

15

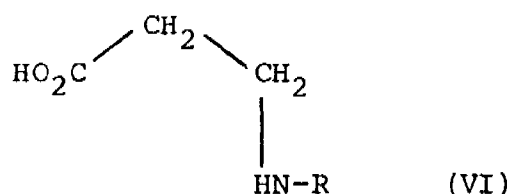
20



jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), tai sen vastaava reaktiivinen johdannainen. Voidaan käyttää mitä tahansa tämän tyyppisiin reaktioihin soveltuva pelkistin-
 25 tä, esimerkiksi niitä, jotka edellä lueteltiin kaavan (II) mukaisen yhdisteen pelkistyksen yhteydessä, tai hapanta stannokloridia sopivassa liuottimessa kuten alkanolissa esim. etanolissa, tai aluminiumamalgamaa, jota voidaan
 30 käyttää alkanoli- tai bentseeni/alkanoliliuottimen läsnäollessa. Reagenssit tulisi tietysti valita niin, että ne sopivat yhteen kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa, esimerkiksi alumiiniamalgama ei ole tarkoituksenmukainen itse hapon pelkistämiseen ja sitä tulisi käyttää vain pel-
 35 kistettäessä vastaavaa reaktiivista johdannaista.

Kaavan (V) mukaisia välituoteyhdisteitä valmistetaan sopivasti saattamalla typpihapoke reagoimaan sekundaarisen amiinin kanssa, jolla on kaava (VI):

5



10 jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (II), tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, reaktiota voidaan edistää jäähdyttämällä, lämpötilassa, joka ei ylitä 5°C:tta.

15 Kaavan (VI) mukaisia sekundaarisia amiineja saadaan helposti saattamalla tarkoituksenmukainen akrylaattiesteri reagoimaan kaavan RNH_2 mukaisen amiinin kanssa.

Kaavan (IV) mukaisia välituotteita voidaan valmistaa myös saattamalla akrylaattisuola tai -esteri reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VII):

20



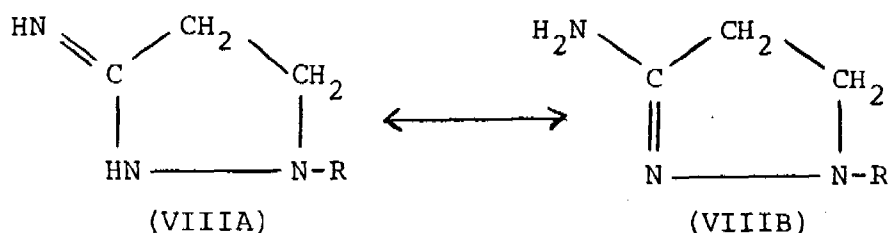
jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I).

Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan alkoholi-
liuoksessa ja lämpötilassa, joka ei ylitä 10°C:tta.

25

Lisäksi kaavan (I) mukaisia 3-pyratsolidinoneja voidaan valmistaa esimerkiksi hydrolysoimalla vastaava 3-iminopyratsolidiini tai tautomeerinen 3-aminopyratsoliini, joilla on kaavat (VIIIA) ja (VIIIB), vastaavasti:

30



35

(VIIIA)

(VIIIB)

joissa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I). Hydrolyysi voidaan saada tapahtumaan kuumentamalla laimean mineraalihapon läsnäollessa tai höyrytislauksella.

5 Kaavan (VIII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia menetelmille, joita edellä kuvattiin kaavan (I) mukaisten pyratsolidinonien valmistusmenetelminä pelkistämällä kaavan (II) mukainen yhdiste tai akrylonitriilin ja kaavan (VII) mukaisen yhdisteen välisellä reaktiolla.

10 Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan eristää emäksenä tai sen vastaavana happoadditiosuolana, ja huomattakoon, että siten saatu emäs voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen tai happoadditiosuola voidaan muuttaa halutuksi emäkseksi tai suolaksi tavanomaisella tekniikalla.

15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää ruokahalun tai kehon painon kontrollointiin nisäkkäillä kuten hiirillä, rotilla, koirilla ja kissoilla ja mikä vielä tärkeämpää, ihmisellä. Niillä on erityistä arvoa kontrolloitaessa ja vähennettäessä pöhöttyneisyyttä ja siten ne ovat
20 käyttökelpoisia ehkäistäessä haitallisia pöhöttyneisyyteen liittyviä seikkoja kuten sydänvaltimosairautta, verenpainetautia ja aikuisiällä alkanutta diabetesta.

Tehokas anorektinen annos kussakin tilanteessa riippuu valitusta yhdisteestä, hoidettavasta, antotavasta ja käsiteltävän tilan vakavuudesta, mutta on yleensä
25 alueella 10-200 mg kehon painokilogrammaa kohti päivässä. Sopiva intravenöösi annos on 10-30 mg/kg ja oraalisti annettava annos on edullisesti 25-125 mg/kg kehon painoa. Päivässä halutun annoksen anto tapahtuu edullisesti kolmena eri annoksena. Sopivia antomuotoja ovat esimerkiksi
30 tabletit, jotka kukin sisältävät 100-500 mg kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Käytettäessä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä lääkinnässä niitä voidaan antaa puhtaana kemikaalina mutta edullisesti niitä käytetään hyväksyttävän kantajan kanssa farmaseuttisena valmisteena. Kantajan täytyy tietysti olla
35

"hyväksyttävä" sikäli, että se sopii valmisteen muiden aineosien kanssa yhteen eikä ole vahingollinen valmisteen käyttäjälle. Kantaja voi olla kiinteä tai nestemäinen tai kiinteiden ja nestemäisten aineiden seos ja se on edullisesti formuloitu yhdessä kaavan (I) mukaisen yhdisteen kanssa annosyksikkövalmisteeiksi, esimerkiksi tabletti, kapseliksi tai liuskaksi oraalia antoa varten tai peräpuikoksi rektaalia antoa varten. Myös muita farmaseuttisesti aktiivisia aineita voi ollamukana esillä olevan keksinnön mukaisissa valmisteissa, ja valmiste voidaan formuloida millä tahansa tunnetulla farmasian tekniikalla, jotka pääasiassa käsittävät sen komponenttien sekoittamisen. Annosyksikkövalmisteet oraaliin, rektaaliin tai parenteraaliin (vid. inf.) antoon sisältävät sopivasti kaavan (I) mukaista yhdistettä määrän, joka on alueella 10 mg - 500 mg.

Oraaliin antoon tarkoitetut yhdisteitä sisältävät hienot jauheet tai rakeet voivat sisältää laimentimia ja dispergointiaineita sekä pinta-aktiivisia aineita ja ne voivat olla lääkeannoksina vedessä tai siirapissa, kapsleissa tai pillereissä kuivina tai vesisuspensioina tai vedettöminä suspensioina, jotka voivat sisältää myös suspendointiaineita, tabletteina, jotka edullisesti on valmistettu aktiivista aineosaa ja laimenninta sisältäviä rakeista puristamalla yhdessä sideaineiden ja voiteluaineiden kanssa, tai suspensiona vedessä tai siirapissa tai öljyssä tai vesi/öljy-emulsiossa, jolloin läsnä voi olla myös maku-, säilöntä-, suspendointi-, sakeutus- ja emulgointiaineita. Rakeet tai tabletit voivat olla päällystettyjä ja tabletit voivat olla uurteisia.

Parenteraaliin antoon tarkoitettuna (ruiskeet lihakseen tai vatsaonteloon) yhdisteet voivat olla yksikköannos- tai moniannossäiliöissä vettä sisältävinä tai vedettöminä ruiskeliuoksina, jotka voivat sisältää hapettumisen estäjiä, puskureita, bakteriostaatteja ja liuen-

neita aineita, jotka tekevät yhdisteet veren kanssa isotoniseksi, tai vesipitoisina tai vedettöminä suspensioina, jotka voivat sisältää myös suspendointi- ja sakeutusaineita, ektemporoituja ruiskeliuoksia ja suspensioita voidaan valmistaa steriileistä jauheista, rakeista tai tableteista, jotka voivat sisältää laimentimia, dispergointiaineita ja pinta-aktiivisia aineita, side- ja voiteluaineita.

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön selventämiseksi mutta niitä ei tulisi käsittää sitä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

1-n-undekyyli-3-pyratsolidonihydrokloridin valmistus

3-pyratsolidonihydrokloridi (12,25 g) neutraloitiin natriummetylaatilla ja saatuun liuokseen, jossa oli 3-pyratsolidoni metanolissa (150 ml) lisättiin undekanaali (25,5 g). Seosta, joka sisälsi 1-n-undekylideeni-3-pyratsolidonibetaiinia, hydrattiin käyttäen vetyä 2 ilmakehän paineessa platinan (50 mg:sta PtO₂) läsnä ollessa sekoittaen 25 minuutin ajan. Katalyytti poistettiin suodattamalla, liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja saatu öljy uutettiin seoksella eetteri/kloroformi (300 ml, 1:1). Liuotin haihdutettiin uutteesta, jolloin jäi jäljelle öljy. Kloorivedyn etanoliliuosta lisättiin öljyyn ja sen jälkeen lisättiin eetteriä, jolloin saostui valkoinen kiinteä aine. Tämä uudelleenkiteytettiin metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1-n-undekyyli-3-pyratsolidonin hydrokloridi, sp. 185-187°C.

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvatun kanssa analogisilla menetelmillä valmistettiin 1-n-oktylideeni-3-pyratsolidonibetaiini, 1-n-nonylideeni-3-pyratsolidonibetaiini, 1-n-dekylideeni-3-pyratsolidonibetaiini, 1-n-tetradekylideeni-3-pyratsolidonibetaiini, jotka hydrattiin ja saatiin vastaavat

1-n-oktyyli-3-pyratsolidonin hydrokloridi, sp.181-183°C,
 1-n-nonyyli-3-pyratsolidonin hydrokloridi, sp.182,5-183,5°C,
 1-n-tetradekyyli-3-pyratsolidonin hydrokloridi, sp. 187-
 188°C ja

- 5 1-(n-dekyyli)-3-pyratsolidonin hydrokloridi, sp. 186-188°C.

Esimerkki 3

1-n-dekyyli-3-pyratsolidonin hydrokloridin valmistus

- 3-pyratsolidonin hydrokloridi (18,38 g) neutraloi-
 tiin natriummetylaatilla (8,10 g) metanolissa (75 ml). Seos-
 10 ta sekoitettiin 5 minuutin ajan, lisättiin dietyylieette-
 riä (175 ml) ja saostunut natriumkloridi poistettiin suo-
 dattamalla. Suodos haihdutettiin noin 20 ml:ksi alennetus-
 sa paineessa lämpötilassa 40°C. Lisättiin metanolia niin
 että seoksen tilavuudeksi tuli 250 ml. Saatua liuosta, jo-
 15 ka sisälsi 1-n-dekylideeni-3-pyratsolidonibetaiinin, hyd-
 rattiin käyttäen vetyä 2-3 ilmakehän paineessa platinan
 (75 mg:sta PtO₂) läsnä ollessa 75 minuutin ajan. Katalyyt-
 ti poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin haih-
 duttamalla alennetussa paineessa. Jäännöksenä saatu öljy
 20 liuotettiin dietyyliee-teriin ja eetteriliuos kuivattiin
 vedettömällä natriumsulfaatilla. Käsittely kuivalla kloo-
 rivety/etanolilla saosti 1-n-dekyyli-3-pyratsolidonin
 hydrokloridin. Sakkaa uutettiin perusteellisesti kiehuval-
 la heksaanilla ja uudelleenkiteytettiin 2-propanoli/di-
 25 etyylieetteristä, jolloin saatiin puhdas 1-n-dekyyli-3-
 pyratsolidonin hydrokloridi, sp. 186-188°C.

Esimerkki 4

Farmaseuttiset valmisteet

- Seuraavissa esimerkeissä sanonta "Aktiivinen aine-
 30 osa" tarkoittaa mitä tahansa kaavan (I) mukaista yhdistettä
 emäksenä; mikäli käytetään happoadditiosuolaa, on annok-
 seen tehtävä vastaava korjaus..

	<u>Tabletti</u>	<u>Määrä tablettia kohti (mg)</u>
	Aktiivinen aineosa	300,0
35	Laktoosi	98,0
	Maissitärkkelys	62,0

Polyvinyyli pyrrolidoni 5,0

Magnesiumstearaatti 2,0

Kapseli Määrä kapselia kohti (mg)

Aktiivinen aineosa 300,0

5 Laktoosi 75,0

Maissitärkkelys 23,0

Steariinihappo 2,0

Ampulli Määrä ampullia kohti

Aktiivinen aineosa 300,0 mg

10 Vesi injektioihin, q.s. 1,0 ml

Peräpuikko Määrä peräpuikkoa kohti

Aktiivinen aineosa 300,0 mg

Teobroma-öljy (kaakaovoi), q.s. 2,0 g

Esimerkki 5

15 Pyratsolidinonien vaikutus rottien kehon painoihin

Esimerkeissä 1 ja 2 kuvatuilla menetelmillä valmistettuja kaavan I mukaisia yhdisteitä annettiin oraalisti rotille annoksina, jotka vastasivat 0,22 mmoolia/kehon painokilogramma. Kun antamisesta oli kulunut kaksi vuorokautta, verrattiin käsiteltyjen rottien painoa vertailueläimiin ja erotus ilmoitettiin prosentteina vertailueläinten painosta.

Yhdiste (I)

R =

Painon poikkeama vertailueläinten painosta, %

25 n-oktyyli - 6,8

n-nonyyli - 12,1

n-dekyyli - 10,1

n-undekyyli - 2,3

Esimerkki 6

30 1-n-dekyyli-pyratsolidiini-3-onin erilaisten annosten vaikutus rottien kehon painoon

Koiraspuolisia Sprague-Dawley-rottia totutettiin laboratorio-olosuhteisiin noin neljän viikon ajan, ennen kuin koe suoritettiin. Rottia pidettiin vuoron perään 12 tuntia valossa ja 12 tuntia pimeässä, ja ne saivat jatkuvasti ruo-

kaa ja vettä. Rotat, jotka painoivat noin 575 g, sijoitettiin häkkeihin, neljä kappaletta kuhunkin, ja kullekin rotalle annettiin päivittäin suun kautta joko pelkkä suolaliuosinjektio tai injektio, joka sisälsi jonkin kolmesta annoksesta l-n-dekyylipyratsolidinonia liuotettuna suolaliuokseen. Uusi suolaliuos valmistettiin joka päivä. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Käsittely	Annos mg/kg p.o.	Käsiteltyjen rottien lukumäärä	Alkuperäinen kehonpainon muutos prosentteina (keskiarvo $\pm$ S.E.M)	
			5 päivä	10 päivä
Suolaliuos (vertailu)	-	8	-1,3 $\pm$ 0,4	+2,4 $\pm$ 1,1
Yhdiste (I) R-n-dekyyli	10	8	-2,7 $\pm$ 0,3	-1,1 $\pm$ 0,4
Yhdiste (I) R-n-dekyyli	15	8	-3,3 $\pm$ 1,0	-9,6 $\pm$ 1,7 *
Yhdiste (I) R-n-dekyyli	20	7	-3,8 $\pm$ 0,6 *	-11,1 $\pm$ 1,8 *

* p.01 Studentin t-testi, verrattuna ryhmään, joka oli saanut pelkästään suolaliuosta

Esimerkki 7

l-n-dekyylipyratsolidiini-3-onin vaikutus rottien kehonpainoon ja ruoan kulutukseen

Koiraspuolisia Sprague-Dawley-rottia totutettiin laboratorio-olosuhteisiin esimerkissä 6 kuvatulla tavalla. Rotat (paino noin 300 g) sijoitettiin yksitellen häkkeihin, jotta ruoan kulutus ja kehon paino pystyttäisiin määrittämään. Eläimille annettiin päivittäin suun kautta joko suolaliuosta tai l-n-dekyylipyratsolidiini-3-onia (25 mg/kg) liuotettuna suolaliuokseen. Vaikutukset kehon painoon ja ruoan kulutukseen ilmenevät taulukoista 2 ja 3. Kehon paino ja ruoan kulutus määritettiin käsittelypäivinä sekä kolmena päivänä käsittelyn loputtua.

Taulukko 2

Alkuperäisen kehonpainon muutos prosentteina (keskiarvo $\pm$ S.E.M)

Käsittely	Käsittelypäivä							Käsittelyn jälkeinen päivä		
	2	3	4	5	6	7	1	2	3	
Suolaliuos (N=6)	+2,7 <u>+0,3</u>	+2,9 <u>+0,6</u>	+4,1 <u>+0,7</u>	+4,9 <u>+0,5</u>	+3,9 <u>+0,2</u>	+5,4 <u>+1,1</u>	+5,2 <u>+1,1</u>	+6,3 <u>+1,1</u>	+6,9 <u>+1,4</u>	
Yhdiste (I) R= <u>n</u> -dekyy- li 25 mg/kg p.o. (N=8)	+0,3* <u>+0,7</u>	-1,8* <u>+0,8</u>	-2,4* <u>+0,7</u>	-4,6* <u>+1,3</u>	-5,0* <u>+1,3</u>	-9,5* <u>+1,8</u>	-13,4* <u>+2,0</u>	-10,4* <u>+1,9</u>	-5,9* <u>+1,6</u>	

* p .01 Studentin t-testi, verrattuna ryhmään, joka oli saanut pelkästään suolaliuosta

Taulukko 3

Prosentuaalinen muutos kulutetun ruoan määrässä (keskiarvo $\pm$ S.E.M)

Käsittely	Käsittelypäivä							Käsittelyn jälkeinen päivä		
	2	3	4	5	6	7	1	2	3	
Suolaliuos (N=6)	+9 +6	+6 +5	+8 +6	+2 +2	+3 +2	-10 +13	+2 +8	-4 +5	+5 +7	
Yhdiste (I) R=ñ-dekyy- li 25 mg/kg p.o. (N=8)	-1 +6	-15* +4	-17* +4	-45* +12	-39* +9	-69* +13	-80* +6	-8 +7	+13 +8	

* p 0,1 Studentin t-testi, verrattuna ryhmään, joka oli saanut pelkästään suolaliuosta

Esimerkki 8

Taulukon 4 mukaisten yhdisteiden LD₅₀-arvot määritettiin tavanomaisin menetelmin, jolloin tutkittava yhdiste annettiin hiirille intraperitoneaalisesti.

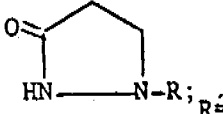
5 Tulokset ilmenevät taulukosta 4.

Taulukko 4

10

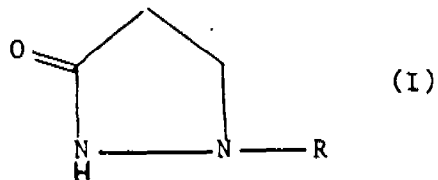
15

20

	LD ₅₀ mg/kg
CH ₃ (CH ₂) ₇ -	250
CH ₃ (CH ₂) ₈ -	210
CH ₃ (CH ₂) ₉ -	500
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ -	350
CH ₃ (CH ₂) ₁₃ -	350

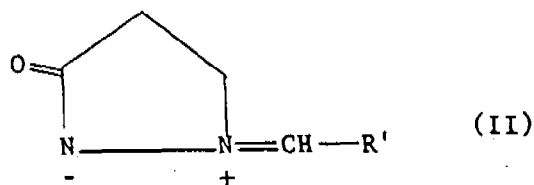
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (I)



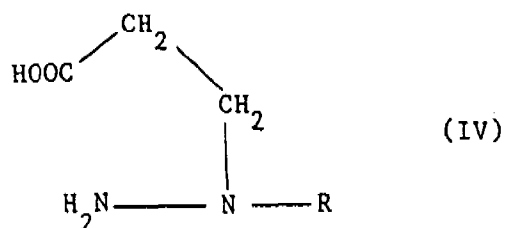
jossa R on haarautumaton 8-14 hiiliatomia sisältävä alkyy-
liryhmä, mukaisen yhdisteen tai sen happoadditiosuolan val-
mistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

10 a) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (II)



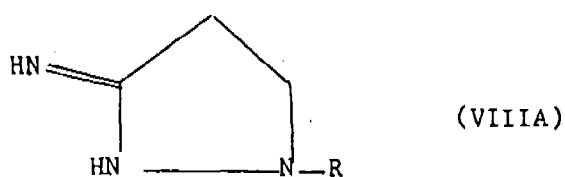
jossa R' on haarautumaton 7-13 hiiliatomia sisältävä alk-
yyliryhmä, tai

20 b) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (IV)



jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I); tai

30 c) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava (VIII A)



jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), tai sen tautomeeri.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisessa
5 yhdisteessä ryhmässä R on 9 tai 10 hiiliatomia.

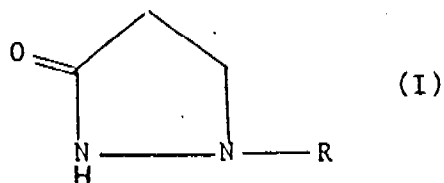
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdis-
te on 1-n-dekyylipyratsolidin-3-oni tai sen happoaddi-
tiosuola.

10 4. Menetelmä farmaseuttisen valmisteiden valmistamiseksi, joka valmiste sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, jolla on kaava (I) tai sen farmaseuttisesti sopivaa happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa, t u n n e t t u
15 siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste (tai sen suola) ja kantaja liitetään yhteen.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että farmaseuttinen valmiste on yksikköannosmuotona.

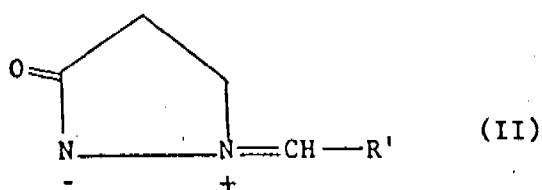
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I)

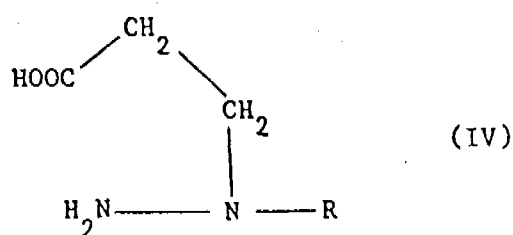


vari R är en rakkedjad alkylgrupp med 8-14 kolatomer; eller
 10 ett syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav
 att förfarandet omfattar

(a) reduktion av en förening med formeln (II)

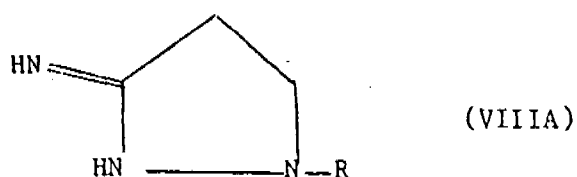


20 vari R' är en rakkedjad alkylgrupp med 7-13 kolatomer; eller
 (b) cyklisering av en förening med formeln (IV)



vari R är som ovan definierats i formeln (I); eller

30 (c) hydrolys av en förening med formeln (VIII A) eller
 en tautomer därav



vari R är som definierats i formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att i föreningen med formeln (I) har R 9 eller
10 kolatomer.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att föreningen med formeln I är 1-n-decylpyra-
zolidin eller ett syradditionssalt därav.

4. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt
preparat av en förening med formeln (I) enligt definitionen i
10 patentkravet 1, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav,
och en farmaceutiskt godtagbar bärare, k ä n n e t e c k n a t
därav, att förfarandet omfattar bringande av föreningen med
formeln (I) (eller ett salt därav), i förening med bäraren.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k-
15 n a t därav, att det farmaceutiska preparatet är i enhets-
dosform.