



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77852
UTLÄGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
1981.08.12

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 215/22, 215/48, 401/06,
405/10

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 820338
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 03.02.82
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag 03.02.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.08.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.01.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 17.02.81
15.04.81, 12.08.81 Japani-Japan(JP)
22437/81, 57732/71, 127145/81 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku,
Tokyo, Japani-Japan(JP)

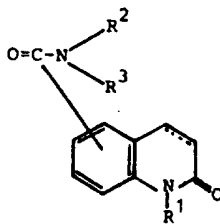
(72) Michiaki Tominaga, Tokushima-shi, Yung-hsiung Yang, Tokushima-shi,
Hidenori Ogawa, Tokushima-shi, Kazuuyuki Nakagawa, Tokushima-shi,
Japani-Japan(JP)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, sydänlääkkeinä käyttökelpoisten substituoitujen
amidi- ja (tyydyttynyt heterosykli)karbonyylikarbostyriilijohdannaisten
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, såsom hjärt-
mediciner användbara substituerade amid- och (mättad heterocykel)-
karbonylkarbostyriilderivat

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien karbostyriilijoh-
dannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I),



(I)

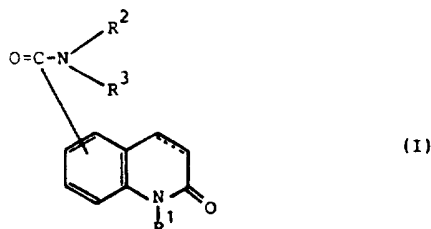
ja niiden suolojen valmistamiseksi,
jossa kaavassa R¹ on vety, alempi alkyyl, alempi alke-
nyyli, alempi alkynyyl tai fenyyl-alempi-alkyyl; R²
ja R³ ovat kumpikin erikseen mahdollisesti substituoitu
alempi alkyyl tai fenyyl-alempi-alkyyl, tai R² ja R³
muodostavat yhdessä viereisen typpiatomin ja mahdollisesti
muun happi- tai typpiatomin kanssa 5- tai 6- jäsenen
tyydyttyneen, mahdollisesti substituoidun heterosyklisen
renkaan, jolloin heterosyklisen renkaan ollessa piperat-
sinyyliryhmä, siinä voi olla 4-aseman substituenttina
alempi alkyyl, fenyyl-alempi-alkyyl, alempi alkenyyl,
alempi alkynyyl, sykloalkyyl, sykloalkyyl-alempi-alkyyl-
li, alempi alkanoyyl, alempi-alkanoyyl-alempi-alkyyl,

alempi alkoksikarbonyyli, alempi-alkoksikarbonyyli-alempi-alkyyli, furooyli, alempi alkylisulfonyyli, substituoitu alempi alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenoksi-alempi-alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli-alempi-alkyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, mahdollisesti substituoitu fenylisulfonyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli-alempi-alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli-alempialkenylikarbonyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-alempi-alkanoyyli; hiili-hiilisidos karbostyriiliringon 3- ja 4-asemien välillä on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos.

Yleisen kaavan (I) esittämät karbostyriilijohdannaiset ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina hoidettaessa erilaisia sydäntauteja.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av nya karbostyriilderivat med den allmänna formeln (I)



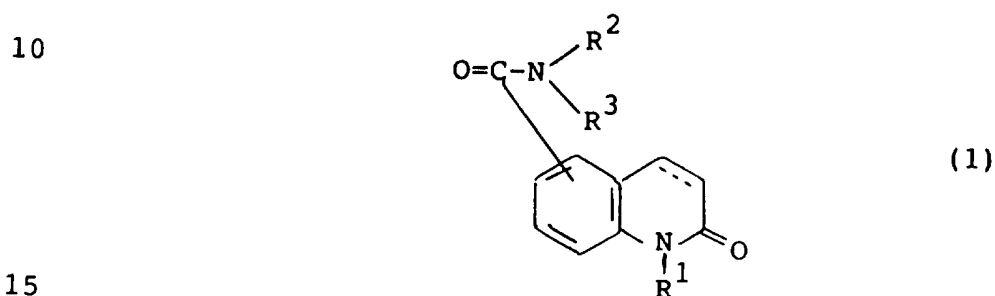
och deras salt,

varvid R^1 i formeln är väte, lägre alkyl, lägre aikenyl, lägre alkynyl eller fenyl-lägre-alkyl; R^2 och R^3 är vardera skilt för sig eventuellt substituerad lägre alkyl eller fenyl-lägre-alkyl, eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med den invidliggande kväveatomen och eventuellt med en annan syre- eller kväveatom, en 5- eller 6-komponentig mättad, eventuellt substituerad heterocyklisk ring, varvid, då den heterocykliska ringen är en piperazinyigrupp, den som substituent i 4-ställning kan bära lägre alkyl, fenyl-lägre-alkyl, lägre alkenyl, lägre alkynyl, cykloalkyl, cykloalkyl-lägre-alkyl, lägre alkanoyl, lägre-alkanoyl-lägre-alkyl, lägre alkoxikarbonyl, lägre-alkoxikarbonyl-lägre-alkyl, furoyl, lägre alkylsulfonyl, substituerad lägre alkyl, eventuellt substituerad fenoxi-lägre-alkyl, eventuellt substituerad fenyl-lägre-alkyl, eventuellt substituerad bensoyl, eventuellt substituerad fenylsulfonyl, eventuellt substituerad bensoyl-lägre-alkyl, eventuellt substituerad fenyl-lägre-alkenylikarbonyl eller eventuellt substituerad fenyl-lägre-alkanoyl; kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyriilstammen är en enkelbindning eller en dubbelbindning.

Karbostyriilderivatet med den allmänna formeln (I) är användbara som kardiotoniska medel vid vården av olika hjärtsjukdomar.

Menetelmä uusien, sydänlääkkeinä käyttökelpoisten substituotujen amidi- ja (tyydyttynyt heterosykli)karbonyyli-karbostyriilijohdannaisten valmistamiseksi

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien, sydänlääkkeinä käyttökelpoisten substituotujen amidi- ja (tyydyttynyt heterosykli)karbonyyli-karbostyriilijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (1)



15 jossa R^1 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, alempi alkenyyliryhmä, alempi alkynyyliryhmä tai fenyylialempi-alkyyliryhmä; R^2 ja R^3 voivat olla samat tai erilaiset ja kumpikin niistä on alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä tai halogeeniatomilla (-atomeilla), tai fenyylialempi-alkyyliryhmä, jonka fenyylirengas voi olla substituoitu alemmalla alkoksiryhmällä tai halogeeniatomilla, tai mainitun fenyylialempi-alkyyliryhmän fenyylirengas voi olla substituoitu alemmalla alkyleeni-

20 dioksyryhmällä, lisäksi R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä viereisen typpiätomin kanssa ja lisäksi yhdessä muun happi- tai typpiätomin kanssa tai ilman tätä 5- tai 6-jäsenen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka on 1-pyrrolidinyyli-, morfolino-, 1-piperatsinyyli- tai 1-piperidyyli-

25 ryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyliryhmällä tai fenyylialempi-alkyyliryhmällä; mainitun heterosyklisen renkaan ollessa piperatsinyyliryhmä voi tämän piperatsinyylirenkaan substituenttina olla

30 alempi alkyyliryhmä tai fenyylialempi-alkyyliryhmä piperatsinyylirenkaan 4-asemassa, lisäksi mainitulla piperatsiini-

35 ryhmällä voi olla substituenttina 4-asemassa alempi alkenyyliryhmä, alempi alkynyyliryhmä, sykloheksyyli-

ryhmä, sykloheksyyli-

alempi alkanoyyli-alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksikarbo-
nyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyliryhmä,
furooyliryhmä, alempi alkyylisulfonyyliryhmä, substituoi-
tu alempi alkyyliryhmä [jossa on yksi substituentti ryhmäs-
5 tä, jonka muodostavat syaaniryhmä, bentsoyylioksiryhmä
(jonka fenyyliarenkaassa voi olla substituentteina 1-3
alempaa alkoksiryhmää), hydroksiryhmä, alempi alkanoyyli-
oksiryhmä, halogeeniatomi ja karbamoyyliryhmä], fenoksi-
alempi-alkyyliiryhmä [jonka fenyyliarenkaassa voi olla 1-3
10 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi,
alempi alkoksiryhmä ja alempi alkyyliryhmä tai mainitun
fenoksi-alempi-alkyyliiryhmän fenyyliarenkaassa voi olla
substituenttina alempi alkyleeni-dioksiryhmä], fenyyli-
alempi-alkyyliiryhmä [jonka fenyyliarenkaassa voi olla 1-3
15 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat alempi alkyyli-
ryhmä, alempi alkoksiryhmä, halogeeniatomi, nitrori-
ahmryhmä, alempi alkanoyyliaminori-
ahmryhmä ja alempi alkyyliri-
ahmryhmä, tai mainitun fenyyli-alempi-alkyyliiryhmän fe-
nyyliarenkaassa voi olla substituenttina alempi alkyleeni-
20 dioksiryhmä], bentsoyyliiryhmä [jonka fenyyliarenkaassa
voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat
alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä, halogeeniatomi,
nitrori-
ahmryhmä ja syaaniryhmä, tai mainitun bentsoyyliiryhmän
fenyyliarenkaassa voi olla substituenttina alempi alkylee-
25 nidioksiryhmä], fenyyli-sulfonyyliryhmä [jonka fenyyliaren-
kaassa voi olla substituenttina alempi alkyyliryhmä],
bentsoyyli-alempi-alkyyliiryhmä [jonka fenyyliarenkaassa
voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat
halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alempi alkyyliryhmä, alem-
30 pi alkoksiryhmä ja alempi alkanoyyliiryhmä], kinnaoyyli-
ryhmä [jonka fenyyliarenkaassa voi olla 1-3 substituenttia
ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi ja alempi al-
koksiryhmä] tai fenyyli-alempi-alkanoyyliiryhmä [jonka fe-
nyyliarenkaassa voi olla alempi alkoksiryhmä]; ja hiili-
35 hiilisiidos karbostyriiliri-
ngon 3- ja 4-asemien välillä on

yksinkertainen sidos tai kaksoissidos, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

5 Uusilla yleisen kaavan (1) mukaisilla karbostyriili-
lijohdannaisilla on sydänlihaksen supistuskkyä suurenta-
va aktiivisuus (positiivinen vaikutus lihassupistukseen),
sepelvaltimon verivirtausta suurentava aktiivisuus ja hy-
potensiivinen aktiivisuus, ja siten ne ovat käyttökelpoi-
10 sia sydänlääkkeinä hoidettaessa erilaisia sydäntauteja,
kuten verentungoksen aiheuttamaa sydämen toiminnan vaja-
vuutta, hiippaläppäsairautta, eteisvärinää ja -läpätystä
ja kohtauksittaista sydämen tiheälyöntisyyttä.

Erityisesti uusilla yleisen kaavan (1) mukaisilla
15 karbostyriiliijohdannaisilla on erinomaiset ominaisuudet
positiivisen lihassupistustehon, sepelvaltimon verivir-
tausta suurentavan tehon ja hypotensiivisen tehon suhteen,
kun taas niillä ei juuri lainkaan ole sydämentykytystä li-
säävää tehoa.

20 Joitakin karbostyriiliijohdannaisia, jotka ovat
käyttökelpoisia farmakologisesti, kuten keuhkoputkenlaa-
jentumalääkkeinä, antihypertensiivisenä lääkkeenä ja kes-
kushermostoa säätelevänä lääkkeenä, tunnetaan ennestään
kirjallisuudesta, esimerkiksi:

25 (a) JP-patenttihakemuksessa Kokai (julkistettu)
n:o 12515/1978 esitetään karbostyriiliijohdannaisia, jois-

sa on kaavan $-\text{COOCH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{R}^2 \end{matrix}$ mukainen sivuketju (jossa R^1

30 ja R^2 voivat muodostaa yhdessä niiden viereisen typpiato-
min kanssa substituoidun tai substituomattoman heterosyk-
lisen renkaan) toisin kuin esillä olevan keksinnön mukai-
sissa, yleisen kaavan (1) mukaisissa karbostyriiliijohdan-

35 naisissa, joissa on kaavan $-\text{CON} \begin{matrix} \diagup \text{R}^2 \\ \diagdown \text{R}^3 \end{matrix}$ mukainen sivuketju

ja siten karbonyyliryhmä -CO- on suoraan liittyneenä kaa-

van $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}^3 \end{array}$ mukaiseen ryhmään sen sijaan, että se olisi

5 liittynyt kaavan $\text{-CH}_2\text{-}$ mukaisen metyleeniryhmän välityk-
sellä. Tässä julkaisussa (a) esitetyt karbostyriilijohdan-
naiset ovat käyttökelpoisia välituoteyhdisteinä valmistet-
taessa farmaseuttisia kemikaaleja, kuten telangietaktisia

10 aineita, hypotensiivisiä aineita ja niiden kaltaisia.
Tässä yhteydessä uskotaan, että yhdisteillä, joiden sivu-
ketjun kemiallinen rakennekaava on erilainen kuin esillä
olevan keksinnön mukaisten, yleisen kaavan (1) esittämien
karbostyriinijohdannaisten sivuketjun kaava, on erilainen
farmakologinen aktiivisuus kuin viimeksi mainituilla.

15 (b) JP-patenttihakemuksessa Kokai (julkistettu)
n:o 118771/1976 esitetään karbostyriilijohdannaisia, jois-

sa on kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{CH-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array}$ mukainen sivuketju, siten samoin

20 kuin edellä mainitun julkaisun (a) mukaisessa sivuketjussa

karbonyyliryhmä -CO- on liittynyt kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}^3 \end{array}$ mukaiseen

ryhmään kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{CH-} \end{array}$ mukaisen ryhmän välityksellä. Myös
25 tässä julkaisussa (b) esitettyjen karbostyriilijohdannaisten
farmakologinen vaikutus on erilainen kuin esillä ole-
van keksinnön mukaisten, yleisen kaavan (1) mukaisten kar-
bostyriilijohdannaisten vaikutus. Tämän julkaisun (b) mu-
kaiset karbostyriilijohdannaisten ovat käyttökelpoisia vä-
30 lituoteyhdisteinä valmistettaessa farmaseuttisia kemikaa-
leja, kuten telangietaktisia aineita ja niiden kaltaisia.

(c) Japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai (julkistettu) n:o 16478/1979 esitetään karbostyriilijohdan-

naisia, joissa karbonyyliryhmä -CO- ja kaavan $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ mukainen

5

ryhmä ovat liittyneet toisiinsa kaavan -CH- mukaisen ryhmän välityksellä ja myös niiden farmakologiset vaikutukset ovat erilaiset kuin esillä olevan keksinnön mukaisten, yleisen kaavan (1) esittämien karbostyriilijohdannaisien vaikutus.

10

Tässä julkaisussa (c) kuvatut karbostyriilijohdannaiset ovat käyttökelpoisia keuhkoputkenlaajentumalääkkeinä, antihistamiineina ja antihypertensiivisinä aineina.

(d) Belgialaisessa patentissa n:o 887800 ja

15

(e) Brittiläisessä patenttihakemuksessa (julkistettu) n:o 2071-094 esitetään karbostyriilijohdannaisia, joissa on sivuketju, joissa on karbonyyliryhmä -CO- ja

kaavan $\text{-N} \begin{matrix} \square \\ \square \end{matrix} \text{Z}$ mukainen ryhmä on liittynyt toisiinsa alemman alkyyliryhmän välityksellä. Näissä julkaisuissa kuvatuilla karbostyriilijohdannaisilla on erilaiset farmakologiset vaikutukset kuin esillä olevan keksinnön mukaisilla, yleisen kaavan (1) mukaisilla karbostyriilijohdannaisilla. Näissä julkaisuissa kuvatut karbostyriilijohdannaiset ovat käyttökelpoisia keskushermostoa säätelevinä aineina ja antihistamiineina.

20

(f) Japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai (julkistettu) n:o 16470/1981 kuvataan karbostyriilijohdannaisia, joissa on kaavan $\text{-O-D-SO}_m\text{-R}^2$ mukainen sivuketju, joka on

olennaisesti erilainen kuin kaavan $\text{-CON} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ mukainen sivu-

30

ketju, joka sisältyy esillä olevan keksinnön mukaisiin yleisen kaavan (1) esittämiin karbostyriilijohdannaisiin.

Tässä julkaisussa (f) kuvatuilla karbostyriilijohdannaisilla on todella positiivinen vaikutus lihassupistukseen (sydänlihaksen supistuvuutta lisäävä teho) ja tukoksia

35

estävä teho, siten yksi sen farmakologisista vaikutuksista (sydänlihaksen supistuvuutta lisäävä teho) on samanlainen kuin mitä esillä olevan keksinnön mukaisilla, yleisen kaavan (1) mukaisilla karbostyriilijohdannaisilla on osoitettu
 5 olevan, mutta edellisten karbostyriilijohdannaisten sivuketjun tyyppi on erilainen kuin mitä on jälkimmäisissä karbostyriilijohdannaisissa.

Seuraavaksi annetaan konkreettisia esimerkkejä yleisessä kaavassa (1) olevien symbolien R^1 , R^2 ja R^3 merkityksissä määritellyistä ryhmistä seuraavasti:
 10

Ilmaisu "alempi alkyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja esimerkkejä näistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, tert.-butyyli-, pentyyli- ja
 15 heksyyli- ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkenyyli- ja alkyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkenyyli- ja alkyyliryhmää, jossa on 2-6 hiiliatomia ja esimerkkejä näistä ovat vinyyli-, allyyli-, 2-butenyyli-, 3-butenyyli-, 1-metyyliallyyli-, 2-pentenyyli- ja 2-heksenyyli- ja niiden kaltaiset.
 20

Ilmaisu "alempi alkyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 2 - 6 hiiliatomia ja esimerkkejä näistä ovat etyyli-, 2-propyyli-, 2-butenyyli-, 1-metyyli-2-propyyli-, 2-pentenyyli- ja 2-heksenyyli- ja niiden kaltaiset.
 25

Ilmaisu "fenyylialkyyliryhmä" tarkoittaa fenyyli- ja alkyyliryhmää, jossa alkyyliryhmä on haarautumaton tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat bentsyyli-, 2-fenyylietyyli-,
 30 1-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyyli-, 1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli-, 5-fenyylipentyyli-, 6-fenyyliheksyyli- ja 2-metyyli-3-fenyylipropyyli- ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "sykloalkyylialkyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, johon on liittynyt 3 - 8 hiiliatomia
 35

sisältävä sykloalkyyyliryhmä, ja esimerkkejä näistä ovat syklopropyyylimetyyli-, 4-sykloheksyylibutyli-, 2-syklopentyylietyyli-, sykloheksyyylimetyyli-, 2-syklopentyylipropyli-, 3-sykloheksyylipropyli-, syklopentyylimetyyli-,
 5 2-sykloheksyylietyyli-, 2-sykloheksyylipropyli-, 2-sykloheptyylietyyli-, 3-syklobutyylipropyli-, 1,1-dimetyyli-2-sykloheksyylietyyli-, 1-metyyli-2-syklopentyylietyyli-
 2-syklo-oktyylietyyli-, 5-sykloheksyylipentyyli- ja 6-sykloheksyyliheksyyyliryhmät ja niiden kaltaiset.

10 Ilmaisu "alempi alkanoyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkanoyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia alkyyliosassa ja esimerkkejä näistä ovat formyli-, asetyyli-, propionyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, pentanoyyli-, tert.-butyylikarbonyyli- ja heksanoyyliryhmät
 15 ja näiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkoksikarbonyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkoksiryhmää, jonka alkoksiryhmässä on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, propoksikarbonyyli-,
 20 isopropoksikarbonyyli-, butoksikarbonyyli-, tert.-butoksikarbonyyli-, pentyylioksikarbonyyli- ja heksyylioksikarbonyyliryhmät ja näiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkyylisulfonyyliryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta alkyylisulfonyyliryhmää,
 25 jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat metaanisulfonyyli-, etaanisulfonyyli-, propaanisulfonyyli-, isopropaanisulfonyyli-, butaanisulfonyyli-, tert.-butaanisulfonyyli- ja pentaanisulfonyyli- ja heksaanisulfonyyli-
 ryhmät ja näiden kaltaiset.

30 Ilmaisu "fenoksi-alempi alkyyyliryhmä" [jonka fenyyli-ryhmä voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi, alempi alkoksiryhmä ja alempi alkyyyliryhmä, tai mainitun fenoksi-alempi alkyyyliryhmän fenyyli-ryhmä voi olla substituenttina alempi alkyleeni-
 35 dioksidiryhmä] tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta,

(2,3-metyleenidioksifenoksi)metyyli-, 1-(3,4-metyleenidioksifenoksi)etyyli-, 3-(3,4-metyleenidioksifenoksi)propyyli-, 6-(3,4-metyleenidioksifenoksi)heksyyli-, (3,4,5-trimetyyllifenoksi)metyyli-, (3,4,5-trimetoksifenoksi)metyyli- ja 2-(3,4,5-trimetoksifenoksi)etyyliryhmät ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "substituoitu alempi alkyyliryhmä (jossa on yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat syaaniryhmä, bentsoyyliryhmä (jonka fenyylirenkassa voi olla substituentteina 1 - 3 alempaa alkoksiryhmää), hydroksiryhmä, alempi alkanoyylioksiryhmä, halogeeniatomi ja karbamoyyliryhmä)" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, johon on liittynyt yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat syaaniryhmä, bentsoyyliryhmä (jossa voi olla 1 - 3 haarautumatonta tai haarautunutta alkoksiryhmää liittyneenä fenyylirenkaseen), hydroksiryhmä, haarautumaton tai haarautunut alkanoyylioksiryhmä, jonka alkyylisosassa on 1 - 6 hiiliatomia, halogeeniatomi ja karbamoyyliryhmä, ja esimerkkejä ovat syaanimetyyli-, karbamoyylimetyyli-, 2-syaanietyyli-, 2-karbamoylietyyli-, 2-syaanipropyyli-, 3-syaanipropyyli-, 2-karbamoylipropyyli-, 3-karbamoylipropyyli-, 1-metyyli-2-syaanietyyli-, 1-metyyli-2-karbamoylietyyli-, 2-syaanibutyyli-, 3-syaanibutyyli-, 4-syaanibutyyli-, 2-karbamoylibutyyli-, 3-karbamoylibutyyli-, 4-karbamoylibutyyli-, 1,1-dimetyyli-2-syaanibutyyli-, 1,1-dimetyyli-2-karbamoylibutyyli-, 2-syaanipentyyli-, 3-syaanipentyyli-, 2-karbamoylipentyyli-, 3-karbamoylipentyyli-, 4-syaaniheksyyli-, 4-karbamoyliheksyyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 2-hydroksipropyyli-, 2-hydroksibutyyli-, 3-hydroksipropyyli-, 4-hydroksibutyyli-, 3-hydroksibutyyli-, 5-hydroksipentyyli-, 6-hydroksiheksyyli-, asetyylioksimetyyli-, 2-asetyylioksietyyli-, 2-asetyylioksipropyyli-, 3-asetyylioksipropyyli-, 4-asetyylioksibutyyli-, 3-asetyylioksibutyyli-, 5-asetyylioksipentyyli-, 6-asetyylioksiheksyyli-, 2-propionyylioksietyyli-, 3-formyy-

lioksi-propyyli-, 2-butyryylioksi-propyyli-, 4-isobutyryylioksi-
 sibutyli-, 2-pentaoyylioksietyyli-, tert.-butyylikarbo-
 nylioksi-metyyli-, 2-heksanoyylioksietyyli-, bentsooylioksi-
 metyyli-, 2-bentsooyylioksietyyli-, 3-bentsooyylioksi-propyyli-,
 5 6-bentsooyylioksiheksyyli-, 4-bentsooyylioksi-butyli-, 2-
 metoksi-bentsooyylioksi-metyyli-, 3-metoksi-bentsooyylioksi-metyy-
 li-, 2-(4-metoksi-bentsooyylioksi)etyyli-, 2-etoksi-bentsooyyli-
 oksimetyyli-, 1-(3-etoksi-bentsooyylioksi)etyyli-, 3-(4-etoksi-
 bentsooyylioksi)propyyli-, 6-(4-isopropoksi-bentsooyylioksi)hek-
 10 ksyli-, 4-(4-heksyylioksi-bentsooyylioksi)butyyli-, 1,1-di-
 metyyli-2-(3,4-dimetyyli-bentsooyylioksi)etyyli-, 5-bentsooy-
 lioksi-pentyli-, 5-(3,4-dietoksi-bentsooyylioksi)pentyli-,
 6-(3,4,5-trimetoksi-bentsooyylioksi)heksyyli-, 2-metyyli-3-
 (2,5-dimetoksi-bentsooyylioksi)propyyli-, 2-(3,4-dimetoksi-
 15 bentsooyylioksi)etyyli-, 3-(3,4,5-trimetoksi-bentsooyylioksi)-
 propyyli-, kloorimetyyli-, bromimetyyli-, jodimetyyli-,
 fluorimetyyli-, 2-kloorietyyli-, 2-bromietyyli-, 2-kloori-
 propyyli-, 3-kloori-propyyli-, 2-fluori-propyyli-, 3-jodi-pro-
 pyyli-, 1-metyyli-2-kloorietyyli-, 2-bromi-butyli-, 3-bromi-
 20 butyyli-, 4-bromi-butyli-, 3-kloori-butyli-, 2-jodi-butyli-,
 4-fluori-butyli-, 1,1-dimetyyli-2-kloori-butyli-, 2-kloori-
 pentyyli-, 3-kloori-pentyyli-, 4-bromi-heksyyli-, 6-kloori-
 heksyyli- ja 5-bromi-pentyyli-ryhmät ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "fenyyli-alempi alkyyli-ryhmä (jonka fenyy-
 25 lirenkaassa voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka
 muodostavat alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkoksiryhmä, halo-
 geeniatomi, nitro-ryhmä, amino-ryhmä, alempi alkanoyyli-amino-
 ryhmä ja alempi alkyyli-ryhmä, tai mainitun fenyyli-alempi
 alkyyli-ryhmän fenyyli-lirenkaassa voi olla substituenttina
 30 alempi alkyleeni-dioksi-ryhmä)" tarkoittaa haarautumatonta
 tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliatomiä sisältävää alkyyli-ryh-
 mää, johon on liittynyt yksi tai kaksi fenyyli-ryhmää, mai-
 nituissa fenyyli-ryhmissä voi vastaavasti olla 1 - 3 substi-
 tuenttia ryhmästä, jonka muodostavat haarautumaton tai
 35 haarautunut, 1 - 6 hiiliatomiä sisältävä alkyyli-ryhmä,

haarautumaton tai haarautunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä
 alkoksiryhmä, halogeeniatomi, nitroryhmä, aminoryhmä,
 haarautumaton tai haarautunut alkanoyyliaminoryhmä, jonka
 alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia, ja haarautumaton tai
 5 haarautunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyliitioryhmä,
 tai mainitun fenyyli-alempi alkyyliiryhmän fenyyliirenkassa
 voi olla substituentteina 1 - 4 hiiliatomia sisältävä
 alkyleenidioksiryhmä, ja esimerkkejä näistä ovat bentsyyli-,
 2-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 6-fenyyliheksyyli-,
 10 4-fenyylibutyli-, difenyylietyyli-, 1,2-difenyylietyyli-,
 2-metoksibentsyyli-, 3-metoksibentsyyli-, 2-(4-metoksifenyyli)
 etyyli-, 2-etoksibentsyyli-, 1-(3-etoksifenyyli)etyyli-,
 3-(4-etoksifenyyli)propyyli-, 6-(4-isopropoksifenyyli)hek-
 syyli-, 4-(4-heksyylioksifenyyli)butyyli-, 1,1-dimetyyli-
 15 2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli-, 5-fenyyli-pentyyli-, 5-(3,4-
 dietoksifenyyli)pentyyli-, 6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)heksyyli-,
 2-metyyli-3-(2,5-dimetoksifenyyli)propyyli-, 2-nitro-
 bentsyyli-, 3-nitrobentsyyli-, 1-(3-nitrofenyyli)etyyli-,
 6-(4-nitrofenyyli)heksyyli-, 2-klooribentsyyli-, 3-bromibent-
 20 syyli-, 4-jodibentsyyli-, 2-(4-fluorifenyyli)etyyli-, 1-(3-
 kloorifenyyli)etyyli-, 6-(4-bromifenyyli)heksyyli-, 5-(3,4-
 dikloorifenyyli)pentyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(2,5-dibromifenyyli)
 propyyli-, 2-metyylibentsyyli-, 3-metyylibentsyyli-,
 2-(4-metyylifenyyli)etyyli-, 2-etyylibentsyyli-, 1-(3-etyyli-
 25 fenyyli)etyyli-, 3-(4-etyylifenyyli)propyyli-, 6-(4-isopro-
 pylifenyyli)heksyyli-, 4-(4-heksyyli-fenyyli)butyyli-, 1,1-
 dimetyyli-2-(3,4-dimetyylifenyyli)etyyli-, 5-(3,4-dietyyli-
 fenyyli)pentyyli-, 6-(3,5-dimetyylifenyyli)heksyyli-, 2-
 metyyli-3-(2,5-dimetyylifenyyli)propyyli-, 2-aminobentsyyli-,
 30 3-aminobentsyyli-, 1-(3-aminofenyyli)etyyli-, 6-(4-aminofe-
 nyyli)heksyyli-, 2-asetyyliaminobentsyyli-, 3-formyyliamino-
 bentsyyli-, 1-(3-propionyyliamonofenyyli)etyyli-, 6-(4-n-bu-
 tyryyliaminofenyyli)heksyyli-, 2-(5-pentanoyyliamonofenyyli)-
 etyyli-, 4-(6-heksanoyyliamonofenyyli)butyyli-, 2-metyyli-
 35 tiobentsyyli-, 3-metyylitiobentsyyli-, 2-(4-metyylitiofenyyli)
 etyyli-, 2-etyyli-tiobentsyyli-, 1-(3-etyylitiofenyyli)-
 etyyli-, 3-(4-etyylitiofenyyli)propyyli-, 6-(4-isopropyyli-

tiofenyyli)heksyyli-, 4-(4-heksyylitiofenyyli)butyyli-,
 1,1-dimetyyli-2-(3,4,-dimetyylitiofenyyli)etyyli-, 5-(3,4-
 dietyylitiofenyyli)pentyyli-, 6-(3,5-dimetyylitiofenyyli)-
 heksyyli-, 2-metyyli-3-(2,5-dimetyylitiofenyyli)propyyli-,
 5 3-metyyli-4-klooribentsyyli-, 2-kloori-6-metyyllibentsyyli-,
 2-metoksi-3-klooribentsyyli-, fenyyli(4-kloorifenyyli)metyy-
 li-, di(4-metyyllifenyyli)metyyli-, fenyyli(3-metoksifenyy-
 li)metyyli-, 3,4,5-trimetoksibentsyyli-, 2-(3,4,5-trimetok-
 sifenyyli)etyyli-, 3,4,5-trimetyyllibentsyyli-, 3,4-etyleen-
 10 dioksibentsyyli-, 2,3-metyleenidioksibentsyyli-, 1-(3,4-
 metyleenidioksifenyyli)etyyli-, 3-(3,4-metyleenidioksifenyy-
 li)propyyli-, 6-(3,4-metyleenidioksifenyyli)heksyyli-,
 3,4,5-triklooribentsyyli-, 3,4-metyleenidioksibentsyyli-,
 2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyli-, 2-(3,4-etyleen-
 15 dioksifenyyli)etyyli-, 2-(2,3-metyleenidioksifenyyli)etyyli-,
 2-(3,4-trimetyleenidioksifenyyli)etyyli- ja 4-(3,4-metylee-
 nidioksifenyyli)butyyli-ryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "bentsoyyliryhmä [jonka fenyyli-ryhmässa
 voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat
 20 alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkoksiryhmä, halogeeniatomi,
 nitrori-ryhmä ja syaaniryhmä, tai mainitun bentsoyyliryhmän
 fenyyli-ryhmässa voi olla substituenttina alempi alkylee-
 nidioksiryhmä]" tarkoittaa bentsoyyliryhmää, jonka fenyy-
 li-ryhmässa voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jon-
 25 ka muodostavat haarautumaton tai haarautunut, 1 - 6 hiili-
 atomia sisältävä alkyyli-ryhmä, haarautumaton tai haarautu-
 nut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, halogeeni-
 atomi, nitrori-ryhmä ja syaaniryhmä, tai mainitun bentsoyyl-
 ryhmän fenyyli-ryhmässa voi olla substituentteina 1 - 4
 30 hiiliatomia sisältävä alkyleenidioksiryhmä, ja esimerkkejä
 näistä ovat 2-klooribentsoyyl-, 3-klooribentsoyyl-, 4-
 klooribentsoyyl-, 2-fluoribentsoyyl-, 3-fluoribentsoyyl-,
 4-fluoribentsoyyl-, 2-bromibentsoyyl-, 3-bromibentsoyyl-,
 4-bromibentsoyyl-, 2-jodibentsoyyl-, 3-jodibentsoyyl-,
 35 4-jodibentsoyyl-, 3,5-diklooribentsoyyl-, 2,6-dikloori-

johon on liittynyt yksi tai kaksi fenyyliiryhmää, mainitulla fenyyliiryhmällä voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat haarautumaton tai haarautunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, ja halogeeniatomi, tai

5 mainitun fenyyliiryhmän substituuttina voi olla 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleenidioksiryhmä, ja esimerkkejä näistä ovat bentsyyli-, 2-fenyylietyyli-, 1-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyli-, 1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli-, 5-fenyyli-pentyyli-, 6-fenyyliheksyyli-,

10 2-metyyli-3-fenyylipropyyli-, difenyyli-metyyli-, 2,2-difenyylietyyli-, 3,3-difenyylipropyyli-, 1,1-dimetyyli-2,2-difenyylietyyli-, e-metoksibentsyyli-, 3-metoksibentsyyli-, 4-metoksibentsyyli-, 3-etoksibentsyyli-, 2-propoksibentsyyli-, 3-isopropoksibentsyyli-, 4-tert.-butoksibentsyyli-,

15 2-(3-metoksifenyyli)etyyli-, 2-(4-metoksifenyyli)etyyli-, 2-(2-etoksifenyyli)etyyli-, 2-(3-butoksifenyyli)etyyli-, 1-(4-etoksifenyyli)etyyli-, 3-(2-metoksifenyyli)propyyli-, 2-metyyli-3-(4-metoksifenyyli)propyyli-, 6-(4-metoksifenyyli)heksyyli-, 2-klooribentsyyli-, 3-klooribentsyyli-, 4-

20 bromibentsyyli-, 2-jodibentsyyli-, 3-fluoribentsyyli-, 3-(3-kloorifenyyli)etyyli-, 2-(4-kloorifenyyli)etyyli-, 2-(2-bromifenyyli)etyyli-, 2-(3-jodifenyyli)etyyli-, 1-(4-kloorifenyyli)etyyli-, 1-(3-bromifenyyli)etyyli-, 3-(2-kloorifenyyli)propyyli-, 3-(4-kloorifenyyli)propyyli-, 3-(3-bromifenyyli)propyyli-, 3-(4-jodifenyyli)propyyli-, 5-(3-kloorifenyyli)pentyyli-, 2,3-metyleenidioksibentsyyli-, 3,4-metyleenidioksibentsyyli-, 2,3-etyleenidioksibentsyyli-, 3,4-etyleenidioksibentsyyli-, 3,4-trimetyleenidioksibentsyyli-, 2-(2,3-metyleenidioksifenyyli)etyyli-, 2-(3,4-etyleenidioksifenyyli)etyyli-, 1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyli-, 3-(2,3-metyleenidioksifenyyli)propyyli-, 3-(3,4-etyleenidioksifenyyli)propyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyli-, 2-metyyli-3-(3,4-etyleenidioksifenyyli)propyyli-, 2,3-dimetoksibentsyyli-, 2,4-dimetoksibentsyyli-,

35 3,4,5-trimetoksibentsyyli-, 2,4-dietoksibentsyyli-, 2-(3,4-

dietoksifenyyli)etyyli-, 2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)etyyli-,
 3-(2,3-dimetoksifenyyli)propyyli-, 3-(3-metoksi-4-etoksi-
 fenyyli)propyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(3,4,5-trimetoksifeny-
 5 li)etyyli-, 5-(3,4-dimetoksifenyyli)pentyyli-, 2,3-dikloori-
 bentsyyli-, 3,4-diklooribentsyyli-, 3,4,5-triklooribentsyy-
 li-, 2,4-dibromibentsyyli-, 3,4-dijodibentsyyli-, 3,4-difluo-
 ribentsyyli-, 2-kloori-3-bromibentsyyli-, 2-(2,3-dikloori-
 fenyyli)etyyli-, 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)etyyli-, 2-(3,4-
 dibromifenyyli)etyyli-, 2-(2,4-dijodifenyyli)etyyli-, 1-(3,
 10 4-dikloorifenyyli)etyyli-, 1-(3,4,5-tribromifenyyli)etyyli-,
 3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli-, 3-(3,4-dibromifenyyli)pro-
 pyyli- ja 5-(3,4-dikloorifenyyli)pentyyli-ryhmä ja niiden
 kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkoksiryhmä" tarkoittaa haarautu-
 15 matonta tai haarautunutta alkoksiryhmää, jossa on 1 - 6
 hiiliatomia ja esimerkkejä näistä ovat metoksi-, etoksi-,
 propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, tert.-butoksi-,
 pentyylioksi- ja heksyylioksi-ryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "halogeeniatomi" tarkoittaa fluori-, kloori-,
 20 bromi- ja jodiatomia.

Ilmaisu "alempi alkyylitioryhmä" tarkoittaa haarau-
 tumatonta tai haarautunutta alkyylitioryhmää, jossa on
 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat metyyli-
 etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-,
 25 tert.-butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-ryhmä ja
 näiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkyleenidioksi-ryhmä" tarkoittaa
 haarautumatonta tai haarautunutta alkyleenidioksi-ryhmää,
 jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat
 30 metyleenidioksi-, etyleenidioksi- ja trimetyleenidioksi-ryhmä
 ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "5- tai 6-jäseninen tyydyttynyt heterosykli-
 nen rengas", jonka R^2 ja R^3 voivat muodostaa, käsittää 1-
 pyrrolidinyyli-, 1-piperidyli-, morfolino-, 1-piperatsinyy-
 35 li-, 4-metyyli-1-piperatsinyyli-, 4-metyyli-1-piperidyli-,

2-metyyli-1-piperidyyli-, 4-etyyli-1-piperatsinyyli-, 4-propyyli-1-piperatsinyyli-, 4-butyli-1-piperatsinyyli-, 4-isopropyyli-1-piperatsinyyli-, 4-tert.-butyyli-1-piperatsinyyli-, 4-sek.-butyyli-1-piperatsinyyli-, 4-pentyli-1-piperatsinyyli-, 4-heksyyli-1-piperatsinyyli-, 4-bentsyyli-1-piperatsinyyli-, 4-bentsyyli-1-piperidyyli-, 3-bentsyyli-1-morfoliini-, 4-bentsyyli-1-piperatsinyyli-, 3-(2-fenylietyyli)-1-piperidyyli-, 4-(1-fenylietyyli)-1-piperidyyli-, 4-(3-fenylipropyyli)-1-piperatsinyyli-, 4-(4-fenylibutyli)-1-piperidyyli-, 3-(6-fenyliheksyyli)-1-piperidyyli- ja 4-(4-fenylibutyli)-1-piperatsinyyliryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkanoyyliaminoryhmä" tarkoittaa aminoryhmää, jolla on substituenttina haarautumaton tai haarautunut 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkanoyyliryhmä, ja esimerkkejä näistä ovat formyylimino-, asetylimino-, propionylimino-, butyryylimino-, isobutyryylimino-, pentanoyylimino-, tert.-butylikarbonyylimino- ja heksanoyyliminoryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "sykloalkyyli-alempi alkanoyyliaminoryhmä" tarkoittaa 3 - 8 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliaminoryhmää, ja esimerkkejä näistä ovat syklopropyyli-, syklobutyli-, syklopentyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyli- ja syklo-oktyyliaminoryhmä ja niiden kaltaiset.

25 Kaavan $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{N} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array}$ mukaisella sivuketjulla substituoitu

kohta on karbostyriiliryhmän 5-, 6-, 7- tai 8-asema.

Ilmaisu "bentsyyli-alempi alkanoyyliaminoryhmä (jonka fenyylirenkaassa voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, alempi alkoksiryhmä ja alempi alkanoyyliaminoryhmä)" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkanoyyliaminoryhmää, johon on liittynyt bentsyyliaminoryhmä, jonka fenyylirenkaassa voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi,

hydroksiryhmä, haarautumaton tai haarautunut, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä, haarautumaton tai haarautunut alkanoyyliaminoryhmä, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ryhmistä ovat

5 bentsoyylimetyyli-, 2-bentsoylietyyli-, 3-bentsoylypropyyli-, 6-bentsoylyheksyyli-, 4-bentsoylibutyli-, 2-(metoksibentsoyly)metyyli-, 3-(metoksibentsoyly)metyyli-, 2-(4-metoksibentsoyly)etyyli-, 2-etoksibentsoylymetyyli-, 1-(3-etoksibentsoyly)etyyli-, 3-(4-etoksibentsoyly)propyyli-, 6-(4-isopropoksibentsoyly)heksyyli-,

10 4-(4-heksyylioksibentsoyly)butyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(3,4-dimetoksibentsoyly)etyyli-, 5-bentsoylypentyyli-, 5-(3,4-dietoksibentsoyly)pentyyli-, 6-(3,4,5-trimetoksibentsoyly)heksyyli-, 2-metyyli-3-(2,5-dimetoksibentsoyly)propyyli-,

15 (2-klooribentsoyly)metyyli-, (3-bromibentsoyly)metyyli-, (4-jodibentsoyly)metyyli-, 2-(4-fluoribentsoyly)etyyli-, 1-(3-klooribentsoyly)etyyli-, 6-(4-bromibentsoyly)heksyyli-, 5-(3,4-diklooribentsoyly)pentyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(2,5-dibromibentsoyly)propyyli-, (3,4,5-triklooribentsoyly)metyyli-, (2-metyylibentsoyly)metyyli-, (3-metyylibentsoyly)metyyli-, 2-(4-metyylibentsoyly)etyyli-, (2-etyylibentsoyly)metyyli-, 1-(3-etyylibentsoyly)etyyli-, 3-(4-etyylibentsoyly)propyyli-, 6-(4-isopropyylibentsoyly)heksyyli-,

20 4-(4-heksyylibentsoyly)butyyli-, 1,1-dimetyyli-2-(3,4-dimetyylibentsoyly)etyyli-, 5-(3,4-dietyylibentsoyly)pentyyli-, 6-(3,5-dimetyylibentsoyly)heksyyli-, 2-metyyli-3-(2,5-dimetyylifenoksi)propyyli-, (2-asetyyliaminobentsoyly)metyyli-, (3-formyyliaminobentsoyly)metyyli-, 1-(3-propionyyliaminobentsoyly)etyyli-, 6-(4-n-butyryyliaminobentsoyly)heksyyli-, 2-(5-pentanoyyliaminobentsoyly)etyyli-, 4-(6-heksanoyyliaminobentsoyly)butyyli-, (2-hydroksibentsoyly)metyyli-, (3-hydroksibentsoyly)metyyli-, (4-hydroksibentsoyly)metyyli-, 2-(4-hydroksibentsoyly)etyyli-, 1-(3-hydroksibentsoyly)etyyli-, 6-(4-hydroksibentsoyly)heksyyli-,

30 5-(3,4-dihydroksibentsoyly)pentyyli-, 1,1-dimetyyli-2-

(2,5-dihydroksibentsooyli)propyyli-, ja (3,4,5-trihydroksibentsooyli)metyyliryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "fenyyli-alempi-alkanoyyliryhmä Δ jolla voi olla substituentteina fenyyliarenkaassa 1 - 3 alempaa alkoksiryhmää" tarkoittaa 2 - 6 hiiliatomia sisältävää alkanoyyliryhmää, johon on liittynyt fenyyliiryhmä, mainitulla fenyyliiryhmällä voi olla substituentteina 1 - 3 haarautumatonta tai haarautunutta alkoksiryhmää, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ryhmistä ovat fenyyli-
 5 asetyyli-, 3-fenyylipropionyyli-, 2-fenyylipropionyyli-, 4-fenyylibutyryyli-, 2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionyyli-, 5-fenyylipentanoyyli-, 6-fenyyliheksanoyyli-, 3-metyyli-4-fenyylibutyryyli-, (2-metoksifenyyli)asetyyli-, (3-metoksifenyyli)asetyyli-, (4-metoksifenyyli)asetyyli-, (3-etoksifenyyli)asetyyli-, (2-propoksifenyyli)asetyyli-, (3-isopropoksifenyyli)asetyyli-, (4-tert.-butoksifenyyli)asetyyli-,
 15 3-(3-metoksifenyyli)propionyyli-, 3-(4-metoksifenyyli)propionyyli-, 3-(2-etoksifenyyli)propionyyli-, 3-(3-butoksifenyyli)propionyyli-, 4-(2-metoksifenyyli)butyryyli-, 3-
 20 metyyli-4-(4-metoksifenyyli)butyryyli-, 6-(4-metoksifenyyli)heksanoyyli-, (2,3-dimetoksifenyyli)asetyyli-, (2,4-dimetoksifenyyli)asetyyli-, (3,4,5-trimetoksifenyyli)asetyyli-, (2,4-dietoksifenyyli)asetyyli-, 3-(3,4-dietoksifenyyli)propionyyli-, 3-(3,4,5-trimetoksifenyyli)propionyyli-, 4-(2,3-
 25 dimetoksifenyyli)butyryyli-, 4-(3-metoksi-4-etoksifenyyli)butyryyli-, 2,2-dimetyyli-3-(3,4,5-trimetoksifenyyli)propionyyli- ja 6-(3,4-dimetoksifenyyli)heksanoyyliryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä tai halogeeniatomilla (-atomeilla)" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä tai halogeeniatomilla (-atomeilla), ja esimerkkejä näistä ryhmistä ovat kloorimetyyli-,
 30 bromimetyyli-, jodimetyyli-, fluorimetyyli-, 2-kloori-

etyyli-, 2-bromietyyli-, 2-klooripropyli-, 3-kloori-
 propyyli-, 2-fluoripropyli-, 3-jodipropyli-, 1-metyyli-
 2-kloorietyyli-, 2-bromibutyli-, 3-bromibutyli-, 4-bromi-
 butyyli-, 3-klooributyli-, 2-jodibutyli-, 4-fluoributyli-,
 5 1,1-dimetyyli-2-klooributyli-, 2-klooripentyli-, 3-kloori-
 ripentyli-, 4-bromiheksyyli-, 6-klooriheksyyli-, 5-bromi-
 pentyli-, hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 2-hydroksi-
 propyyli-, 2-hydroksibutyli-, 3-hydroksipropyli-, 4-
 hydroksibutyli-, 3-hydroksibutyli-, 5-hydroksipentyli-
 10 ja 6-hydroksiheksyyli-ryhmä ja niiden kaltaiset.

Ilmaisu "fenyyli-alempi alkenyylikarbonyyliryhmä
 (jonka fenyyli-alempi alkenyylikarbonyyliryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomit ja alempi al-
 koksiryhmä)" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta,
 15 3 - 6 hiiliatomia sisältävää alkenyylikarbonyyliryhmää,
 johon on liittynyt fenyyli-ryhmä, jolloin mainitulla fenyyli-
 liryhmällä voi olla 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka
 muodostavat halogeeniatomi ja alempi alkoksiryhmä, jossa on
 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ryhmistä ovat kin-
 20 namoyyli-, 4-fenyyli-3-butenoyyli-, 4-fenyyli-2-butenoyyli-,
 5-fenyyli-4-pentenoyyli-, 5-fenyyli-3-pentenoyyli-, 5-fenyyli-
 2-pentenoyyli-, 6-fenyyli-5-heksenoyyli-, 6-fenyyli-4-
 heksenoyyli-, 6-fenyyli-3-heksenoyyli-, 6-fenyyli-2-hekse-
 noyyli-, 2-metyyli-4-fenyyli-3-butenoyyli-, 2-metyylikinna-
 25 moyyli-, 1-metyylikinnamoyyli-, 2-kloorikinnamoyyli-, 3-
 kloorikinnamoyyli-, 4-kloorikinnamoyyli-, 2-fluorikinnamo-
 yyli-, 3-fluorikinnamoyyli-, 4-fluorikinnamoyyli-, 2-bromi-
 kinnamoyyli-, 3-bromikinnamoyyli-, 4-bromikinnamoyyli-,
 2-jodikinnamoyyli-, 3-jodikinnamoyyli-, 4-jodikinnamoyyli-,
 30 3,5,-dikloorikinnamoyyli-, 2,6-dikloorikinnamoyyli-, 3,4-
 dikloorikinnamoyyli-, 3,4-difluorikinnamoyyli-, 3,5-dibromi-
 kinnamoyyli-, 3,4,5-trikloorikinnamoyyli-, 4-fluorifenyyli-
 3-butenoyyli-, 4-(3-kloorifenyyli)-2-butenoyyli-, 5-(4-bro-
 mifenyyli)-4-pentenoyyli-, 6-(3,4-dikloorifenyyli)-5-hekse-
 35 noyyli-, 2-metyyli-(2,5-dibromifenyyli)kinnamoyyli-,

1-metyyli-(3-kloorifenyli)kinnamoyyli-, 6-(3,4,5-tribromi-
 fenyyli)-3-heksenoyyli-, 2-metoksikinnamoyyli-, 3-metoksi-
 kinnamoyyli- tai 4-metoksikinnamoyyli-, 2-etoksikinnamoyyli-,
 3-etoksikinnamoyyli- tai 4-etoksikinnamoyyli-, 2-propoksikin-
 5 namoyyli-, 3-propoksikinnamoyyli- tai 4-propoksikinnamoyyli-,
 2-butoksikinnamoyyli-, 3-(tert.-butoksi)kinnamoyyli-, 4-
 pentyylioksikinnamoyyli-, 3-heksyylioksikinnamoyyli-, 3,5-
 dimetoksikinnamoyyli-, 2,6-dimetoksikinnamoyyli-, 3,4-dime-
 toksikinnamoyyli-, 3,4-dietoksikinnamoyyli-, 3,5-dietoksi-
 10 kinnamoyyli-, 3,4,5-trimetoksikinnamoyyli-, 4-etoksifenyyli-
 3-butenoyyli-, 4-(3-tert.butoksifenyyli)-2-butenoyyli-,
 5-(4-heksyylioksifenyyli)-4-pentenoyyli-, 6-(3,4-dimetoksi-
 fenyyli)-5-heksenoyyli-, 2-metyyli(2,5-dietoksifenyyli)kin-
 namoyyli-, 1-metyyli(3-metoksifenyyli)kinnamoyyli- ja
 15 6-(3,4,5-trietoksifenyyli)-3-heksenoyyliryhmä ja niiden
 kaltaiset.

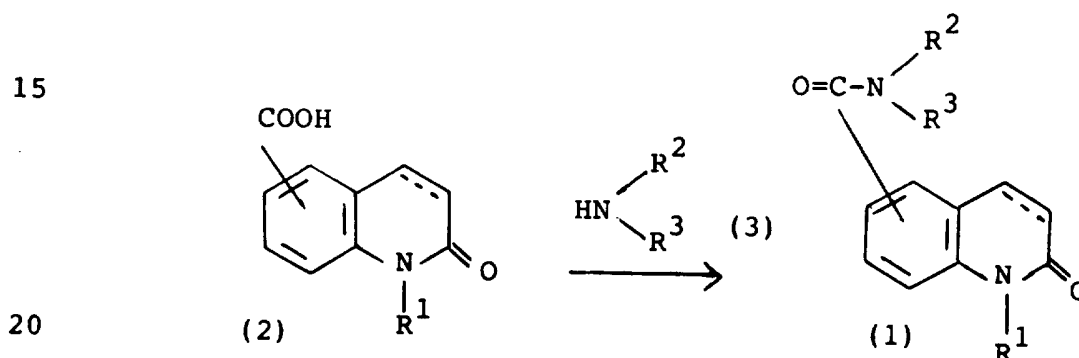
Ilmaisu "alempi alkanoyyli-alempi-alkyyliiryhmä" tar-
 koittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6 hiiliato-
 mia sisältävää alkyyliiryhmää, johon on liittynyt haarautuma-
 20 ton tai haarautunut alkanoyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiili-
 atomia, ja esimerkkejä näistä ovat asetylimetyyli-, 2-ase-
 tyylietyyli-, 2-asetyylipropyyli-, 3-asetyylipropyyli-,
 4-asetyylibutyyli-, 3-asetyylibutyyli-, 5-asetyylipentyyli-,
 6-asetyyliheksyyli-, 2-propionyylietyyli-, 3-formyylipropyyl-
 25 li-, 2-butyryylipropyyli-, 4-isobutyryylibutyyli-, 2-penta-
 noyylieetyyli-, tert.-butyylikarbonyylimetyyli-, 2-heksanoyy-
 lietyyli- ja 1,1-dimetyyli-2-asetyylieetyyliryhmä ja niiden
 kaltaiset.

Ilmaisu "alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli-
 30 ryhmä" tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, 1 - 6
 hiiliatomia sisältävää alkyyliiryhmää, johon on liittynyt
 haarautumaton tai haarautunut alkoksikarbonyyliryhmä, jossa
 on 1 - 6 hiiliatomia, ja esimerkkejä näistä ovat metoksi-
 karbonyylimetyyli-, 2-(metoksikarbonyyli)etyyli-, etoksi-
 35 karbonyylimetyyli-, 1-(etoksikarbonyyli)etyyli-, 3-(metoksi-

karbonyyli)propyyli-, propokskarboonyylimetyyli-, 2-(propok-
 sikarboonyli)metyyli-, 4-(propokskarboonyli)butyyli-,
 butokskarboonyylimetyyli-, 1-(butokskarboonyli)etyyli-,
 tert.-butokskarboonyylimetyyli-, 3-(tert.-butokskarboonyli)-
 5 propyyli-, pentyyliokskarboonyylimetyyli-, 2-(heksyylioksi-
 karboonyli)etyyli-, 5-(metokskarboonyli)pentyyli- ja 6-
 (etokskarboonyli)heksyyli-ryhmä ja niiden kaltaiset.

Uusia, kaavan (1) mukaisia karbostyriilijohdan-
 naisia voidaan valmistaa lukuisilla menetelmillä, kuten
 10 esimerkiksi menetelmällä, joka on esitetty seuraavassa
 reaktiokaaviossa 1:

Reaktiokaavio 1



jossa R^1 , R^2 , R^3 ja karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien vä-
 lisen hiili-hiilisidos ovat samat kuin edellä on määritelty.

Reaktiokaavion 1 mukaisesti yleisen kaavan (1) mu-
 25 kaisia karbostyriilijohdannaisia voidaan valmistaa saatta-
 malla tunnettu, yleisen kaavan (2) mukainen karboksyylihappo-
 johdannainen tai sitä vastaava yhdiste, jonka karboksyyli-ryh-
 mä on aktivoitu, reagoimaan yleisen kaavan (3) esittämän
 amiinin tai sitä vastaavan yhdisteen, jonka aminoryhmä on
 30 aktivoitu, kanssa tavanomaisissa amidisidoksen muodostamis-
 olosuhteissa.

Amidisidoksen muodostamisolosuhteita voidaan valais-
 ta seuraavilla menetelmillä, jotka esitetään esimerkkeinä:
 (a) seka-anhydridimenetelmä: esim. menetelmä, jossa kaavan
 35 (2) mukainen karboksyylihappo saatetaan reagoimaan alkyli-

halogeenikarboksyylihapon kanssa seka-anhydridin muodostamiseksi ja seka-anhydridi saatetaan sitten reagoimaan amiinin (3) kanssa; (b) aktivoitu esteri-menetelmä: esim. menetelmä, jossa karboksyylihapon (2) aktivoitu esteri, esimerkiksi p-nitrofenyyliesteri-, N-hydroksisukkinimidiesteri-, l-hydroksibentsotriatsoliesteri, saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa; (c) karbodi-imidimenetelmä: esim. menetelmä, jossa dehydrokondensoidaan karboksylihappo (2) amiinin (3) kanssa dehydrausaineen, esimerkiksi disykloheksyyli-
 5 karbodi-imidin, karbonyylidi-imidatsolin tai niiden kaltaisten läsnä ollessa; (d) karboksylihappohalogenidimenetelmä: esim. menetelmä, jossa muutetaan karboksylihappo (2) happohalogenidiksi ja sitten karboksyylihapon (2) happohalogenidi saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa; (e) menetelmä, jossa karboksylihappo (2) saatetaan reagoimaan dehydratointiaineen, esimerkiksi etikkahappoanhydridin kanssa karboksylihappoanhydridin saamiseksi, sitten karboksylihappoanhydridi saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa; (f) menetelmä, jossa karboksyylihapon (2) esteri, joka on valmistettu siitä alemman alkoholin kanssa, saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa korotetussa paineessa ja korotetussa lämpötilassa; (g) menetelmä, jossa karboksylihappo (2) aktivoidaan fosforiyhdisteellä, esimerkiksi trifenyyli-
 10 fosfiinilla tai dietyylikloorifosfaatilla ja mainittu karboksyylihapon (2) aktivoitu yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa.

Menetelmässä (a), jossa käytetään seka-anhydridiä, seka-anhydridi saadaan tavanomaisella Schotten-Baumann-reaktiolla ja tavallisesti seka-anhydridi saatetaan reagoimaan
 15 amiinin (3) kanssa erottamatta sitä Schotten-Baumann-reaktioseoksesta, jolloin saadaan esillä olevan keksinnön mukainen karbostyriilijohdannainen (1). Schotten-Baumann-reaktio toteutetaan siten, että läsnä on emäksistä yhdistettä, esimerkiksi orgaanista emäksistä yhdistettä kuten trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia, pyridiiniä, dimetyyli-
 20 aniliinia, N-metyylimorfoliinia, 4-dimetyyli-aminopyridiiniä

niä, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]noneeni-5 (DBN), 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undekeeni-5 (DBU), 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]-oktaania (DABCO) tai niiden kaltaista; epäorgaanista emäk-
 5 naattia, kaliumbikarbonaattia, natriumbikarbonaattia tai niiden kaltaista, lämpötilassa noin -20 - 100°C, edullisesti 0 - 50°C, noin 5 minuutista 10 tuntiin, edullisesti 5 minuutista 2 tuntiin. Näin saatu hapon seka-anhydridi saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa lämpötilassa -20 - 150°C,
 10 edullisesti 10 - 50°C reaktioajan ollessa noin 5 minuutista 10 tuntiin, edullisesti 5 minuutista 5 tuntiin.

Yllä mainittu seka-anhydridimenetelmä suoritetaan yleensä ilman liuotinta tai käyttäen sopivaa liuotinta, joita yleensä käytetään tämän tyyppisessä seka-anhydridimenetelmässä, esimerkiksi halogeenihiilivetyä kuten metyleenikloridia, kloroformia, dikloorietaania tai niiden kaltaisia, aromaattista hiilivetyä, esimerkiksi bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä tai niiden kaltaista, eetteriä, esimerkiksi dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dimetoksietaania tai
 15 niiden kaltaisia, esterinä, esimerkiksi metyyliasetaattia, etyyliasetaattia tai niiden kaltaisia, aprotista polaarista liuotinta, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia, heksametyylifosforihappotriamidia tai niiden kaltaisia.

25 Alkyylihalogeenikarboksyylihapoista, joita käytetään valmistettaessa yllä mainittu hapon seka-anhydridi, voidaan mainita esimerkkeinä metyyliklooriformaatti, metyylibromiformaatti, etyyliklooriformaatti, etyylibromiformaatti, isobutyylidiklooriformaatti ja niiden kaltaiset, ja yleisesti sanottuna alkyylihalogeenikarboksyylihappoa käytetään
 30 vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti 1- - 2-kertainen moolimäärä karboksyylihappoon (2) verrattuna. Amiinia (3) käytetään yleensä vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti 1- - 2-kertainen moolimäärä karboksyylihappoon (2)
 35 verrattuna.

Yllä mainitussa menetelmässä (b), jossa käytetään aktivoitua esterää, saatetaan reaktio yleensä, esimerkiksi käytettäessä N-hydroksisukkinimidiä, tapahtumaan sopivassa inertissä liuottimeessa. Liuottimista esimerkkeinä voidaan
5 mainita halogeeni-hiilivety kuten metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani tai niiden kaltaiset, aromaattinen hiilivety, esimerkiksi bentseeni, tolueni, ksyleeni tai niiden kaltaiset, eetteri, esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani tai niiden kaltaiset,
10 esteri, esimerkiksi metyyliasetaatti, etyyliasetaatti tai niiden kaltaiset, aprottinen polaarinen liuotin, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforihappotriamidi tai niiden kaltaiset.

Reaktio toteutetaan lämpötilassa 0 - 150°C, edullisesti 10 - 100°C, 5 - 30 tunnin kuluessa.

Amiinia (3) käytetään tavallisesti ekvimolaarinen määrä, edullisesti 1- - 2-kertainen moolimäärä N-hydroksisukkinimidiesteriin verrattuna.

Yllä mainitussa karboksyylihappohalogenidimenetelmässä (d), siis menetelmässä, jossa karboksyylihappohalogenidi saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa, reaktio voidaan toteuttaa sopivassa liuottimeessa dehydrohalogenointiaineen läsnä ollessa. Mitä tulee dehydrohalogenointiaineeseen, voidaan käyttää yleisesti tunnettua tavanomaista emäksistä yhdistettä, esimerkiksi voidaan käyttää myös
25 yllä mainitussa Schotten-Baumann-reaktiossa käytettyä emäksistä yhdistettä, lisäksi voidaan esimerkkeinä mainita natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi, kaliumhydridi, hopeakarbonaatti, alkoholaatti, esimerkiksi natrium-
30 metylaatti tai natriumetylaatti. Mainittua dehydrohalogenointiainetta käytetään amiiniin (3) nähden ylimäärin. Mitä tulee karboksyylihappohalogenidimenetelmässä käytettävään liuottimeen, mitä tahansa yllä mainitussa Schotten-Baumann-reaktiossa käytettyä liuotinta voidaan käyttää myös
35 tässä, edelleen alkoholia kuten metanolia, etanolia, propanolia, butanolia, 3-metoksi-1-butanolia, etyyliisellosoolvea,

metyyliisellosovea tai niiden kaltaisia, pyridiiniä, asetonia, asetoniiriä tai niiden kaltaisia tai liuotinseosta, jonka muodostavat kaksi tai useampia edellä mainituista liuottimista.

5 Amiinin (3) ja karboksyylihappohalogenidin suhteellisten määrien suhteen ei yllä mainitussa reaktiossa ole erityisiä rajoituksia, määrien suhde voidaan valita laajalta alueelta ja viimeksi mainittua reagenssia voidaan käyttää ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä
10 2-kertaiseen moolimäärään ensin mainittuun reagenssiin nähden.

Rekatio saatetaan tavallisesti tapahtumaan lämpötilassa $-30 - 180^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0 - 150^{\circ}\text{C}$, ja reaktio menee loppuun 5 minuutin - 30 tunnin kuluessa.

15 Tässä reaktiossa käytettävä karboksyylihappohalogenidi voidaan valmistaa saattamalla karboksyylihappo (2) reagoimaan halogenointiaineen kanssa ilman liuotinta tai liuottimen läsnä ollessa. Mitä tulee liuottimeen, voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei vaikuta epäedullisesti reaktioon, esimerkiksi aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä,
20 toluenia, ksyleeniä tai niiden kaltaista, halogeenihiilivetyä kuten kloroformia, metyleenikloridia, hiilitetrakloridia tai niiden kaltaista, eetteriä kuten dioksaania, tetrahydrofuraania, dietyylieetteriä tai niiden kaltaista, dime-
25 tyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia tai niiden kaltaista. Mitä tulee halogenointiaineeseen, voidaan käyttää tavanno-
maista halogenointiainetta, joka vaihtaa karboksyyli-ryhmässä olevan hydroksiryhmän, esimerkiksi tionyylikloridia, fosforioksidikloridia, fosforioksidibromidia, fosforipentakloridia,
30 fosforipentabromidia tai niiden kaltaista.

Karboksyylihapon (2) ja halogenointiaineen suhteellisten määrien suhteen ei yllä mainitussa reaktiossa ole erityisiä rajoituksia, määrien suhde voidaan valita laajalta alueelta; kun reaktio toteutetaan ilman liuotinta käytetään
35 viimeksi mainittua reagenssia ylimäärin edelliseen nähden,

ja kun reaktio toteutetaan liuottimen läsnäollessa, käytetään viimeksi mainittua reagenssia vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti 2- - 4-kertainen moolimäärä edelliseen verrattuna. Reaktiolämpötilaa (ja reaktioaikaa) ei tarvitse rajoittaa ja yleensä reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa huoneenlämmöstä 100°C:een, edullisesti 50 - 80°C:ssa 30 minuutin - 6 tunnin kuluessa.

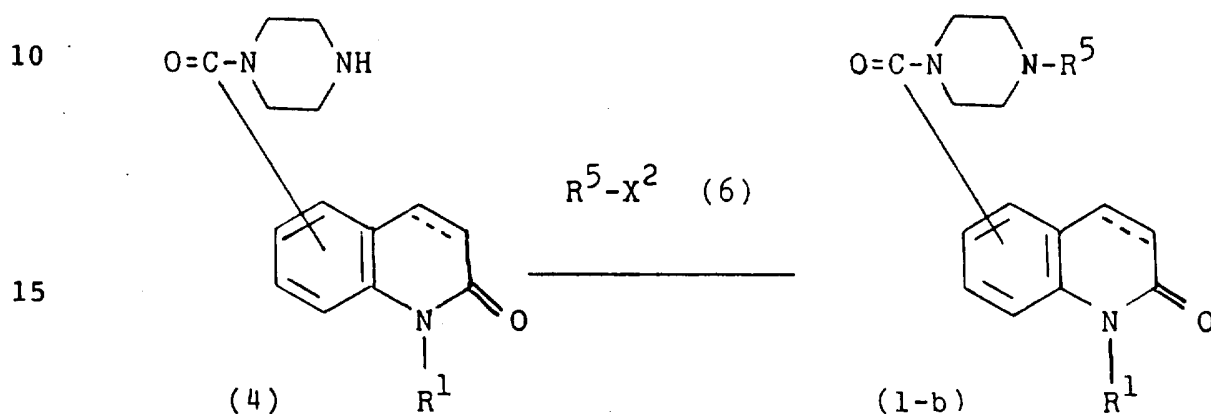
Menetelmässä (g), jossa karboksyylihappo (2) aktivoidaan fosforiyhdisteellä, esimerkiksi trifenyylifosfiinilla tai dietyylikloorifosfaatilla ja sen jälkeen karboksyylihappoa (2) vastaava aktivoitu yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin (3) kanssa, reaktio voidaan saattaa tapahtumaan sopivassa liuotimessa. Liuottimena tulee kysymykseen mikä tahansa liuotin, joka ei vaikuta epäedullisesti reaktioon, konkreettisina esimerkkeinä voidaan mainita halogenoitu hiilivety kuten metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani tai niiden kaltaiset, aromaattinen hiilivety kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni tai niiden kaltaiset, eetterit kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani tai niiden kaltaiset, esteri kuten metyyliasetaatti, etyyliasetaatti tai niiden kaltaiset, aproottinen polaarinen liuotin kuten N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforihappotriamidi tai niiden kaltaiset.

Koska tässä reaktiossa amiini (3) itsessään toimii emäksisenä yhdisteenä, reaktio menee tasaisesti ja lisäksi voidaan käyttää muuta emäksistä yhdistettä, mikäli se on tarpeen, esimerkiksi orgaanista emäksistä yhdistettä kuten trietyyliamiinia, trimetyyliamiinia, pyridiiniä, dimetyylianiiliinia, N-metyylimorfoliinia, DBN, DBU, DABCO tai niiden kaltaisia, epäorgaanista emäksistä yhdistettä kuten kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumbikarbonaattia, natriumbikarbonaattia tai niiden kaltaisia.

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan lämpötilassa noin 0 - 150°C, edullisesti noin 0 - 100°C, ja reaktioaika on noin 1 - 30 tuntia. Fosforiyhdisteen ja amiinin (3) määrien

aktivoinnilla saadun yhdisteen kanssa. Yllä mainittu reaktio voidaan toteuttaa menetelmällä ja olosuhteissa, jotka ovat samanlaiset kuin ne, jotka mainittiin reaktiokaavion 1 yhteydessä yhdisteen (2) tai siitä karboksyyli­ryhmän akti­voinnilla saadun yhdisteen ja amiinin (3) tai siitä amino­ryhmän aktivoinnilla saadun yhdisteen reaktiolle.

Reaktiokaavio 3



20 jossa R^1 ja hiili-hiillisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-
 asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty; R^5 on
 alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi-alkyyli-
 ryhmä, alempi alkenyyli­ryhmä, alempi alkynyyli­ryhmä, syklo-
 alkyyliryhmä, sykloalkyyli-alempi-alkyyli­ryhmä, alempi alkyylisulfonyyli­ryhmä, fenoksi-alempi-alkyyli­ryhmä [jolla voi
 25 olla fenyyli­renkaassa 1 - 3 substituenttia ryhmästä, jonka
 muodostavat halogeeniatomi, alempi alkoksiryhmä ja alempi
 alkyyliryhmä, tai mainitulla fenoksi-alempi-alkyyli­ryhmällä
 voi olla fenyyli­renkaassa substituenttina alempi alkyleeni-
 30 dioksi­ryhmä], substituoitu alempi alkyyliryhmä [jolla on
 substituentti ryhmästä, jonka muodostavat syaaniryhmä,
 bentsoyylioksi­ryhmä (jolla voi olla fenyyli­renkaassa substi-
 tuentteina 1 - 3 alempaa alkoksiryhmää), hydroksi­ryhmä,
 alempi alkanoyylioksi­ryhmä, halogeeniatomi ja karbamoyyli-
 35 ryhmä], alempi alkanoyyli-alempi-alkyyli­ryhmä, fenyyli-

alempi-alkyyliiryhmä Δ jolla voi olla fenyyliirenkaassa substituenteina 1 - 3 alempaa alkyyliiryhmää tai bentsoyylialempi-alkyyliiryhmä Δ jolla voi olla fenyyliirenkaassa 1 - 3 substituettia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alempi alkyyliiryhmä, alempi alkoksiryhmä ja alempi alkanoyyliaminoryhmä; x^2 on halogeeniatomi, alempi alkaanisulfonyylioksiryhmä, aryyliisulfonyylioksiryhmä tai aralkyyliisulfonyylioksiryhmä.

Yleisen kaavan (1-b) esittämiä karbostyriilijohdannaisia voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan (4) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan (6) mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio voidaan toteuttaa toimimalla samanlaisissa olosuhteissa, kuin on kuvattu yllä mainitun, karboksyylihappohalogenidin ja amiinin (3) välisen reaktion yhteydessä.

Yleisen kaavan (6) esittämässä yhdisteessä symbolin x^2 määritelmässä halogeeniatomi on erityisesti kloori-, fluori-, bromi- tai jodia omi; alempaa alkaanisulfonyylioksiryhmää valaisevina esimerkkeinä voidaan mainita metaanisulfonyylioksi, etaanisulfonyylioksi, isopropaanisulfonyylioksi, propaanisulfonyylioksi, butaanisulfonyylioksi, tert.-butaanisulfonyylioksi, pentaanisulfonyylioksi, heksaanisulfonyylioksi ja niiden kaltaiset; aryyliisulfonyylioksiryhmä on erityisesti substituoitu tai substituoinaton aryyliisulfonyylioksiryhmä kuten fenyyliisulfonyylioksi-, 4-metyylifenyyliisulfonyylioksi-, 2-metyylifenyyliisulfonyylioksi-, 4-nitrofenyyliisulfonyylioksi-, 4-metoksifenyyliisulfonyylioksi-, 3-kloorifenyyliisulfonyylioksi-, α -naftyyliisulfonyylioksiryhmä tai niiden kaltainen; aralkyyliisulfonyylioksiryhmä on erityisesti substituoitu tai substituoinaton aralkyyliisulfonyylioksiryhmä kuten bentsyyliisulfonyylioksi-, 2-fenyylietyliisulfonyylioksi-, 4-fenyylibutyliisulfonyylioksi-, 4-metylibentsyyliisulfonyylioksi-, 2-metylibentsyyliisulfonyylioksi-, 4-nitrobentsyyliisulfonyylioksi-, 4-metoksibentsyyliisulfonyylioksi-, 3-klooribentsyyliisulfonyylioksi-, α -naftyyliimetyyliisulfonyylioksiryhmä tai niiden kaltainen.

nitrororyhmä, aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä ja alempi alkyylitioryhmä, tai mainitulla fenyyli-alempi-alkyyli-ryhmällä voi olla fenyyli-alempi-alkyyli-ryhmällä voi olla fenyyli-alempi-alkyyli-ryhmä Δ jolla voi olla fenyyli-alempi-alkyyli-ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alempi alkyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä ja alempi alkanoyyliaminoryhmä Δ , X on sama kuin on määriteltä symbolien X^1 ja X^2 merkityksissä.

10 Esillä olevan keksinnön mukainen yleisen kaavan (1-c) esittämä yhdiste voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan (2) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan (7) mukaisen yhdisteen kanssa yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen saamiseksi ja saattamalla sitten yleisen kaavan (8) mukainen
 15 yhdiste reagoimaan yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio edellä mainitussa ensimmäisessä vaiheessa toteutetaan toimimalla samanlaisissa olosuhteissa kuin on kuvattu yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (3) mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä.
 20 Yllä mainittua ensimmäistä vaihetta seuraava toisen vaiheen reaktio voidaan toteuttaa seuraavassa esitetyllä tavalla riippuen yleisessä kaavassa (8) olevan symbolin X merkityksestä. Siten kun käytetään yleisen kaavan (8) mukaista yhdistettä, jossa X on halogeeniatomi, alempi alkaani-
 25 sulfonyylioksiryhmä, aryyli-sulfonyylioksiryhmä tai aralkyyli-sulfonyylioksiryhmä saatetaan yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa tapahtumaan sopivassa inertissä liuottimessa emäksisen kondensointiaineen läsnä ollessa tai ilman sitä. Kysymykseen tulevista inerteistä liuottimista voidaan mainita
 30 esimerkkeinä aromaattinen hiilivety, esimerkiksi bentseeni, tolueni, ksyleeni tai niiden kaltaiset, alempi alkoholi, esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli, butanoli tai niiden kaltaiset, etikkahappo, etyyliasettaatti, dimetyyli-
 35 sulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappo-

triamidi tai niiden kaltaiset. Kysymykseen tulevista emäksisistä kondensointiaineista voidaan mainita esimerkkeinä karbonaatti, esimerkiksi kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti tai niiden kaltaiset, metalli-
5 hydroksidi, esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai niiden kaltaiset, metallialkoholaatti, esimerkiksi natriummetylaatti, natriumetylaatti tai niiden kaltaiset, tertiaarinen amiini, esimerkiksi pyridiini, trietyyliamiini tai niiden kaltaiset.

10 Yllä mainitussa reaktiossa ei ole erityisiä rajoituksia yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen määrien suhteeseen nähden ja suhde voidaan valita sopivasti laajalta alueelta, yleensä viimeksi mainittua yhdistettä käytetään vähintään ekvimo-
15 molaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarimäärästä 5-kertaiseen moolimäärään verrattuna ensin mainitun yhdisteen määrään.

Reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan lämpötilassa 40 - 120°C, edullisesti 50 - 100°C:ssa ja reaktio on täydellinen noin 5 - 30 tunnissa.
20

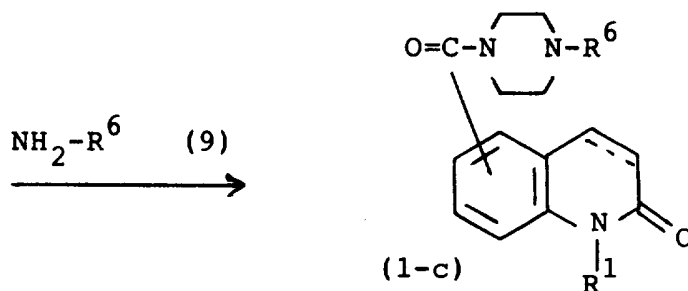
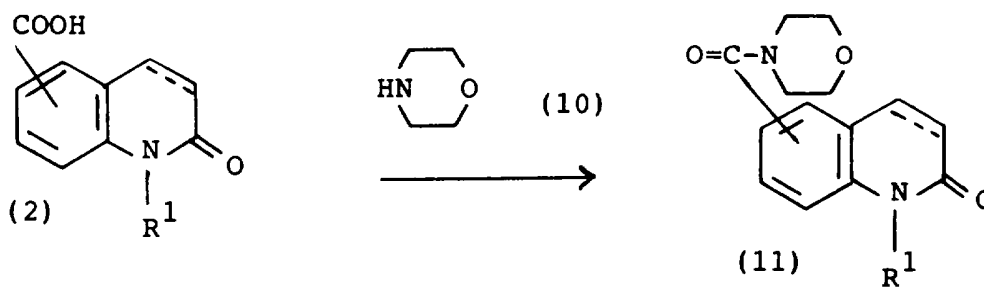
Toisaalta, kun käytetään yleisen kaavan (8) mukaista yhdistettä, jossa X on hydroksiryhmä, saatetaan yleisen kaavan (8) mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa dehydratointi-kondensointiaineen
25 läsnä ollessa ilman liuotinta tai käyttäen sopivaa liuotinta. Kysymykseen tulevina dehydratointi-kondensointiaineina voidaan mainita esimerkiksi kondensoitu fosforihappo, esimerkiksi polyfosforihappo tai sen kaltaiset, fosforihappo, esimerkiksi ortofosforihappo, pyrofosforihappo, metafosforihappo ja niidenkaltaiset, fosforihapoke, esimerkiksi orto-
30 fosforihapoke tai sen kaltaiset, fosforihappoanhydridi, esimerkiksi fosforipentoksidi, happo, esimerkiksi kloorivetyhappo, rikkihappo, boorihappo ja niiden kaltaiset, metallifosfaatti, esimerkiksi natriumfosfaatti, boorifosfaatti,
35 rauta(III)fosfaatti, alumiinifosfaatti ja niiden kaltaiset,

aktivoitu alumiinioksidi, natriumbisulfiitti, Raney-nikkeli tai niiden kaltaiset. Liuottimista esimerkkeinä voidaan mainita korkealla kiehuva liuotin, esimerkiksi dimetyyli-

- 5 Yllä mainitussa reaktiossa ei ole erityisiä rajoituksia yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen määrien suhteeseen nähden, ja suhde voidaan sopivasti valita laajalta alueelta, yleensä ensin mainittua yhdistettä voidaan käyttää 0,8 mooliekvivalenttia tai enemmän, edullisesti 0,8 - 2 mooliekvivalenttia. Dehydratointi-kondensointiaineen määrään nähden ei ole erityisiä rajoituksia ja sen määrä voidaan sopivasti valita laajalta alueelta ja yleensä dehydratointi-kondensointiainetta voidaan käyttää katalyyttinen määrä tai
- 10 15 enemmän, edullisesti 0,5 - 5 mooliekvivalenttia yhtä yleisen kaavan (8) mukaisen yhdisteen mooliekvivalenttia kohti.

- Reaktio voidaan edullisesti toteuttaa inerttikaasuvirrassa, esimerkiksi CO_2 - tai N_2 -virrassa hapettumisreaktion estämiseksi. Reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan
- 20 normaalipaineessa lämpötilassa noin $100 - 350^\circ\text{C}$, edullisesti $125 - 255^\circ\text{C}$:ssa noin 3 - 10 tunnin kuluessa.

Reaktiokaavio 5



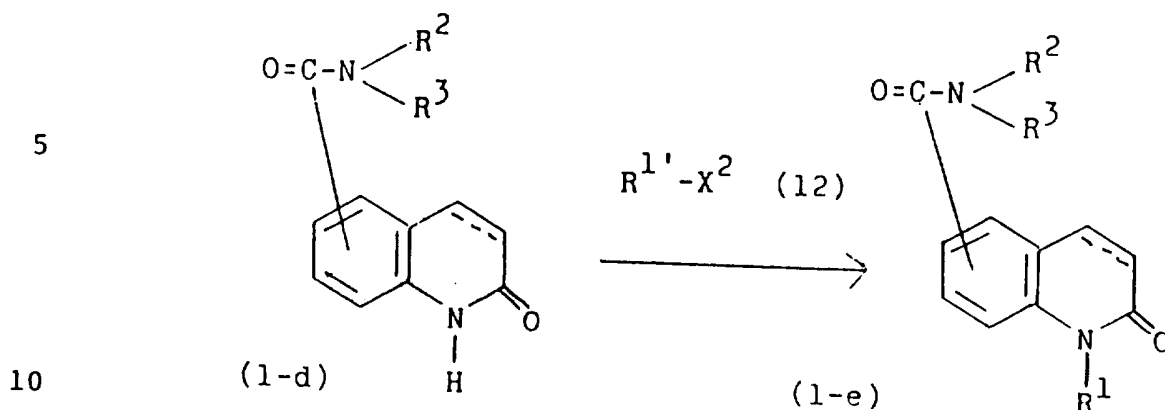
jossa R^1 , R^6 ja hiili-hiilidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty.

Esillä olevan keksinnön mukainen yleisen kaavan (1-c) esittämä yhdiste voidaan myös valmistaa saattamalla yleisen kaavan (2) mukainen yhdiste reagoimaan morfoliinin (10) kanssa morfoliini johdannaisen (11) saamiseksi ja sen jälkeen saattamalla morfoliini johdannainen (11) reagoimaan yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa.

Yleisen kaavan (2) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan morfoliinin (10) kanssa samanlaisissa olosuhteissa kuin on kuvattu yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (3) mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä. Saatu yleisen kaavan (11) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (9) mukaisen yhdisteen kanssa hapon läsnä ollessa ilman liuotinta tai sopivan liuottimen läsnä ollessa. Kysymykseen tulevista liuottimista voidaan mainita esimerkkeinä korkealla kiehuva liuotin kuten tetrahydronaftaleeni, dimetyylisulfoksidi, dimetyyli-formamidi, heksametyylifosforihappotriamidi tai niiden kaltaiset. Mitä tulee happoon, voidaan käyttää kloorivetyhappoa, rikkihappoa, bromivetyhappoa tai niiden kaltaista. Yleisen kaavan (11) ja yleisen kaavan (9) mukaisten yhdisteiden määrien suhteeseen nähden ei ole erityisiä rajoituksia ja suhde voidaan sopivasti valita laajalta alueelta, yleensä viimeksi mainittua yhdistettä käytetään edelliseen verrattuna vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 2-kertaiseen moolimäärään. Reaktio toteutetaan yleensä 50 - 250°C:ssa, edullisesti 150 - 200°C:ssa ja reaktio menee loppuun noin 1 - 24 tunnissa.

Niitä yleisen kaavan (1) mukaisia esillä olevan keksinnön yhdisteitä, joissa R^1 on muu kuin vety $\overline{\text{yleisen}}$ kaavan (1-e) mukainen yhdiste, voidaan valmistaa yhdisteestä, jossa R^1 on vety $\overline{\text{yleisen}}$ kaavan (1-d) mukainen yhdiste menetelmällä, jota kuvaa reaktiokaavio 6 seuraavasti:

Reaktiokaavio 6



jossa R^2 , R^3 , X^2 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4- asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty; ja $R^{1'}$ on sama kuin R^1 lukuunottamatta vetyatomia.

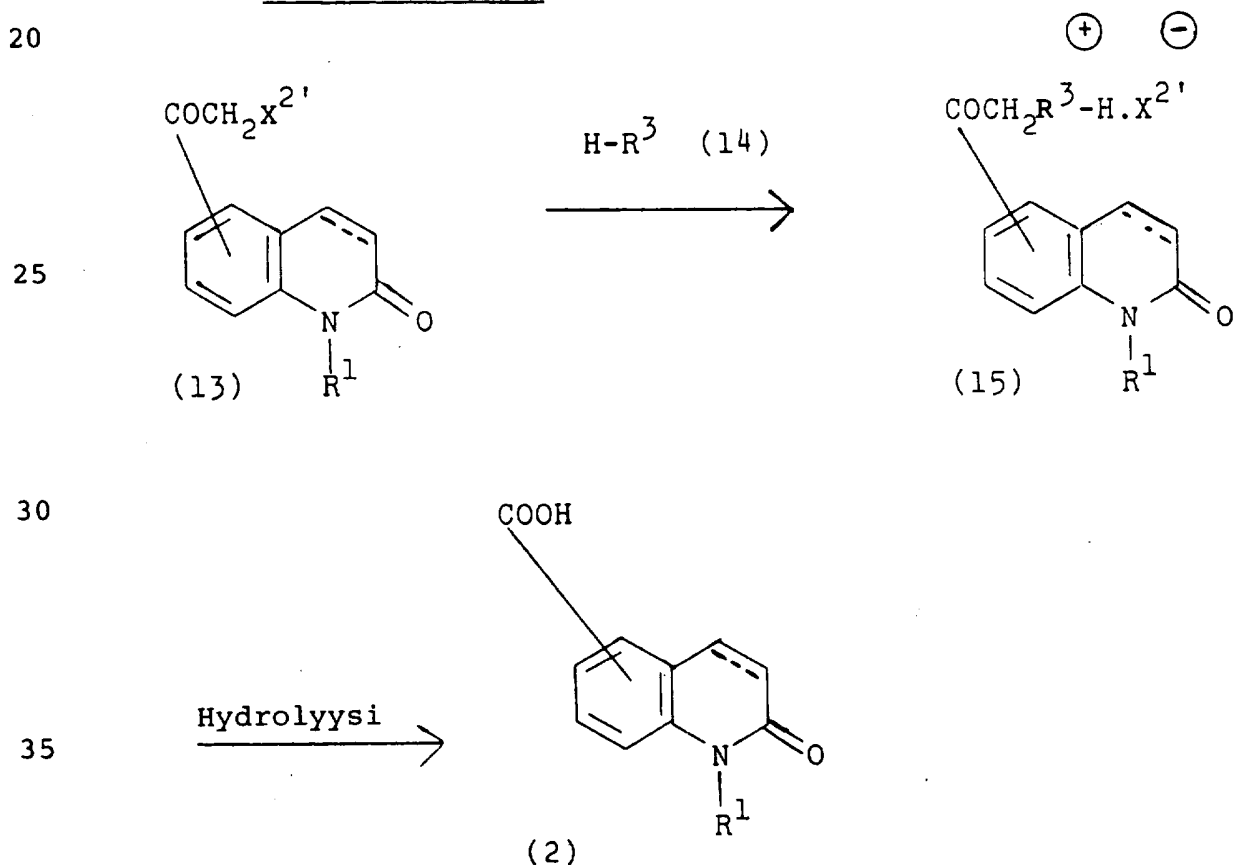
15 Yleisen kaavan (1-d) mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan yleisen kaavan (12) mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa emäksisen yhdisteen läsnäollessa. Kysymykseen tulevana emäksisenä aineena voidaan mainita
20 esimerkiksi natriumhydridi, kaliummetalli, natriummetalli, natriumamidi, kaliumamidi tai niiden kaltaiset. Kysymykseen tulevana liuottimena voidaan mainita esimerkiksi eetteri kuten dioksaani, dietyleeniglykolidimetyylieetteri tai niiden kaltaiset, aromattinen hiilivety kuten tolueni, ksyleeni tai niiden kaltaiset, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforihappotriamidi tai niiden
25 kaltaiset.

30 Yllä mainitussa reaktiossa ei ole erityisiä rajoituksia yleisen kaavan (1-d) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (12) mukaisen yhdisteen määrien suhteeseen nähden ja suhde voidaan sopivasti valita laajalta alueelta, yleensä viimeksi mainittua yhdistettä käytetään vähintään ekvimo-
35 laarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä 2-kertaiseen moolimäärään ensiksi mainittuun yhdisteeseen verrattuna. Reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan 0 - 70°C:ssa, edullisesti 0°C:n ja huoneen lämpötilan välillä ja reaktio menee loppuun 0,5 - 12 tunnissa.

Sellaisia yleisen kaavan (1) mukaisia yhdisteitä, joissa on aminoryhmä fenyyliinirenkään substituenttina, voidaan valmistaa helposti pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa on nitroryhmä fenyyliinirenkään substituenttina. Tämä pelkistysreaktio voidaan toteuttaa olosuhteissa, joita tavallisesti käytetään pelkistettäessä aromaattinen nitroyhdiste vastaavaksi aminoyhdisteeksi. Tarkemmin sanottuna pelkistys voidaan suorittaa menetelmällä, jossa käytetään pelkistimenä natriumsulfiittia tai rikkidioksidia, tai katalyyttisellä pelkistysmenetelmällä, jossa käytetään pelkistyskatalyyttinä palladiumia hiilellä tai sen kaltaista.

Reaktiokaavioissa 1, 4 ja 5, joita on selostettu yksityiskohtaisesti edellä, esiintyvät yleisen kaavan (2) mukaiset yhdisteet, joita käytetään haluttujen karbostyriinijohdannaisien valmistamiseksi ja joihin osittain sisältyy uusia yhdisteitä, ja mainittu yleisen kaavan (2) mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavien reaktiokaavioiden 7 ja 8 mukaisella menetelmällä:

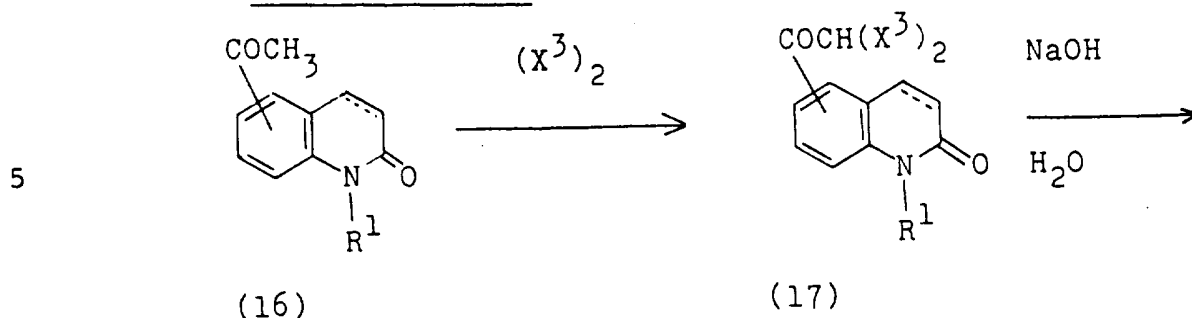
Reaktiokaavio 7



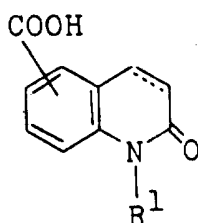
jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-
asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty,
 R^3-H on aromaattinen amiini ja X^2 on halogeeniatomi.

Reaktio yleisen kaavan (15) mukaisen yhdisteen val-
5 mistamiseksi voidaan toteuttaa ilman liuotinta tai sopivan
liuottimen läsnä ollessa saattamalla yleisen kaavan (13)
mukainen yhdiste reagoimaan aromaattisen amiinin (14)
kanssa. Mitä tulee liuottimeen, mitä tahansa liuotinta,
joka ei vaikuta reaktioon epäedullisesti, voidaan käyttää,
10 esimerkiksi halogeenihiilivetyä kuten metyleenikloridia,
kloroformia, dikloorimetaania tai niiden kaltaista,
eetteriä kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dimetok-
sietaania tai niiden kaltaista, esteriä kuten metyyliasetaat-
tia, etyyliasetaattia, tai niiden kaltaista, aproottista po-
15 laarista liuotinta kuten N,N-dimetyyliformamidia, dimetyyli-
sulfoksidia, heksametyylifosforihappotriamidia tai niiden
kaltaista. Aromaattisesta amiinista voidaan mainita esi-
merkkeinä pyridiini, kinoliini tai niiden kaltaiset. Käy-
tettävän aromaattisen amiinin määrä on vähintään ekvimo-
20 laarimäärä, edullisesti suuri ylimäärä yleisen kaavan (13)
mukaiseen yhdisteeseen verrattuna. Reaktiolämpötila
on $50 - 200^{\circ}\text{C}$, edullisesti $70 - 150^{\circ}\text{C}$ ja reaktio menee
loppuun 3 - 10 tunnin kuluessa. Näin saadun, yleisen kaa-
van (15) mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa
25 vedessä käyttäen epäorgaanista emäksistä yhdistettä kuten
natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia, tai happoa kuten
kloorivetyhappoa tai bromivetyhappoa huoneen lämpötilan ja
 150°C :n välisessä lämpötilassa 1 - 10 tunnin kuluessa.
Yleisen kaavan (3) mukaisia piperatsiinijohdannaisia, joita
30 käytetään toisena lähtöaineena reaktiokaavion 1 mukaisessa
menetelmässä ja joihin myös kuuluu osaksi uusia yhdisteitä,
voidaan helposti saada käyttämällä piperatsiinia yleisen
kaavan (4) mukaisen yhdisteen sijasta yleisen kaavan (4)
mukaisen yhdisteen reaktiossa yleisen kaavan (5) tai (6)
35 mukaisen yhdisteen kanssa.

Reaktiokaavio 8



10



15

(2)

jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-
 asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty; X^3 on
 halogeeniatomi.

20

Yleisen kaavan (16) mukainen yhdiste saatetaan reagoi-
 maan halogeenin kanssa yleensä sopivassa liuottimessa. Käy-
 tettävänä liuottimena tulee kysymykseen esimerkiksi eetteri
 kuten tetrahydrofuraani, dioksaani ja niiden kaltaiset,
 karboksyylihappo kuten etikkahappo, propionihappo tai niiden
 kaltaiset, aromaattinen hiilivety kuten bentseeni tai sen
 kaltaiset, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai
 niiden kaltaiset. Toteutettaessa reaktiota voidaan lisätä
 kalsiumkarbonaattia tai sen kaltaista hapon poistoaineksi
 sivutuotteena muodostuvan vetyhalogenidin poistamiseksi.

30

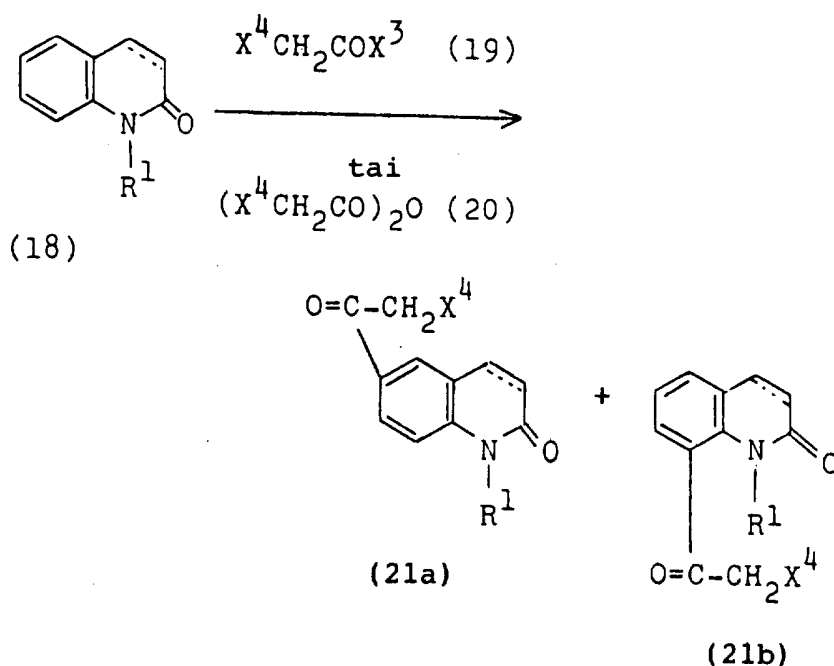
Tässä reaktiossa ei yleisen kaavan (17) mukaisen
 yhdisteen määrän suhteella halogeenin määrään ole erityis-
 tä rajoitusta ja suhde voidaan sopivasti valita laajalta
 alueelta, yleensä viimeksi mainittua käytetään 2 - 5 kertaa,
 edullisesti 2 - 3 kertaa ensiksi mainitun moolimäärä. Reak-
 tio saatetaan yleensä tapahtumaan 0 - 50°C:ssa ja se menee
 loppuun ajassa muutamasta tunnista 24 tuntiin.

35

Reaktio yleisen kaavan (2) mukaisen yhdisteen saami-
 seksi yleisen kaavan (17) mukaisesta yhdisteestä voidaan
 saattaa tapahtumaan vesiliuotuksessa emäksisen yhdisteen läs-
 näollessä. Emäksisenä yhdisteenä voidaan käyttää tunnettua
 5 emäksistä yhdistettä, esimerkiksi alkalimetallihydroksidia
 tai maa-alkalimetallihydroksidia, kuten natriumhydroksidia,
 kaliumhydroksidia, kalsiumhydroksidia. Emäksisen yhdisteen
 suhteelliseen määrään nähden ei ole erityistä rajoitusta
 ja se voidaan valita laajalta alueelta, yleensä emäksistä
 10 yhdistettä käytetään yleisen kaavan (17) mukaiseen yhdis-
 teeseen verrattuna 2-kertainen moolimäärä tai suuri ylimäärä.
 Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan 50 - 150°C:ssa, edulli-
 sesti 70 - 120°C:ssa, ja yleensä reaktio menee loppuun
 1 - 12 tunnissa.

15 Yleisen kaavojen (13) ja (16) mukaisia yhdisteitä,
 joita käytetään reaktiokaavioiden 7 ja 8 mukaisissa mene-
 telmissä lähtöaineina ja joihin kuuluu uusia ja tunnettuja
 yhdisteitä, voidaan valmistaa vastaavasti reaktiokaavioiden
 9, 10a, 11a ja 11b mukaisilla menetelmillä.

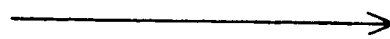
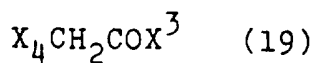
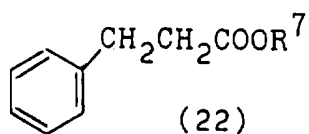
20 Reaktiokaavio 9



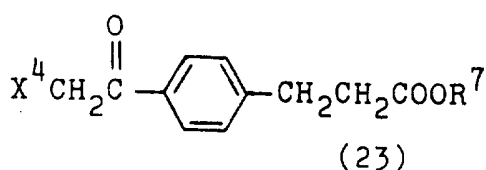
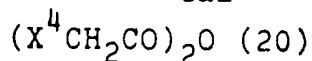
jossa X^3 on halogeeniatomi; X^4 on vetyatomi tai halogeeniatomi; R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä ovat samat kuin edellä on määritelty.

Yleisen kaavan (18) mukaisen yhdisteen raktiota yleisen kaavan (19) tai (20) mukaisen yhdisteen kanssa kutsutaan yleensä Friedel-Crafts-reaktioksi ja reaktio saatetaan tapahtumaan liuottimessa Lewis-hapon läsnä ollessa. Mitä tulee reaktiossa käytettävään liuottimeen, mitä tahansa tässä reaktiossa yleensä käytettävää liuotinta voidaan menestyksellisesti käyttää, esimerkiksi rikkihiiltä, nitro-
bentseeniä, klooribentseeniä, dikloorimetaania, dikloorietaania, trikloorietaania, tetrakloorietaania tai niiden kaltaisia. Lewis-happona voidaan käyttää edullisesti mitä tahansa tämän tyyppisissä reaktioissa käytettyä Lewis-happoa, esimerkiksi alumiinikloridia, sinkkikloridia, ferrikloridia, tinakloridia, booritribromidia, väkevää rikkihappoa tai niiden kaltaisia voidaan käyttää. Käytettävän Lewis-hapon määrä voidaan määrätä sopivasti ja yleensä Lewis-happoa käytetään 2- - 6-kertainen- edullisesti 3- - 4-kertainen moolimäärä yleisen kaavan (18) mukaiseen yhdisteeseen verrattuna. Yleisen kaavan (19) tai (20) mukaisen yhdisteen määrä yleisen kaavan (18) mukaiseen yhdisteeseen nähden voi olla vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti ekvimolaarisesta määrästä viimeksimainitun kolminkertaiseen moolimäärään. Reaktiolämpötila voidaan valita sopivasti ja se on yleensä 20 - 120°C, edullisesti 40 - 70°C. Reaktioaika voi vaihdella riippuen lähtöaineiden tyypistä ja katalysaattorista ja reaktiolämpötilasta, ja yleensä reaktio on täydellinen 0,5 - 24 tunnissa.

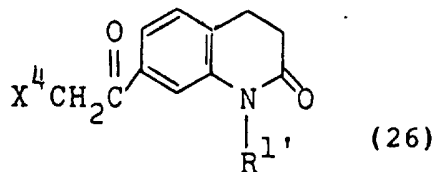
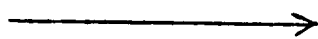
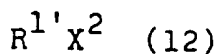
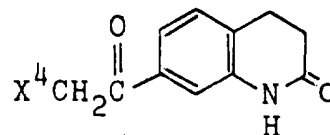
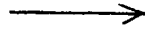
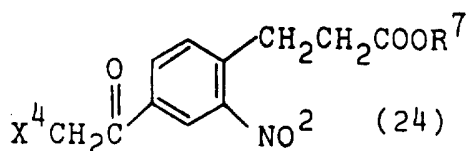
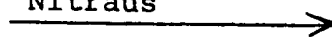
Reaktiokaavio 10a



tai



Nitraus



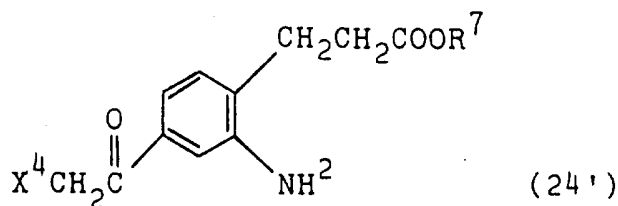
30 jossa X^2 on halogeeniatomi; $R^{1'}$ on alempi alkyyliryhmä, alempi alkenyyli-
ryhmä, alempi alkynyyli-
ryhmä tai fenyyli-
ryhmä; R^7 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; X^3 ja X^4 ovat samat kuin edellä on määritelty.

35 Yleisen kaavan (22) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (19) tai (20) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan toteuttaa samanlaisella menetelmällä kuin on kuvattu yleisen kaavan (18) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (19) tai (20) mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä lukuun

ottamatta reaktiolämpötilaa. Siten reaktio voidaan sopivasti saattaa tapahtumaan lämpötila-alueella $-50 - 120^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0 - 70^{\circ}\text{C}$:ssa. Reaktioaika voi vaihdella riippuen lähtöaineiden tyypistä ja katalysaattorista ja reaktiolämpötilasta, yleensä voidaan päästä täydelliseen reaktioon 0,5 - 24 tunnissa. Yhdisteen (23) nitraus suoritetaan yleensä tavanomaisissa aromaattisen yhdisteen nitrausolosuhteissa ilman liuotinta tai sopivan inertin orgaanisen liuottimen läsnä ollessa käyttäen nitrausainetta. Inerteistä liuottimista voidaan mainita esimerkkeinä etikkahappo, etikkahappoanhydridi ja väkevä rikkihappo. Nitrausaineista voidaan mainita esimerkkeinä savuava typpihappo, väkevä typpihappo, sekahappo (typpihapon seos rikkihapon, savuavan rikkihapon, fosforihapon tai etikkahappoanhydridin kanssa), alkalimetallinitraatin, esimerkiksi kaliumnitraatin tai natriumnitraatin, seos rikkihapon kanssa. Käytettävän nitrausaineen määrä voi olla lähtöaineeseen nähden ekvimolaarinen tai ylimäärä, ja nitraus suoritetaan yleensä lämpötila-alueella -30°C :sta huoneen lämpötilaan, edullisesti noin -30°C :ssa reaktioajan ollessa 5 minuutista 4 tuntiin.

Yleisen kaavan (25) mukainen karbostyriiliyhdiste valmistetaan suorittamalla yleisen kaavan (24) mukaiselle yhdisteelle pelkistys ja renkaan sulkeminen. Tämä reaktio voidaan toteuttaa (1) pelkistämällä yhdiste (24) pelkistyskatalysaattorilla sopivassa liuottimessa tai (2) pelkistämällä yhdiste (24) sopivassa inertissä liuottimessa käyttäen pelkistimenä metallin tai metallisuolan ja hapon seosta, metallin tai metallisuolan ja hydroksidinseosta tai alkali- metalli- tai ammoniumsulfidia. Siinä tapauksessa, että käytetään katalyyttistä pelkistysmenetelmää (1), voidaan esimerkkeinä kysymykseen tulevista liuottimista mainita vesi, etikkahappo, alkoholi kuten metanoli, etanoli, isopropanoli ja niiden kaltaiset, hiilivetyt kuten heksaani, sykloheksaani tai niiden kaltaiset, eetterit kuten dietyleeniglykolidimetyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani,

dietyylieetteri tai niiden kaltaiset, esteri kuten etyyli-
asettaatti, metyyliasetaatti tai niiden kaltaiset, aprootti-
nen polaarinen liuotin kuten dimetyyliformamidi. Kataly-
saattorina voidaan käyttää palladiumia, palladiummustaa,
5 palladium-hiilikatalyysaattoria, platinaa, platinaoksidia,
kuparikromiittia, Raney-nikkeliä tai niiden kaltaisia.
Käytettävän katalyysaattorin määrä voi olla 0,02 - 1,00
kertaa yhdisteen (24) paino. Reaktio saatetaan tapahtumaan
-20 - 100°C:ssa, edullisesti 0 - 50°C:ssa, 1 - 10 atmos-
10 fäärin vetypaineessa ja pelkistyminen on yleensä täydelli-
nen noin 0,5 - 10 tunnissa. Katalyyttinen pelkistys voi-
daan suorittaa edullisesti lisäämällä emäksistä ainetta
kuten natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia tai niiden
kaltaista. Toisaalta, siinä tapauksessa, että käytetään
15 menetelmää (2), voidaan pelkistimenä käyttää raudan, sinkin,
tinan tai stannikloridin seosta mineraalihapon kuten suola-
hapon tai rikkihapon kanssa tai raudan, ferrosulfaatin, sin-
kin tai tinan seosta alkalimetallihydroksidin kuten natrium-
hydroksidin, sulfidin kuten ammoniumsulfidin, ammoniakkin
20 vesiliuoksen tai ammoniumsuolan kuten ammoniumkloridin
kanssa. Mitä tulee käytettävään liuottimeen, voidaan esi-
merkkeinä mainita vesi, etikkahappo, metanoli, etanoli,
dioksaani ja niiden kaltaiset. Pelkistysreaktio-olosuhteet
voidaan valita sopivasti käytettävästä katalyysaattorista
25 riippuen ja yleensä reaktio saatetaan tapahtumaan -50 - 100°
C:ssa ja se menee loppuun 0,5 - 10 tunnissa. Esimerkiksi
siinä tapauksessa, että pelkistimenä käytetään stannoklori-
dia suolahapon kanssa, voidaan reaktio edullisesti toeut-
taa -20 - 50°C:ssa. Pelkistimen määrä voi olla vähintään
30 ekvimolaarinen, yleensä ekvimolaarisesta määrästä 3-kertai-
seen moolimäärään verrattuna lähtöaineeseen. Yllä maini-
tussa reaktiossa yleisen kaavan (24) mukaisen yhdisteen
nitroriikka muuttuu ensin aminoryhmäksi, jolloin muodostuu
yhdiste, jolla on yleinen kaava (24'):

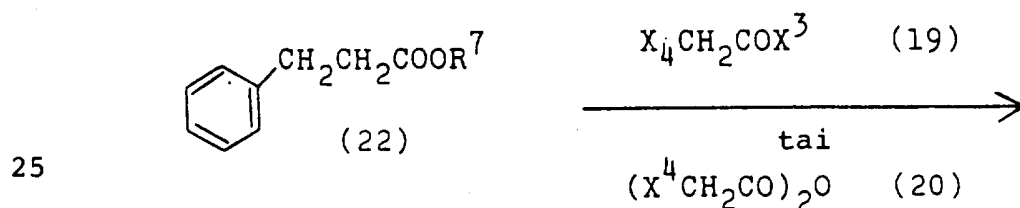


5

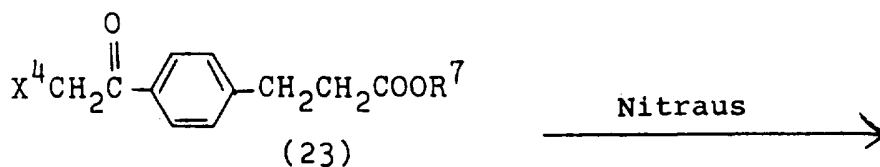
jossa R^7 ja X^4 ovat samat kuin edellä on määritelty. Sitten tämä yhdiste (24') muutetaan karbostyriiliyhdisteeksi (25) renkaansulkemisreaktiolla. Reaktiossa, jossa yhdiste (24) pelkistetään yhdisteeksi (24'), yhdisteen (24) karbonyyli-ryhmä ei reagoi pelkistykseen (2) mukaisissa pelkistysolosuhteissa, mutta pelkistykseen (1) olosuhteissa karbonyyli-ryhmä joskus muuttuu metyleeniryhmäksi. Valitsemalla pelkistysolosuhteet sopivasti voidaan karbonyyliryhmä säilyttää muuttumattomana. Yleisen kaavan (25) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (12) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan saattaa tapahtumaan menettelemällä samoin kuin on kuvattu aikaisemmin mainitun, yleisen kaavan (1-d) mukaisen yhdisteen ja yleisen kaavan (12) mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä.

20

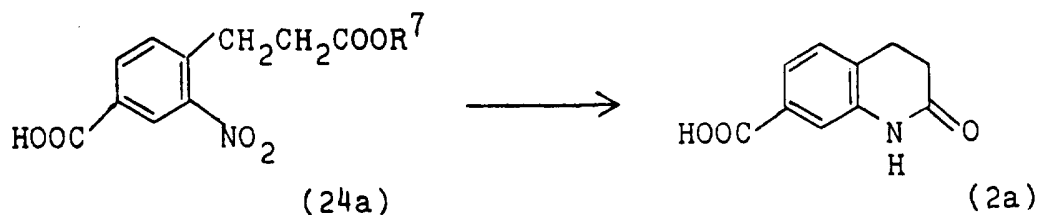
Reaktiokaava 10b



25



30

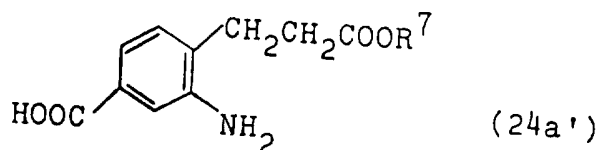


35

jossa R^7 , X^3 ja X^4 ovat samat kuin edellä on määritelty.

Yhdisteen (23) nitraus voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa kuin reaktiokaaviossa 10a esiintyvän yhdisteen (23) nitraus lukuunottamatta sitä, että reaktiolämpötila voidaan valita sopivasti. Reaktio voidaan edullisesti toteuttaa lämpötila-alueella -10°C :sta huoneen lämpötilaan.

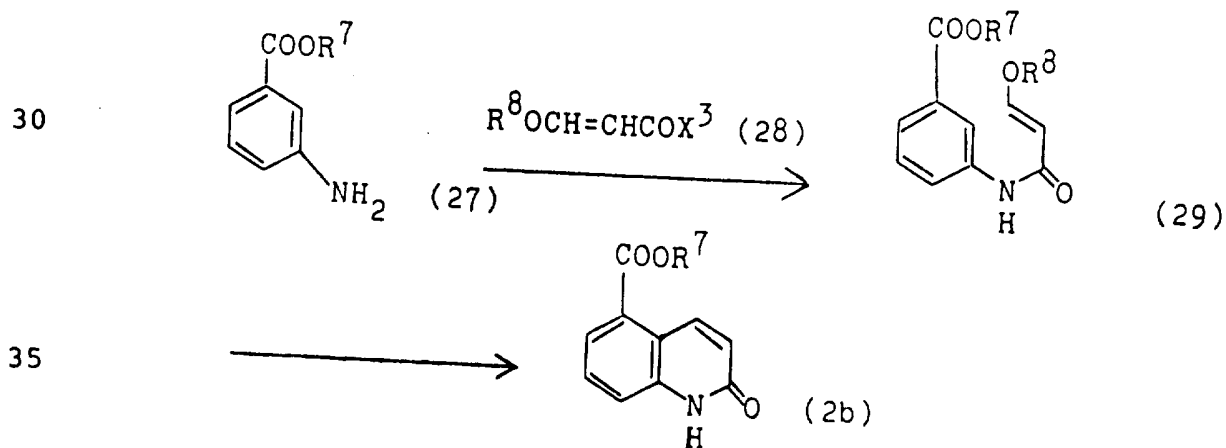
Reaktio yleisen kaavan (2a) mukaisen yhdisteen saamiseksi suorittamalla pelkistys ja renkaan sulkeminen yleisen kaavan (24a) mukaiselle yhdisteelle voidaan toteuttaa samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kuin on kuvattu reaktiokaavion 10a yhteydessä reaktiolle yleisen kaavan (26) mukaisen yhdisteen saamiseksi. Yllä mainitussa reaktiossa yhdisteen (24a) nitroriikka muuttetaan ensin aminoryhmäksi yleisen kaavan (24a') mukaisen yhdisteen saamiseksi,



jossa R^7 on sama kuin edellä on määritelty.

Yleisen kaavan (24') mukainen yhdiste muutetaan sitten yleisen kaavan (2a) mukaiseksi karbostyriiliyhdisteeksi renkaan sulkemisreaktiolla.

Reaktiokaavio 11



jossa R^7 ja X^3 ovat samat kuin edellä on määritelty; R^8 on alempi alkyyliryhmä.

Yleisen kaavan (27) mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan (28) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan saattaa tapahtumaan samanlaisissa olosuhteissa kuin yhdisteen (4) reaktio yhdisteen (5) kanssa silloin kun yhdiste (5) on karboksyylihappohalogenidi, lukuunottamatta reagoivien aineiden määrien suhdetta. Reaktio voidaan toteuttaa myös ilman emäksistä yhdistettä ja yleisen kaavan (27) mukaisen yhdisteen määrän suhde yleisen kaavan (28) mukaisen yhdisteen määrään on vähintään ekvimolaarinen määrä, edullisesti 1 - 5 kertaa viimeksi mainitun moolimäärä. Yleisen kaavan (29) mukainen yhdiste voidaan syklisoida hapon läsnä ollessa ilman liuotinta tai sopivan liuottimen läsnäollessa. Käytettävän hapon suhteen ei ole erityisiä rajoituksia ja voidaan käyttää mitä tahansa epäorgaanista tai orgaanista happoa, konkreettisina esimerkkeinä voidaan mainita epäorgaaninen happo kuten suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo; Lewis-happo kuten alumiinikloridi, booritrifluoridi, titaanitetra-

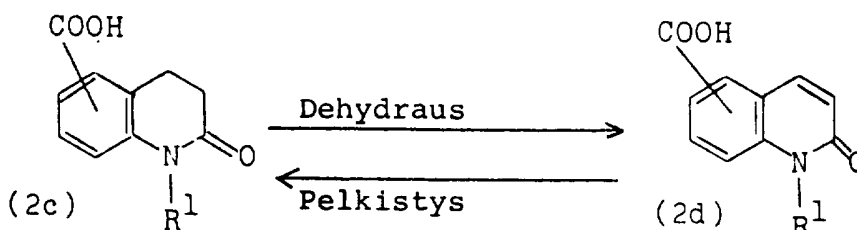
5
10
15
20
25
30
35

kloridi tai niiden kaltaiset; orgaaninen happo kuten muurahaishappo, etikkahappo, etaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo. Näistä hapoista suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo ovat erityisen edulliset. Käytettävän hapon määrään nähden ei ole erityisiä rajoituksia, määrä voidaan valita laajalta alueelta, yleensä happoa käytetään vähintään yhtä suuri painomäärä, edullisesti 10 - 50 paino-osaa yhtä yleisen kaavan (29) mukaisen yhdisteen paino-osaa kohti. Mitä tulee liuottimeen, voidaan käyttää mitä tahansa inerttiä liuotinta, esimerkiksi vesi, alempi alkoholi kuten metanoli, etanoli, propanoli tai niiden kaltaiset; eetteri kuten dioksaani, tetrahydrofuraani tai niiden kaltaiset; aromaattinen hiilivety kuten bentseeni, tolueeni tai niiden kaltaiset; halogeenihiilivety kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi tai niiden kaltaiset; asetonin, dimetyylisulfoksidin, dimetyyliformamidin, heksametyylifosfori-

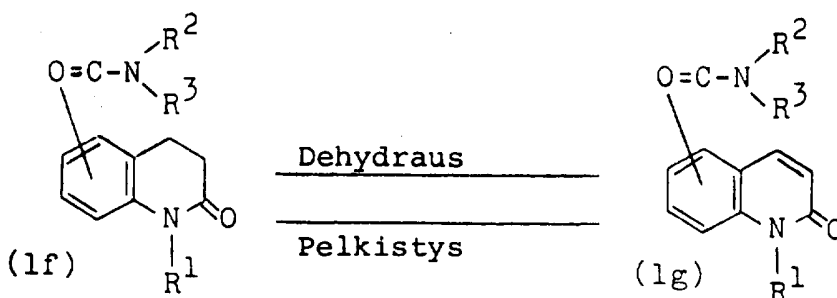
hapon triamidi tai niiden kaltaiset voidaan mainita esimerkkeinä. Näistä liuottimista vesiliukoinen liuotin kuten alempi alkoholi, eetteri, asetoni, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihapon triamidi tai niiden kaltaiset ovat edullisia. Tämä reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan 0 - 100°C:ssa, edullisesti lämpötila-alueella huoneen lämpötilasta 60°C:een ja reaktio menee yleensä loppuun 5 minuutin - 6 tunnin kuluessa.

Reaktiokaava 12

10



15



20

25

jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat samat kuin edellä on määritelty.

Yleisen kaavan (1g) tai (2d) mukainen yhdiste voidaan pelkistää soveltaen tavallisen katalyyttisen pelkistyksen olosuhteita. Tässä pelkistyksessä käytettävistä katalyysaattoreista voidaan mainita esimerkkeinä metallikatalyytti kuten palladium, palladium-hiili, platina, Raney-nikkeli tai niiden kaltaiset. Mainittua metallikatalyyttiä voidaan käyttää tavanomainen katalyyttinen määrä. Käytettävistä liuottimista esimerkkeinä voidaan mainita vesi, metanoli, etanoli, isopropanoli, dioksaani, tetrahydrofuuraani, heksaani, sykloheksaani, etyyliasetaatti ja niiden

30

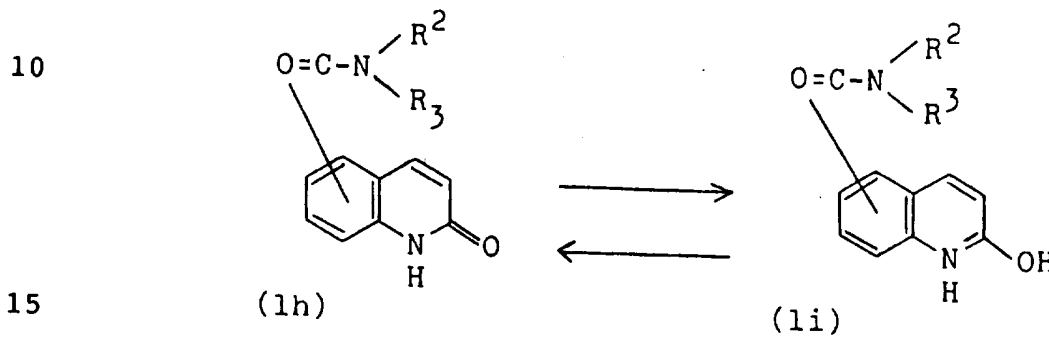
35

kaltaiset tai voidaan myös käyttää esimerkkeinä mainittujen liuottimien seosta. Pelkistys voidaan suorittaa normaalipaineessa tai korotetussa paineessa, yleensä pelkistys suoritetaan painealueella normaalipaineesta 20 kg/cm^2 :een, edullisesti alueella normaalipaineesta 10 kg/cm^2 :een. Pelkistys voidaan yleensä suorittaa $0 - 150^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti lämpötila-alueella huoneen lämpötilasta 100°C :een.

Yleisen kaavan (1f) tai (2c) mukainen yhdiste voidaan dehydrata sopivassa liuottimessa. Tässä reaktiossa käytettävistä hapettimista voidaan mainita esimerkkeinä bentsokinoni kuten 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinoni, kloraniili (2,3,5,6-tetraklooribentsokinoni) tai niiden kaltaiset, halogenointiaine kuten N-bromisukkinimidi, N-kloorisukkinimidi tai niiden kaltaiset, dehydrauskatalyytti kuten seleeni-dioksidi, palladium-hiili, palladiummusta, palladiumoksidi, Raney-nikkeli tai niiden kaltaiset. Hapettimen määrään nähden ei ole erityisiä rajoituksia ja määrä voidaan valita laajalta alueelta, yleensä voidaan käyttää ekvimolaarimäärästä 5-kertaiseen moolimäärään, edullisesti 1- - 2-kertainen moolimäärä hapetinta yleisen kaavan (1f) tai (2c) mukaisen yhdisteen määrään verrattuna. Siinä tapauksessa, että käytetään dehydrauskatalyyttiä, voidaan yleensä käyttää tavanomaista ylimäärää. Tässä reaktiossa käytettävistä liuottimista esimerkkeinä voidaan mainita eetteri kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, metoksietanoli, dimetoksietani tai niiden kaltaiset, aromaattinenhiilivety kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, kumeeni tai niiden kaltaiset, halogeenihiilivety kuten dikloorimetaani, dikloorietaani, kloroformi, hiilitetrakloridi tai niiden kaltaiset, alkoholi kuten butanoli, amyylialkoholi, heksanoli tai niiden kaltaiset, proottinen polaarinen liuotin kuten etikkahappo tai sen kaltaiset, aproottinen polaarinen liuotin kuten dimeytyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforihapon triamidi tai niiden kaltaiset. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan lämpötila-alueella huoneen lämpötilasta 300°C :een, edullisesti alueella huoneen lämpötilasta 200°C :een ja reaktio menee yleensä loppuun 1 - 40 tunnissa.

Esillä olevan keksinnön mukaisista yleisen kaavan (1) esittämistä yhdisteistä ne, joissa R^1 on vetyatomi ja joissa lisäksi on kaksoissidos hiili-hiilisidoksena karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä, voivat esiintyä tautomeriasysteemissä laktimi-laktaami-muodossa kuten on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa 13.

Reaktiokaavio 13



Esillä olevan keksinnön mukaisista yleisen kaavan (1) esittämistä yhdisteistä ne, joissa on emäksinen ryhmä, voidaan helposti muuttaa happoadditiosuoloikseen saattamalla ne reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Esimerkkeihin näistä hapoista kuuluvat epäorgaaniset hapot kuten suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, bromivetyhappo tai niiden kaltaiset, orgaaniset hapot kuten oksaalihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, omenahappo, viinihappo, sitruunahappo, bentsoehappo tai niiden kaltaiset.

Halutut yhdisteet, jotka on valmistettu yllä mainittujen erilaisten reaktiokaavioiden mukaisilla menetelmillä, voidaan helposti eristää ja puhdistaa tavanomaisin eristyskeinoin kuten liuotinuutolla, laimentamalla, uudelleenkiteyttämällä, pylväskromatografiolla, preparatiivisella ohutkerroskromatografiolla.

Esillä olevan keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat myös niiden optiset isomeerit.

35 Yleisen kaavan (1) mukaisia karbostyriilijohdannaisia

voidaan käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa yhdessä tavallisten farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa. Esimerkkejä kantajista, joita käytetään riippuen halutusta farmaseuttisen koostumuksen muodosta, ovat laimentimet ja täyteaineet kuten täytejauheet, laimentimet, sideaineet, kostutusaineet, hajotusaineet, pinta-aktiiviset aineet, luistoaineet.

Antoyksikköjen muodon suhteen ei ole erityisiä rajoituksia ja koostumukset voidaan valita mistä tahansa yksikköantomuodoista, joihin sisältyvät tabletit, pillerit, jauheet, nesteet, suspensiot, emulsiot, rakeet, kapselit, peräpuikot, ruiskeet (liuokset ja suspensiot) ja voiteet.

Mikäli tarkoituksena on formuloida valmiste tableteiksi, voidaan käyttää myös kantajia, jotka ovat tunnettuja tällä alueella, esimerkiksi täyteaineita kuten laktoosia, ruokosokeria, natriumkloridia, glukoosia, ureaa, tärkkelystä, kalsiumkarbonaattia, kaoliinia, kiteistä selluloosaa, piihappoa; sideaineita kuten vettä, etanolia, propanolia, puhdasta siirappia, glukoosiliuosta, tärkkelysliuosta, gelatiiniliuosta, karboksimeetyyliselluloosaa, kumi-lakkaa, metyyliiselluloosaa, kalsiumfosfaattia ja polyvinyylipyrrolidonia; hajotusaineita kuten kuivaa tärkkelystä, natriumalginaattia, agar-agar-jauhetta, laminaliajauhetta, natriumbikarbonaattia, kalsiumkarbonaattia, Tween-siä, natriumlauryylisulfaattia, steariinihapon monoglyseridiä, tärkkelystä, laktoosia; hajotusinhibiittoreita kuten ruokosokeria, steariinia, kookospähkinävoita, hydrattua öljyä; adsorptiokiihdyttimiä kuten kvaternaarista ammoniumemästä, natriumlauryylisulfaattia, kostutusaineita kuten glyseriiniä, tärkkelystä; adsorbentteja kuten tärkkelystä, laktoosia, kaoliinia, bentoniittia, kolloidista piihappoa; luistoaineita kuten puhdistettua talkkia, steariinihapon suolaa, boorihappojauhetta, polyetyleeniglykolia. Valmistettaessa tabletteja ne voidaan lisäksi pinnoittaa tavallisilla pinnoiteaineilla sokeripäällysteisten

tablettien, gelatiinikalvolla päällystettyjen tablettien, enterisellä päällysteellä pinnoitettujen tablettien, kalvoilla päällystettyjen tablettien tai kaksi- tai monikerrostablettien aikaansaamiseksi.

5 Mikäli tarkoituksena on formuloida valmiste pilleriksi, voidaan myös käyttää kantajia, jotka ovat tunnettuja ja laajalti käytössä tällä alueella, esimerkiksi täyteaineita kuten glukoosia, laktoosia, tärkkelystä, kookospähkinävoita, hydrattuja öljyjä, kaoliinia ja talkkia; sideaineita kuten 10 jauhettua arabikumia, jauhettua traganttikumia, gelatiinia ja etanolia; hajoitusaineita kuten laminariaa ja agar-
agaria.

Mikäli tarkoituksena on formuloida koostumus peräpuikoiksi voidaan myös käyttää kantajia, jotka ovat tunnettuja ja laajalti käytössä tällä alueella, esimerkiksi polyetyleeniglykoleja, kookospähkinävoita, korkeampia alkoholeja, korkeampien alkoholien estereitä, gelatiinia ja puolisynteettisiä glyseridejä.

Mikäli tarkoituksena on formuloida koostumus ruiskevalmisteiksi, steriloidaan liuokset ja suspensiot ja ne 20 ovat edullisesti veren suhteen isotonisia. Tehtäessä ruiskevalmisteita voidaan myös käyttää jokaista kantajaa, jota tavanomaisesti käytetään tällä alalla, esimerkiksi vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, etoksyloitua isostearyylialkoholia, polyoksyloitua isostearyylialkoholia, polyoksietylenisorbitolia, sorbitaaniestereitä. Näissä tapauksissa voidaan lisätä myös sopivat määrät natriumkloridia, 25 glukoosia tai glyseriiniä haluttuihin valmisteisiin niiden saamiseksi isotonisiksi. Edelleen voidaan haluttuihin valmisteisiin lisätä, liuotusapuaineita, puskureita, 30 analgeettisia aineita, säilöntäaineita sekä väriaineita, hajusteita, mausteita, makeutusaineita ja muita lääkeaineita, mikäli tämä on tarpeen.

Farmaseuttiseen valmisteeseen (kardiotoniseen koostumukseen) sisällytettävän, yleisen kaavan (1) mukaisen 35

yhdisteen määrään nähden ei ole erityisiä rajoituksia ja se voidaan sopivasti valita laajalta alueelta, ja tavallisesti 1 - 70 paino-%, edullisesti 1 - 30 paino-% koko koostumuksesta on suositeltava määrä.

5 Yllä mainittua kardiotonista koostumusta voidaan käyttää erilaisilla tavoilla riippuen käyttötarkoituksesta ilman rajoituksia, siten koostumusta annetaan sopivalla menetelmällä riippuen valmistemuodosta, potilaan iästä, sukupuolesta, oireyhtymästä ja muista tekijöistä. Esi-
10 merkiksi tabletteja, pillereitä, liuoksia, suspensioita, emulsioita, rakeita ja kapseleita annetaan suun kautta; ja ruiskevalmisteita annetaan laskimonsisäisesti yksinään tai sekoitettuna ruisketransfuusionesteisiin kuten glukoosi-
15 liuoksiin ja aminohappoliuoksiin; mikäli se on tarpeen, annetaan ruiskeliuoksia yksinään lihakseen, ihonsisäisesti, ihon alle tai vatsaontelon sisäisesti; peräpuikkoja annetaan rektaalaisesti.

Esillä olevan kardiotonisen koostumuksen annostus valitaan sopivasti riippuen käyttötavasta, potilaan iästä, sukupuolesta, oireyhtymästä ja muista tekijöistä, yleensä
20 voidaan antaa 0,01 - 10 mg/kg kehon painoa vuorokaudessa yleisen kaavan (1) mukaista yhdistettä aktiivisena aineosana, ja 0,1 - 200 mg aktiivista aineosaa voi sisältyä annosyksikköön.

25 Esimerkkejä kardiotonisista koostumuksista, jotka sisältävät esillä olevan keksinnön mukaista karbostyriili-johdannaista, annetaan seuraavasti:

Esimerkki tablettien valmistamisesta - 1

Käyttäen tavanomaista menettelytapaa valmistettiin
30 tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

6- 4 -(3,4-dimetoksibentsyyli)-1-	
piperatsinyylikarbonyyli 7 -3,4-	
dihydrokarbostyriili	5 mg
Tärkkelys	132 mg
Magnesiumstearaatti	18 mg
35 Laktoosi	45 mg
	<hr/>
Yhteensä	200 mg

Esimerkki tablettien valmistamisesta - 2

Käyttäen tavanomaista menettelytapaa valmistettiin tabletteja, joilla oli seuraava koostumus:

5	6- <u>4</u> -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli- <u>7</u> -3,4-dihydrokarbostyriili	10 mg
	Tärkkelys	127 mg
	Magnesiumstearaatti	18 mg
	Laktoosi	45 mg
	Yhteensä	200 mg

10 Esimerkki tablettien valmistamisesta - 3

Käyttäen tavanomaista menettelytapaa valmistettiin tabletteja, joilla oli seuraava koostumus:

15	6-(4-isobutyryyli-1-piperatsinyyli-karbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi	5 mg
	Tärkkelys	132 mg
	Magnesiumstearaatti	18 mg
	Laktoosi	45 mg
	Yhteensä	200 mg

Esimerkki ruiskeiden valmistamisesta:

20	6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli-karbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili	500 mg
	Polyetyleeniglykoli (molekyyllipaino 4000)	0,3 g
	Natriumkloridi	0,9 g
	Polyoksietyleenisorbitaanin mono-oleaatti	0,4 g
25	Natriummetabisulfiitti	0,1 g
	Metyyli-p-hydroksibentsoaatti	0,18 g
	Propyyli-p-hydroksibentsoaatti	0,02 g
	Tislattua vettä ruiskeita varten	100 ml

30 Yllä mainitut metyyli-p-hydroksibentsoaatti, propyyli-p-hydroksibentsoaatti, natriumkloridi ja natriummetabisulfiitti liuotettiin noin puoleen tislattun veden määrästä 80°C:ssa sekoittaen. Saatu liuos jäähdytettiin 40°C:een ja 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, polyetyleeniglykoli ja polyoksietyleenisorbitaanin mono-oleaatti liuotettiin esitettyssä järjes-

35

tyksessä liuokseen. Tähän liuokseen lisättiin edelleen ruiskeisiin tarkoitettua tislattua vettä lopulliseen määrättyyn tilavuuteen asti ja steriloidiin sitten steriili-suodatuksella käyttäen sopivaa suodatinpaperia. Ampullit
5 täytettiin panemalla kuhunkin erikseen yksi millilitra saattua liuosta ruiskevalmisteiden aikaan saamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaisten kaavan (1) esittämien yhdisteiden farmakologista tehoa tutkittiin seuraavassa selostetuilla koemenetelmillä seuraavin tuloksin.

10 Kokeissa käytetyt yhdisteet olivat seuraavat:

Yhdiste Yhdisteen nimi

n:o

- | | | |
|----|----|--|
| | 1 | 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili |
| 15 | 2 | 6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| | 3 | 6- $\sqrt{4}$ -(2-syaanietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi |
| | 4 | 6-(4-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili |
| 20 | 5 | 6- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| | 6 | 6- $\sqrt{4}$ -(4-syaanibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| 25 | 7 | 6- $\sqrt{4}$ -(4-metoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| | 8 | 6- $\sqrt{4}$ -(3-klooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| | 9 | 6- $\sqrt{4}$ -(3,4-diklooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| 30 | 10 | 6- $\sqrt{4}$ -(4-nitrobentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| | 11 | 6- $\sqrt{4}$ -(4-metyyllibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili |
| 35 | 12 | 6-(4-etoksikarbonyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili |

Yhdiste Yhdisteen nimi

n:o

- 13 6-(4-furoyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili
- 5 14 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 15 6- Δ 4-(4-metyylibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili
- 16 6- Δ 4-(4-metoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 10 17 6- Δ 4-(4-klooribentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 18 6- Δ 4-(3,4-dimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 15 19 6- Δ 4-(4-nitrobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 20 6- Δ N-metyyli-N-(4-metoksibentsyyli)karbamoyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili
- 21 6- Δ N-metyyli-N-(3,4-metyleenidioksibentsyyli)karbamoyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili
- 20 22 6- Δ N-metyyli-N-(4-klooribentsyyli)karbamoyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili
- 23 Amrinone: Δ 3-amino-5-(4-pyridinyyli)-2-(H)-pyridinoni Δ 7
- 25 24 6- Δ 4-(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-karbostyriili, monohydrokloridi
- 25 6- Δ 4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-karbostyriili, monohydrokloridi
- 26 6- Δ 4-(2-bentsoyylieetyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili
- 30 27 Dobutamiini: 3,4-dihydroksi-N- Δ 3-(4-hydroksifenyli)-1-metyylipropyyli Δ 7- Δ 5-fenyylieetyyliamiini
- 28 6- Δ 4-(4-klooribentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-karbostyriili, monohydrokloridi
- 35 29 6- Δ 4-(3-bentsoyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ 7-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Yhdiste Yhdisteen nimi

n:o

- 30 6- $\sqrt{4}$ -(4-hydroksibentsooyli)metyyli-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydro-
5 kloridin 1/2 hydraatti
- 31 6-(4-propyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
hydrokarbostyriili
- 32 6- $\sqrt{4}$ -(3-klooribentsooyli)metyyli-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydro-
10 kloridin 1/2 hydraatti
- 33 6-(4-isopentyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili
- 34 6- $\sqrt{4}$ -(4-metyylitiobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 15 35 6- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydroklo-
ridi
- 36 6- $\sqrt{4}$ -(4-aminobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
3,4-dihydrokarbostyriili
- 20 37 6- $\sqrt{4}$ -(4-asetyyliaminobentsyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydroklo-
ridin 3/2-hydraatti
- 38 6-(4-isobutyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbosty-
riili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti
- 25 39 6- $\sqrt{4}$ -(4-metyylibentsooylimetyyli)-1-piperatsinyylikar-
bonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 40 6-(4-sykloheksyylimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 41 6-(4-isobutyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
30 dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 42 6-(4-propargyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
hydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 43 6- $\sqrt{4}$ -metoksibentsooyli)metyyli-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 35 44 6-(4-n-heksyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
hydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Yhdiste n:o	Yhdisteen nimi
45	1-metyyli-6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili
5 46	6-(4-allyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
47	1-propargyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi,
48	1-bentsyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
10 49	1-allyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
15 50	6- $\sqrt{4}$ -(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, dihydraatti
51	6-(1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili
52	6-(4-metyyli-1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili,
20 53	6-(4-bentsyyli-1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, 1/2-hydraatti
54	6-(1-pyrrolidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili
55	6-{4- $\sqrt{3}$ -(2-kloorifenoksi)propyyli}-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
25 56	6-{4- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)etyyli}-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
57	6-{4- $\sqrt{2}$ -(3,4-metyleenidioksifenoksi)etyyli}-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
30 58	6- $\sqrt{4}$ -(5-bentsoyylipentyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin monohydraatti
59	6-{4- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetoksibentsoyyli)propyyli}-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti
35	

77852

Yhdiste Yhdisteen nimi

n:o

- 60 6- $\sqrt{4}$ -(3-kloorikinnamoyyli)-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
3,4-dihydrokarbostyriili, 1/4-hydraatti
- 5 61 6- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksikinnamoyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili
- 62 6- $\sqrt{4}$ -(2-asetyylioksipropyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin
1/2-hydraatti
- 10 63 6-(4-isobutylyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbosty-
riili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti
- 64 7-(4-bentsyyli-1-piperatsiinikarbonyyli)-3,4-dihydro-
karbostyriili, monohydrokloridi
- 65 8- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
15 3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 66 6-(4-etoksikarbonyylimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyy-
li)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 67 6- $\sqrt{4}$ -(2-etoksikarbonyylietyyli)-1-piperatsinyylikar-
bonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili
- 20 68 6- $\sqrt{4}$ -(2-klooripropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
- 69 6-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
3,4-dihydrokarbostyriili
- 70 6-(4-formyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydro-
25 karbostyriili
- 71 6-{4- $\sqrt{2}$ -(4-asetyyliminobentsoyyli)etyyli $\sqrt{7}$ -1-pipe-
ratsinyylikarbonyyli}-3,4-dihydrokarbostyriili
- 72 6- $\sqrt{4}$ -(4-metoksifenyyli)asetyyli-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili

30 Farmakologinen koe - 1

Täysikasvuiset sekarotuiset koirat, joita oli kummas-
takin sukupuolesta ja jotka painoivat 8 - 13 kg, nukutettiin
natriumpentobarbitaalilla, jota annettiin annos 30 mg/kg
laskimonsisäisesti. Kun oli vielä annettu laskimonsisäi-
35 sestä natriumhepariinia annos 1000 U/kg, koe-eläin lopetet-

tiin laskemalla veri. Koiran sydän poistettiin ja upotettiin välittömästi Locke'n liuokseen, sitten oikea sepelvaltimo yhdistettiin kanyylillä eteissolmukkeen valtimoon ja oikea eteinen eristettiin varovasti.

5 Seuraavaksi sekarotuiset luovuttajakoirat, joita oli kummastakin sukupuolesta ja jotka painoivat 18 - 27 kg, nukutettiin natriumpentobarbitaalilla antamalla sitä laskimonsisäisesti annos 30 mg/kg ja niitä käsiteltiin edelleen antamalla laskimon sisäisesti natriumhepariinia annos 1000
10 U/kg.

Yllä mainitun oikean eteisen läpi johdettiin veri luovuttajakoiran kaulavaltimosta Peristaric-pumpun avulla. Veren läpivirtauspaine pidettiin vakiona 100 mmHg. Oikean eteisen liike mitattiin voimansiirtojärjestelmän avulla
15 staattisen jännityksen ollessa 2 g. Sepelvaltimoiden läpi virranneen veren määrä mitattiin elektromagneettisella virtausmittarilla. Kaikki tulokset rekisteröitiin mustepiirturilla. Tämä koemenetelmä on selostettu artik-
kelissa, jonka ovat kirjoittaneet Chiba et al., "Japan
20 Journal of Pharmacology, 25, 433-439, (1975), Naunun-Schmiedberg's Arch. Pharmacology, 289, 315-325, (1975).

Liuosta, joka sisälsi tutkittavaa yhdistettä, injektointiin valtimoon kumiputken kautta, joka oli liitetty lähelle kanyyliä, määrä 10 - 30 ul.

25 Tutkittavan yhdisteen positiivinen lihassupistava vaikutus ilmoitetaan ennen ja jälkeen yhdisteen injektointia kehittyneen jännityksen prosenttimääränä. Yhdisteen vaikutus veren virtaukseen sepelvaltimossa ilmoitetaan absoluuttisena arvona (ml/ minuutti) joka saadaan ennen
30 yhdisteen injektointia saatuun arvoon nähden.

Tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1

	Yhdiste	Annos	Muutos eteislihaksen supistuvuudessa	Verivirtauksen muutos sepelvaltimossa
	n:o			
	1	1 u mol	11,7 %	1 ml/minuutti
5	2	1 u mol	165,0	4
	3	300 n mol	24,3	-
	4	1 u mol	64,8	1,5
	5	1 u mol	63,2	-
	6	300 n mol	-	1
10	7	300 n mol	21,4	-
	8	300 n mol	20,5	-
	9	300 n mol	24	-
	10	100 n mol	10,5	-
	11	300 n mol	23,2	2
15	12	1 u mol	125,0	2,5
	13	1 u mol	80,0	1
	14	1 u mol	145,5	1,5
	15	1 u mol	96,2	1,5
	16	1 u mol	132,0	2,5
20	17	1 u mol	68,0	2
	18	1 u mol	114,6	3
	19	1 u mol	94,6	1,5
	23(a)	1 u mol	57,5	-

Taulukko 2

	Yhdiste	Annos	Muutos eteislihaksen supistuvuudessa	Verivirtauksen muutos sepelvaltimossa
	n:o			
25	20	300 n mol	42,2 %	2,0 ml/minuutti
	21	300 n mol	42,0	1,5
	22	300 n mol	53,5	1,5
30	23(b)	1 u mol	58,8	-

Farmakologinen koe - 2

Sekarotuiset koirat, joita oli kummastakin sukupuolesta, ja jotka painoivat 9 - 15 kg, nukutettiin natriumpentobarbitaalilla, jota annettiin aluksi annos 30 mg/kg laskimonsisäisesti ja sen jälkeen nopeudella 4 mg/kg/tunti

35

laskimonsisäisesti käyttäen infuusiopumppua. Hengityslaitetta käyttäen eläimet saatettiin hengittämään huoneilmaa hengitysilmamäärän ollessa 20 ml/kg 18 kertaa minuutissa. Rinta avattiin keskiviivaviilloksella ja sydän oli avoinna sydämen ulkokalvon kiinnikkeissä.

Sydänlihaksen supistusvoima mitattiin Walton-Brodie-tyyppisellä jännitysmittarikaarella, joka oli liitetty vasempaan kammioon. Systeeminen verenpaine mitattiin vasemmasta reisivaltimosta painemittarilla. Kaikki lukemat esitettiin graafisesti suoraviivapiirturilla.

Tutkittava yhdiste injektointiin vasempaan reislaskimoon.

Yhdisteiden lihassupistavat vaikutukset on ilmoitettu prosenttimäärinä verrattuna ennen yhdisteen injektointia saatuun jännitykseen.

Yhdisteen vaikutus verenpaineeseen (mmHg) on ilmoitettu ennen ja jälkeen yhdisteen injektointia saatujen arvojen erona.

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 3.

20

Taulukko 3

Yhdiste n:o	Annos (mg/kg)	Muutos vasemman kammion supistuvuudessa (%)	Verenpaine (mmHg)	
			Diastolinen	Systolinen
24	1	74,4	-52	-34
25	1	29,6	-42	-24
26	1	17,9	-20	-18
14	1	40,5	-36	-22
2	1	20,0	-38	-44
27	0,01	83,9	-30	32

30

Farmakologinen koe - 3

Täysikasvuiset sekarotuiset koirat, joita oli kummastakin sukupuolesta ja jotka painoivat 8 - 13 kg, nukutettiin natriumpentobarbitaalilla, jota annettiin annos 30 mg/kg laskimonsisäisesti. Kun vielä oli annettu natriumhepariinia laskimonsisäisesti annos 1000 U/kg, koe-eläin

35

tapettiin laskemalla veri. Koiran sydän poistettiin ja preparaatti käsitti olennaisesti etunystylihaksen, joka oli poistettu yhdessä kammioväliseinämän kanssa ja pantu kylmään Tyrode'n liuokseen. Preparaatti pantiin lasiseen vesihauteeseen, joka pidettiin noin 38°C:ssa, ja sen kautta kierrätettiin luovuttajakoiran veri kanyylillä yhdistetyn väliseinämän valtimon kautta vakioaineella 100 mmHg. Luovuttajina käytetyt koirat painoivat 18 - 27 kg ja ne nukutettiin natriumpentobarbitaalilla, jota annettiin 30 mg/kg laskimonsisäisesti ja käsiteltiin edelleen antamalla laskimonsisäisesti natriumhepariinia annos 1000 U/kg. Nystylihas saatettiin toimimaan kohtisuoralla värähtelyllä, joka oli noin 1,5 kertaa kynnysjännite (0,5 - 3 volttia) ja jonka kesto oli 5 sekuntia vakionopeudella 120 sykäystä minuutissa bipolaarisilla tahdistuselektrodeilla. Nystylihaksen kehittämä jännitys mitattiin jännitysmittarilla. Lihasta kuormitettiin noin 1,5 g:n painolla. Etumaisen seinävaltimon läpi virrannut verimäärä mitattiin elektromagneettisella virtausmittarilla. Kehittynyt jännitys ja verivirtaus esitettiin graafisesti korjauspiirturin avulla. (Tämän kokeen menetelmän yksityiskohdat on esitetty artikkelissa, jonka ovat kirjoittaneet Endoh ja Hashimoto, American Journal of Physiology, 218, 1459-1463, (1970).)

Tutkittavaa yhdistettä injektoitiin valtimonsisäisesti määrä 10 - 30 µl 4 sekunnissa.

Yhdisteiden lihassupistavat vaikutukset on ilmoitettu prosenttimäärinä verrattuna ennen yhdisteen injektointia kehittyneeseen jännitykseen.

Yhdisteen vaikutus veren virtausmäärään on ilmoitettu ennen ja jälkeen yhdisteen injektointia saatujen arvojen erona (ml/minuutti).

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 4.

Taulukko 4

	Yhdiste n:o	Annos	Muutos eteislihaksen supistuvuudessa	Verivirtauksen muu- tos sepelvaltimossa
	24	1 u mol	93,9 %	6,5 ml/ minuutti
5	25	1 u mol	100	5,5
	26	1 u mol	73,9	4
	28	300 n mol	68	3,5
	29	300 n mol	65	2
	30	1 u mol	17	-
10	31	1 u mol	78	2,5
	32	1 u mol	78	1,5
	33	1 u mol	105	2,5
	34	1 u mol	55,6	3,5
	35	1 u mol	18	5
15	36	1 u mol	14,3	-
	37	1 u mol	14,5	-
	38	1 u mol	80	4
	39	1 u mol	28,6	3
	40	1 u mol	51,1	2
20	41	1 u mol	130	2,5
	42	1 u mol	18,2	3,5
	43	1 u mol	16	3,5
	44	1 u mol	14,9	3,5
	45	1 u mol	16,7	2
25	46	1 u mol	15,6	3
	47	1 u mol	11	2,5
	48	1 u mol	17,4	3,5
	49	1 u mol	8,8	3
	50	1 u mol	8,0	0,5
30	51	1 u mol	25,6	1,5
	52	1 u mol	39,5	2,5
	53	300 n mol	10,4	1,0
	54	1 u mol	28,6	0,5
	55	1 u mol	46,8	1,5
35	56	1 u mol	13,5	4

Yhdiste n:o	Annos	Muutos eteislihaksen supistuvuudessa	Verivirtauksen muu- tos sepelvaltimossa
57	1 u mol	13,2	3,5 ml/minuutti
58	1 u mol	45,5	3,8
5	59	1 u mol	25,0
60	300 n mol	12,5	1,0
61	1 u mol	48,0	-
62	1 u mol	8,3	3,5
63	3 u mol	10	-
10	64	1 u mol	9,0
65	1 u mol	6,6	0,9
66	1 u mol	11,8	0,6
67	1 u mol	25,0	1,2
68	1 u mol	31,8	4,1
15	69	3 u mol	10
70	3 u mol	10	-
71	3 u mol	19,4	-
72	1 u mol	20,8	5,5
23(a)	1 u mol	54,8	-

20 Esillä olevaa keksintöä valaistaan yksityiskohtai-
semmin seuraavien esimerkkien avulla, joissa lähtöaineina
käytettävien yhdisteiden valmistus on esitetty viite-esi-
merkeissä ja keksinnön kohteena olevien yhdisteiden valmis-
tus on esitetty esimerkeissä.

25 Viite-esimerkki 1

30 50 g 6-(α -pyridiniumasetyyli)-3,4-dihydrokarbosty-
riilikloridia ja 50 g natriumhydroksidia suspendoitiin 1
litraan vettä ja suspensiota sekoitettiin 90 - 100°C:ssa
3 tunnin ajan. Kun reaktio oli täydellinen, lisättiin
35 teitty määrä väkevää suolahappoa reaktioseokseen niin että
seoksen pH tuli olemaan noin 2 kiteiden saostamiseksi, ki-
teet otettiin sitten talteen suodattamalla. Uudelleenki-
teytys dimetyyliformamidista antoi 19,1 g 6-karboksi-3,4-
dihydrokarbostyriiliä. Sulamispiste yli 300°C. Vaalean
keltaisia jauhemaisia kiteitä.

Viite-esimerkki 2

10 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 6,0 g N-hydroksisukkinimidiä suspendoitiin 200 ml:aan dioksaania. Sitten lisättiin tipoittain 12,4 g diklooriheksyylikarbodi-
 5 imidiä liuotettuna 50 ml:aan dioksaania suspensioon samalla kun tätä jäädytettiin jäällä ja sekoitettiin. Reaktio-
 seosta kuumennettiin 90°C:ssä 4 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpö-
 tilaan ja saostuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja
 10 emäliuos väkevöitiin tislamalla. Jäännös uudelleenkitey-
 tettiin dimetyyliformamidin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin 10,8 g sukkinimidi-3,4-dihydrokarbostyriili-6-
 karboksylaattia.

Sulamispiste: 234,5 - 236°C.

15 Värittämiä hiutalemaisia kiteitä.

Viite-esimerkki 3

15,1 g 6-asetyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä liuotettiin 100 ml:aan etikkahappoa ja liuos pidettiin lämpötilassa 35 - 40°C. 10 ml etikkahappoa, joka sisälsi 11,2 ml bromia,
 20 lisättiin tipoittain yllä mainittuun liuokseen 3,5 tunnin kuluessa sekoittaen. Reaktioseoksen annettiin seistä yön yli ja seoksessa saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä etikkahappoa. Näin saatuja kiteitä käsiteltiin aktiivihielellä käyttäen liuot-
 25 timena etanolia. Uudelleenkiteytys etanolista antoi 19,5 g 6-dibromiasetyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä vaalean kel-
 taisina neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 168 - 169°C.

Viite-esimerkki 4

250 ml:aan vettä liuotettiin 26 g natriumhydroksi-
 30 dia, sitten lämpötilassa 90 - 100°C ja sekoittaen lisät-
 tiin 35 g 6-dibromiasetyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja annettiin reagoida 3 tuntia. Kun reaktio oli mennyt lop-
 puun, reaktioseos jäädytettiin ja seokseen muodostunut liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Emäliuos teh-
 35 tiin happameksi väkevällä suolahapolla ja saostuneet kiteet

otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Näin saadut kiteet uudelleenkiteytettiin kahdesti etanolista, jolloin saatiin 10,5 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä vaalean keltaisina amorfisina kiteinä. Sulamispiste:

5 324,5 - 327°C. (hajosi)

Viite-esimerkki 5

60 g 6-(α -klooriasetyyli)karbostyriiliä suspendoitiin 0,5 kg:aan pyridiiniä ja sekoitettiin 80 - 90°C:ssa 2 tunnin ajan, sen jälkeen suspensiota sekoitettiin 1 tunnin ajan jäädyttäen jäällä. Näin muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 70 g 6-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridin 1/2-hydraattia värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: yli 300°C.

15 Viite-esimerkki 6

69,7 g 6-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridia ja 65 g natriumhydroksidia liuotettiin 0,6 litraan vettä ja sekoitettiin lämpötilassa 60 - 70°C 3 tunnin ajan. Samalla kun jäädytettiin jäällä lisättiin reaktioseokseen väkevää suolahappoa, niin että seoksen pH saatiin suunnilleen arvoon 2. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 41,4 g 6-karboksikarbostyriiliä. Vaalean ruskeita jauhe-
20 maisia kiteitä. Sulamispiste: yli 300°C.

25 Viite-esimerkki 7

100 g m-aminobentsoehappoa suspendoitiin 1 litraan dietyylieetteriä ja huoneen lämpötilassa lisättiin tipoittain 44,6 g β -etoksiakryylikloridia samalla sekoittaen. Sitten reaktioseosta lämmitettiin 40°C:ssa 5 tuntia. Kun reaktio oli mennyt loppuun, saostunut aines otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä kolmesti, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 60 g m-karboksi-N-(β -etoksiakryloyyli)aniliinia. Värittömiä pum-
30 pulimaisia kiteitä. Sulamispiste: 200,5 - 202°C.

35 Viite-esimerkki 8

8 g m-karboksi-N-(β -etoksiakryloyyli)aniliinia lisättiin 80 ml:aan väkevää rikkihappoa ja sekoitettiin

huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten sekoitettiin 50°C:ssa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin jäihin ja seoksen pH säädettiin arvoon 3 - 4 lisäämällä 10N natriumhydroksidin vesiliuosta. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, uudelleenkiteytettiin dimetyyli-

5 formamidista, jolloin saatiin 4,26 g 5-karboksikarbostyriiliä. Vaalean keltaisia jauhemaisia kiteitä. Sulamispiste: yli 320°C.

10 NMR (DMSO): δ 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,80 (m, 3H), 8,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Viite-esimerkki 9

Seos, jonka muodostivat 50 g metyyli-3-fenyylipropionaattia, 51,6 g klooriasetyylikloridia ja 250 ml dikloorimetaania, jäähdytettiin 0°C:een. Sen jälkeen lämpötilassa

15 0 - 10°C lisättiin hitaasti 122 g alumiinikloridia samalla sekoittaen, sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan ja annettiin seistä yli yön. Reaktioseos kaadettiin jään ja väkevän suolahapon seokseen ja uutettiin kloroformilla, sitten kloroformikerros pestiin vedellä,

20 kuivattiin ja kloroformi poistettiin tislaamalla, jolloin saatiin jäännös; jäännökseen lisättiin sitten isopropyylieetteriä kiteytymisen aikaansaamiseksi. Kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 53,4 g metyyli-3-(4-klooriasetyylifenyyli)-

25 propionaattia. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 90 - 92°C.

Viite-esimerkki 10

36,26 g metyyli-3-(4-klooriasetyylifenyyli)propionaattia liuotettiin 300 ml:aan väkevää rikkihappoa, sitten

30 lisättiin tipoittain 20,9 g savuavaa typpihappoa (d = 1,52) jäähdyttäen jäillä ja sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, sen jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin, kloroformi

35 poistettiin sitten tislaamalla. Näin saatua jäännöstä käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä ja kiteytettiin

lisäämällä eetteriä. Kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 26,7 g metyyli-3-(4-karboksyyli-2-nitrofenyyli)propionaattia. Vaalean keltaisia prismamaisia kiteitä. Sulamispiste:

5 120 - 122°C.

Viite-esimerkki 11

5 g metyyli-3-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)propionaattia, 8,87 ml 2,226N natriumhydroksidin metanoliliuosta, 100 ml metanolai ja 1 g 5-prosenttista palladium-hiilikatalyysaattoria (joka sisälsi 50 % vettä), sekoitettiin yhteen ja seosta pelkistettiin katalyyttisesti normaalilämpötilassa ja normaalipaineessa. Katalyysaattori poistettiin suodattamalla ja emäliuokseen lisättiin väkevää suolahappoa pH:n säätämiseksi arvoon 1 ja muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 3,62 g 7-karboksyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: yli 320°C. NMR (DMSO): $\delta = 2,33 - 2,60$ (m, 2H), $2,77 - 3,05$ (m, 2H), $7,21$ (d, J = 8,5 Hz, 1H), $7,38 - 7,53$ (m, 2H), $10,15$ (s, 1H).

20

Viite-esimerkki 12

Liuokseen, jonka muodosti 467 g klooriasetyylikloridia 400 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin 735 g alumiinikloridia kolmena eränä, kulloinkin kolmannes koko määrästä, alle 30°C:n lämpötilassa sekoittaen, sitten seokseen lisättiin 200 g karbostyriiliä samassa lämpötilassa sekoittaen. Reaktioseosta refluksoitettiin sitten 6 tuntia. Kun reaktio oli täydellinen, kaadettiin reaktioseos jään ja väkevän suolahapon seokseen ja muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin kuumalla metanolilla, jolloin saatiin 153 g 6-klooriasetyylikarbostyriiliä. Emäliuos väkevöitiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin silikageeli-pylväskromatografiolla. Uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 35,41 g 8-klooriasetyylikarbostyriiliä. Vaalean keltaisia neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 177,5 -

35 179°C.

Viite-esimerkki 13

30 g 8-klooriasetyylikarbostyriiliä sekoitettiin 300 ml:aan pyridiiniä ja sekoitettiin 80 - 90°C:ssa 2,5 tuntia lämmittäen. Sen jälkeen reaktioseos jäädytettiin jäällä ja muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin eetterillä. Uudelleenkiteytys metanolista antoi 40,85 g 8-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridin 1/2-hydraattia. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 261,5 - 264,0°C. (hajosi)

10

Viite-esimerkki 14

32 g 8-(α -pyridiniumasetyyli)karbostyriilikloridia, 300 ml vettä ja 32 g natriumhydroksidia sekoitettiin yhteen ja seosta sekoitettiin 80 - 90°C:ssa 5 tuntia. Reaktioseosta käsiteltiin aktiivihielellä ja emäliuokseen lisättiin väkevää suolahappoa pH:n säätämiseksi arvoon noin 3 - 4. Muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, uudelleenkiteytys metanoli-kloroformista antoi 20,17 g 8-karboksi-

15

karbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: yli 320°C.

20

NMR (DMSO) δ = 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, d, J = 8,0 Hz, 1,5Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,5Hz, 1H), 8,14 (d, d, J = 8,0Hz, 1,5Hz, 1H).

Esimerkki 1

3,5 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä liuotettiin 30 ml:aan dimetyyliformamidia, sen jälkeen 2,4 g trietyyliamiinia lisättiin liuokseen. Jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen lisättiin tipoitain 2,75 g isobutyylidiklooriformaattia reaktioseokseen ja sekoitettiin 30 minuutin ajan. Sitten huoneen lämpötilassa ja sekoittaen lisättiin tipoitain 3,19 g N-metyyli-N-(4-metoksi)bentsyyliamiinia reaktioseokseen ja sekoitettiin 5 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin kuiviin ja uutettiin kloroformilla ja 1N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kun kloroformikerros oli kuivattu, lisättiin jäännökseen eetteriä ja tällöin muodostuneet kiteet otettiin

30

35

talteen suodattamalla. Uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 1,84 g 6- \sqrt{N} -metyyli-N-(4-metoksibentsyyli)-karbomyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä värittöminä neulamaisina kiteinä. Sulamispiste: 144,5 - 146,5°C.

5 Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukaisella menetelmällä saatiin seuraavat yhdisteet:

6- \sqrt{N} -metyyli-N-(3,4-metyleenioksibentsyyli)karbomyyli)-3,4-dikarbostyriili

10 Värittömiä prismamaisia kiteitä (etanolista)

Sulamispiste: 170 - 171°C.

6- \sqrt{N} -metyyli-N-(4-klooribentsyyli)karbamoyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä prismamaisia kiteitä (etanolista)

15 Sulamispiste: 171,5 - 172,5°C.

Esimerkki 3

127 mg sukkinimidi-3,4-dihydrokarbostyriili-6-karboksyylaattia ja 39 mg dietanoliamiinia liuotettiin 2 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 24 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin kloroformilla, kloroformikerros pestiin evdellä ja kylätetyllä natriumkloridivesiliuoksella tässä järjestyksessä. Kun kloroformikerros oli kuivattu vedettömällä natriumsulfaatilla, kloroformi poistettiin tislaamalla alennetussa 25 paineessa, sitten lisättiin asetonia näin saatuun jäännökseen tuotteen kiteyttämiseksi. Saatiin 48 g 6-(dietanoli-aminokarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Sulamispiste: 131 - 134°C.

Esimerkki 4

30 30 ml tionyylikloridia lisättiin 2,2 g:aan 6-(dietanoli-aminokarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia, sitten reaktioseos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa, jäännökseen lisättiin vielä 50 ml bentseeniä. Menettely seoksen 35 väkevöimiseksi alennetussa paineessa toistettiin kolme kertaa

ja saatiin 6-{di-(2-kloorietyyli)-aminokarbonyyli}-3,4-dihydrokarbostyriili.

Esimerkki 5

- 1,0 g sukkinimidi-3,4-dihydrokarbostyriili-6-karboksy-
 5 sylaattia ja 0,37 g morfoliinia liuotettiin 2 ml:aan dimetyyli-
 liformamidia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia.
 Sitten reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin kloro-
 formilla, kloroformikerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä
 10 natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä.
 Kun kloroformikerros oli kuivattu vedettömällä natriumsulfa-
 faatilla, kloroformi poistettiin tislamalla alennetussa
 paineessa, sitten lisättiin asetonia näin saatuun jäännök-
 seen tuotteen kiteyttämiseksi. Saatiin 150 mg 6-morfolino-
 karbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia
 15 kiteitä. Sulamispiste: 206 - 207°C (etanolista).

Esimerkki 6

- 127 mg sukkinimidi-3,4-dihydrokarbostyriili-6-karboksy-
 laattia ja 93 mg bentsyyli-piperatsiinia liuotettiin 2 ml:aan
 dimetyyli-formamidia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpöti-
 20 lassa 24 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin
 kloroformilla, kloroformikerros pestiin vedellä ja kyläste-
 tyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Kun kloroformikerros
 oli kuivattu vedettömällä natriumsulfaatilla, kloroformi
 poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, sitten lisät-
 25 tiin asetonia näin saatuun jäännökseen tuotteen kiteyttämi-
 seksi. Uudelleenkiteytys etanolista antoi 130 mg 6-(4-bentsy-
 yyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä.
 Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200
 °C.

- 30 Esimerkin 6 mukaisella menetelmällä saatiin seuraava-
 vat, esimerkkien 7 - 108 yhdisteet:

Esimerkki 7:

- 6-{4-(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli}-
 3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
 35 Värittömiä neulamaisia kiteitä
 Sulamispiste: 271 - 274°C. (hajosi)

Esimerkki 8

6- $\sqrt{4}$ -(2-syaanietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

5 Sulamispiste: 240 - 243°C. (hajosi)

Esimerkki 9

6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbosty-
riili

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

10 Sulamispiste: 211,5 - 213°C.

Esimerkki 10

6- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikar-
bonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

15 Sulamispiste: 240 - 242°C. (hajosi)

Esimerkki 11

6- $\sqrt{4}$ -(4-metyylibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

20 Sulamispiste: 280 - 283°C. (hajosi)

Esimerkki 12

6- $\sqrt{4}$ -(3,4-diklooribentsyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

25 Sulamispiste: 284 - 287°C. (hajosi)

Esimerkki 13

6- $\sqrt{4}$ -(4-metoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

30 Sulamispiste: 262 - 264°C. (hajosi)

Esimerkki 14

6- $\sqrt{4}$ -(4-klooribentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä neulamaisia kiteitä

35 Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 15

- 6- Δ 4-(4-nitrobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ -
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti
Vaalean keltaisia rakeisia kiteitä
5 Sulamispiste: 268 - 271°C. (hajosi)

Esimerkki 16

- 6- Δ 4-(3,4-dimetoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikar-
bonyyli Δ -3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä rakeisia kiteitä
10 Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

Esimerkki 17

- 6- Δ 4-(4-syaanibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li Δ -3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä neulamaisia kiteitä
15 Sulamispiste: 294 - 297°C.

Esimerkki 18

- 6- Δ 4-(4-metoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li Δ -3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä jauhemaisia kiteitä
20 Sulamispiste: 247 - 249°C.

Esimerkki 19

- 6- Δ 4-(3-klooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli Δ -
3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä jauhemaisia kiteitä
25 Sulamispiste: 258,5 - 260°C.

Esimerkki 20

- 6- Δ 4-(4-bromibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li Δ -3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä jauhemaisia kiteitä
30 Sulamispiste: 265,5 - 267,5°C.

Esimerkki 21

- 6- Δ 4-(3,4-diklooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikar-
bonyyli Δ -3,4-dihydrokarbostyriili
Värittömiä rakeisia kiteitä
35 Sulamispiste: 265 - 267°C. (hajosi)

Esimerkki 22

6- $\overline{4}$ -(4-nitrobentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-
 3,4-dihydrokarbostyriili

Vaalean keltaisia rakeisia kiteitä

5 Sulamispiste: 287 - 289°C. (hajosi)

Esimerkki 23

6- $\overline{4}$ -(4-metyylibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-
 3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

10 Sulamispiste: 262 - 264,5°C.

Esimerkki 24

6-(4-karbamoyylimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
 3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä rakeisia kiteitä

15 Sulamispiste: 243,5 - 244°C.

Esimerkki 25

6-(4-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
 hydrokarbostyriili, monohydrojodidi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

20 Sulamispiste: 258 - 259,5°C. (hajosi)

Esimerkki 26

6- $\overline{4}$ -(4-kloorifenyli)(fenyyli)metyyli-1-piperatsi-
 nyylkarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriili, 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

25 Sulamispiste: 199 - 202°C. (hajosi)

Esimerkki 27

6- $\overline{4}$ -(p-tolueenisulfonyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
 nyyli-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä rakeisia kiteitä

30 Sulamispiste: 280 - 282°C.

Esimerkki 28

6-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
 3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä neulamaisia kiteitä

35 Sulamispiste: 115 - 116,5°C.

Esimerkki 29

6-(4-etoksikarbonyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

5 Sulamispiste: 180 - 182°C.

Esimerkki 30

6-(4-n-heksyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

10 Sulamispiste: 276 - 280°C. (hajosi)

Esimerkki 31

6-(4-sykloheksyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

15 Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 32

6-(4-isobutyryyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

20 Sulamispiste: 292 - 293,5°C. (hajosi)

Esimerkki 33

6-(4-allyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydro-
karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisia kiteitä

25 Sulamispiste: 235 - 238°C. (hajosi)

Esimerkki 34

6-(4-propargyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

30 Sulamispiste: 249 - 251°C. (hajosi)

Esimerkki 35

6- $\sqrt{4}$ -(4-metyylitiobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

35 Sulamispiste: 264 - 268°C. (hajosi)

Esimerkki 36

6- $\sqrt{4}$ -(3-fenoksipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

5 Sulamispiste: 151 - 153°C. (hajosi)

Esimerkki 37

6- $\sqrt{4}$ -(6-fenoksiheksyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

10 Sulamispiste: 254 - 257°C. (hajosi)

Esimerkki 38

6- $\sqrt{4}$ -(2-fenyylieetyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

15 Sulamispiste: 269 - 272°C. (hajosi)

Esimerkki 39

6- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

20 Sulamispiste: 257 - 259°C. (hajosi)

Esimerkki 40

6- $\sqrt{4}$ -(4-aminobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili

Värittömiä rakeisia kiteitä

25 Sulamispiste: 213,5 - 214,5°C.

Esimerkki 41

6- $\sqrt{4}$ -(4-asetyyliaminobentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 3/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

30 Sulamispiste: 229 - 231,5°C.

Esimerkki 42

6- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{3,4}$ -dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

35 Sulamispiste: 174 - 176°C. (hajosi)

Esimerkki 43

1-metyyli-6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-
3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

5 Sulamispiste: 145 - 146°C.

Esimerkki 44

1-allyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisista kiteistä

10 Sulamispiste: 239 - 241°C.

Esimerkki 45

1-bentsyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisista kiteistä

15 Sulamispiste: 261 - 264°C.

Esimerkki 46

1-propargyyli-6- $\sqrt{4}$ -(3-fenoksiopropyyli)-1-piperatsi-
nyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi
Vaalean keltaisia jauhemaisista kiteistä

20 Sulamispiste: 137 - 139°C. (hajosi)

Esimerkki 47

6- $\sqrt{4}$ -(2-furoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-
dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisista kiteistä

25 Sulamispiste: 181 - 183,5°C.

Esimerkki 48

6-(4-formyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-
dihydrokarbostyriili

Väirttömiä jauhemaisista kiteistä

30 Sulamispiste: 198 - 201°C. (hajosi)

Esimerkki 49

6- $\sqrt{4}$ -(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä neulamaisista kiteistä

35 Sulamispiste: 160 - 164°C.

Esimerkki 50

6- $\sqrt{4}$ -(3,4-metyleenidioksibentsooyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

5 Sulamispiste: 251 - 255°C. (hajosi)

Esimerkki 51

6- $\sqrt{4}$ -(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili dihydraatti

Värittömiä rombisia kiteitä

10 Sulamispiste: 277 - 279°C. (hajosi)

Esimerkki 52

6-(4-sykloheksyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä neulamaisia kiteitä

15 Sulamispiste: 170 - 172,5°C.

Esimerkki 53

6- $\sqrt{4}$ -(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-1-piperatsinyyli-karbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

20 Sulamispiste: 277 - 279°C.

Esimerkki 54

6-(1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 173 - 174°C.

25 Esimerkki 55

6-(4-metyyli-1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä rombisia kiteitä

Sulamispiste: 212 - 213,5°C.

30 Esimerkki 56

6-(4-bentsyyli-1-piperidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 235 - 236,5°C.

35 Esimerkki 57

6-(1-pyrrolidyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili

77852

Värittömiä neulamaisia kiteitä

Sulamispiste: 200 - 202°C.

Esimerkki 58

- 5 6- \int 4-(4-fenoksibutyryli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

Sulamispiste: 250 - 252°C.

Esimerkki 59

- 10 6- $\{$ 4- \int 3-(3-kloorifenoksi)propyyli \int -1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä neulamaisia kiteitä

Sulamispiste: 254 - 256,5°C. (hajosi)

Esimerkki 60

- 15 6-4- \int 3-(2-kloorifenoksi)propyyli \int -1-piperatsinyylikar-
bonyyli-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 256 - 258°C.

Esimerkki 61

- 20 6- $\{$ 4- \int 3-(4-metyylifenoksi)propyyli \int -1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

Sulamispiste: 265 - 266,5°C. (hajosi)

Esimerkki 62

- 25 6- $\{$ 4- \int 2-(4-metoksifenoksi)etyyli \int piperatsinyylikarbo-
nyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä neulamaisia kiteitä

Sulamispiste: 270 - 272°C. (hajosi)

Esimerkki 63

- 30 6- $\{$ 4- \int 2-(3,4-metyleenidioksifenoksi)etyyli \int -1-pipe-
ratsinyylikarbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydro-
kloridi

Värittömiä neulamaisia kiteitä

Sulamispiste: 164 - 166°C. (hajosi)

Esimerkki 64

- 35 6- $\{$ 4- \int 2-(3-kloorifenoksi)etyyli \int -1-piperatsinyylikar-
bonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Esimerkki 65

6- $\left[4-(\text{bentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}$, monohydrokloridin 1/2-hydraatti. Värittömiä jauhemaisia kiteitä.

5 Sulamispiste: 212 - 215°C.

Esimerkki 66

6- $\left\{4-\left[4-(\text{4-metoksibentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}\right\}$, monohydrokloridi
Värittömiä jauhemaisia kiteitä

10 Sulamispiste: 266,5 - 269°C. (hajosi)

Esimerkki 67

6- $\left\{4-\left[4-(\text{4-klooribentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}\right\}$, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

15 Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

Sulamispiste: 242 - 245°C. (hajosi)

Esimerkki 68

6- $\left\{4-\left[4-(\text{3-klooribentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}\right\}$, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

20 Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 143,5 - 146°C. (hajosi)

Esimerkki 69

25 6- $\left\{4-\left[4-(\text{4-metyylibentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}\right\}$, monohydrokloridi
Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 270 - 272°C. (hajosi)

Esimerkki 70

30 6- $\left\{4-\left[4-(\text{4-hydroksibentsoyylimetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}\right\}$, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 162 - 164°C.

Esimerkki 71

35 6- $\left[4-(\text{2-bentsoyylitetyyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]-3,4\text{-dihydrokarbostyriili}$, monohydrokloridi

Esimerkki 72

6- \int 4-(3-bentsoyylipropyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 5 Värittömiä neulamaisia kiteitä
Sulamispiste: 241 - 242,5°C.

Esimerkki 73

6- \int 4-(5-bentsoyylipentyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin monohydraatti

- 10 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
Sulamispiste: 239 - 242°C.

Esimerkki 74

6- $\{$ 4- \int 3-(4-etyylibentsoyylipropyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 15 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
Sulamispiste: 230 - 233°C. (hajosi)

Esimerkki 75

6- $\{$ 4- \int 3-(4-klooribentsoyylipropyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 20 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
Sulamispiste: 238 - 240°C.

25 Esimerkki 76

6- $\{$ 4- \int 3-(3,4-dimetoksibentsoyylipropyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 25 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
30 Sulamispiste: 225 - 228°C.

Esimerkki 77

6- $\{$ 4- \int 2-(4-metyylibentsoyylipropyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli $\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili

- Värittömiä hiutalemaisista kiteistä
35 Sulamispiste: 224,5 - 226°C. (hajosi)

Esimerkki 78

6-{4- \int 2-(4-metoksibentsoyyli)etyyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli}-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin monohydraatti

- 5 Värittömiä rombisia kiteitä
Sulamispiste: 204 - 205°C. (hajosi)

Esimerkki 79

6-{4- \int 2-(4-asetyyliaminobentsoyyli)etyyli \int -1-piperatsinyylikarbonyyli}-3,4-dihydrokarbostyriili

- 10 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
Sulamispiste: 207 - 209°C. (hajosi)

Esimerkki 80

6- \int 4-(3-kloorikinnamoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili, 1/4-hydraatti

- 15 Värittömiä rakeisia kiteitä
Sulamispiste: 239,5 - 241,5°C.

Esimerkki 81

6- \int 4-(3,4,5-trimetoksikinnamoyyli)-1-piperatsinyyli-karbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili

- 20 Värittömiä rakeisia kiteitä
Sulamispiste: 281 - 284°C.

Esimerkki 82

6-(4-asetyyliimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 25 Värittömiä jauhemaisia kiteitä
Sulamispiste: 225 - 227°C. (hajosi)

Esimerkki 83

6- \int 4-(2-hydroksipropyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili

- 30 Värittömiä hiutalemaisista kiteistä
Sulamispiste: 156 - 157,5°C.

Esimerkki 84

6- \int 4-(2-asetyylioksiipropyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \int -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

- 35

77852

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 239 - 241°C. (hajosi)

Esimerkki 85

5 6- $\left\{4-\left[3,4,5\text{-trimetoksibentsoyylioksi}\right]\text{propyyli}\right\}$ -1-piperatsinyylikarbonyyli $\left\} \right.$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi.

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 220 - 222°C. (hajosi)

Esimerkki 86

10 6- $\left\{4-\left[2-(3,4\text{-dimetoksibentsoyylioksi})\text{etyyli}\right]\right\}$ -1-piperatsinyylikarbonyyli $\left\} \right.$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rombisia kiteitä

Sulamispiste: 240 - 242°C. (hajosi)

15 Esimerkki 87

6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

20 Esimerkki 88

6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili, monohydrokloridin monohydraatti

Värittömiä kiteisiä rakeita

Sulamispiste: yli 300°C.

25 Esimerkki 89

6- $\left[4-(3\text{-klooribentsoyyli})\right]$ -1-piperatsinyylikarbonyyli $\left\} \right.$ -karbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

30 Esimerkki 90

6- $\left[4-(2\text{-fenoksietyyli})\right]$ -1-piperatsinyylikarbonyyli $\left\} \right.$ -karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 286 - 289°C. (hajosi)

35 Esimerkki 91

6- $\left[4-(3\text{-fenyylipropyyli})\right]$ -1-piperatsinyylikarbonyyli $\left\} \right.$ -karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 290 - 293°C. (hajosi)

Esimerkki 92

5 6- $\sqrt{4}$ -(4-metyylibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-
7-karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 93

10 6-(4-isobutyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbosty-
riili, monohydrokloridin 1/2- hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 94

15 6- $\sqrt{4}$ -(3,4-diklooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbo-
nyyli-7-karbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 95

20 6- $\sqrt{4}$ -(4-klooribentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li-7-karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä neulamaisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 96

25 5-(4-isobutyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbosty-
riili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 251 - 254°C. (hajosi)

Esimerkki 97

30 5- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-7-
karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 227 - 229°C.

Esimerkki 98

35 5- $\sqrt{4}$ -(2-bentsoyylieetyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-7-
karbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

77852

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 181,5 - 184°C.

Esimerkki 99

5 5- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 226 - 228,5°C.

Esimerkki 100

10 5- $\sqrt{4}$ -(3,4-metyleenidioksibentsyyli)-1-piperatsinyyli-
karbonyyli $\sqrt{7}$ karbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 236 - 239°C. (hajosi)

Esimerkki 101

15 6-(2-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydro-
karbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 161 - 164°C.

Esimerkki 102

20 7-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
hydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rombisia kiteitä

Sulamispiste: 260 - 262°C. (hajosi)

Esimerkki 103

25 7-(4-isobutyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-di-
hydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 262 - 264°C. (hajosi)

Esimerkki 104

30 7- $\sqrt{4}$ -(2-bentsoylylietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyy-
li $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hyd-
raatti

Värittömiä rombisia kiteitä

Sulamispiste: 205 - 208°C. (hajosi)

Esimerkki 105

35 7- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

77852

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

Sulamispiste: 177 - 180°C.

Esimerkki 106

8-(4-isobutyryyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteistä

Sulamispiste: 251 - 254°C. (hajosi)

Esimerkki 107

10 8- $\sqrt{4}$ -(2-bentsoyylietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-
li $\sqrt{7}$ karbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteistä

Sulamispiste: 182 - 184°C.

Esimerkki 108

15 8- $\sqrt{4}$ -(3-fenyylipropyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -
karbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteistä

Sulamispiste: 195 - 196°C.

Esimerkki 109

20 0,64 g Δ -kloorifenetolia ja 0,61 g natriumjodidia
suspendoitiin 7 ml:aan dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Sitten tähän seokseen lisättiin 1,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriilin monohydrokloridia ja 1,2 g kaliumkarbonaattia ja seosta sekoitettiin 70 - 80°C:ssa 12 tuntia. Reaktioseos
25 kaadettiin 1-normaaliseen natriumhydroksidin vesiliuokseen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kun liuotin oli poistettu tislamalla, jäännös liuotettiin
30 metanoliin ja pH säädettiin arvoon noin 1 lisäämällä väkevää suolahappoa. Sen jälkeen kun liuotin oli poistettu tislamalla, jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-vesiseoksesta, jolloin saatiin 0,84 g 6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ karbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä
35 jauhemaisia kiteistä. Sulamispiste: 286 - 289°C. (hajosi)

77852

Esimerkki 110

3,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokar-
 bostyriiliä, 2,9 g trietyyliamiinia, 2,7 g -kloorifenetolia
 ja 2,1 g natriumjodidia suspendoitiin liuotinseokseen, jonka
 5 muodostivat 20 ml asetonitriiliä ja 20 ml dimetyyliformamidia
 ja seosta refluksoitiin 15 tuntia sekoittaen. Sitten liuot-
 timet poistettiin tislaamalla ja näin saatua jäännöstä uu-
 tettiin liuotinseoksella, jonka muodosti kyllästetty nat-
 riumbikarbonaatin vesiliuos ja kloroformi, orgaaninen kerros
 10 pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuok-
 sella tässä järjestyksessä, sitten uute kuivattiin vedettö-
 mällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla
 alennetussa paineessa. Näin saatuun jäännökseen lisättiin
 väkevää suolahappoa jäännöksen pH:n säätämiseksi arvoon noin
 15 1 hydrokloridin muodostamiseksi. Uudelleenkiteytettiin eta-
 noli-vesiseoksesta, jolloin saatiin 2,13 g 6-[4-(2-fenoksi-
 etyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriilin
 monohydrokloridia. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sula-
 mispiste: 271 - 274°C. (hajosi)

20 Menetelmillä, jotka olivat samanlaiset kuin esi-
 merkeissä 109 ja 110 kuvatut, ja käyttäen sopivia lähtöai-
 neita, saatiin esimerkkien 8, 24, 25, 36, 37, 44, 46, 51,
 52, 58 - 79, 82 - 86, 90, 91, 93, 96 - 99, 103 - 108 yhdis-
 teet.

25 Esimerkki 111

1,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriilin
 monohydrokloridia, 0,7 g p-klooribentsyylikloridia ja 1,4 ml
 trietyyliamiinia suspendoitiin 15 ml:aan asetonitriiliä ja
 sekoitettiin 50 - 70°C:ssa 4 tunnin ajan. Sitten reaktion
 30 annettiin jatkua jäähauteessa 1 tunti kiteiden muodostami-
 seksi seokseen. Tällöin muodostuneet kiteet otettiin talteen
 suodattamalla ja niitä uutettiin seoksella, jonka muodosti-
 vat kloroformi ja kyllästetty natriumbikarbonaatin vesiliuos,
 kloroformikerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natrium-
 35 kloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä ja kuivattiin

vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös liuotettiin metanoliin ja metanoliliuoksen pH säädettiin arvoon noin 1 lisäämällä väkevää suolahappoa. Raakakiteet uudelleen-

5 kiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 0,73 g 6- \square -(4-klooribentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli] karbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 112

10 2,6 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä, 3,0 g trietyyliamiinia ja 2,9 g 3,4-dimetoksibentsyylikloridia suspendoitiin asetonitriiliin ja suspensiota sekoitettiin 50 - 55°C:ssa 2 tuntia. Kun liuotin oli poistettu, uutettiin saatua jäännöstä kloroformilla ja

15 kloroformiuute pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla ja näin saadun jäännöksen pH säädettiin suolahappoa lisäämällä arvoon noin 1 tuotteen hydrokloridin muodostamiseksi. Uudelleenkiteytettiin metanoli-vesiseoksesta ja saatiin

20 1,50 g 6- \square -(3,4-dimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 240 - 242°C. (hajosi)

Menetelmillä, jotka olivat samanlaiset kuin esimerkeissä 111 ja 112 kuvatut, ja käyttäen sopivia lähtöaineita saatiin esimerkkien 6, 11 - 15, 25, 26, 30 - 41, 43 - 46, 49, 53, 88, 91, 92, 94, 95, 99, 100, 102 ja 108 yhdisteet.

Esimerkki 113

30 1,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriilin monohydrokloridia, 0,72 g m-klooribentsoyylidikloridia ja 1,4 ml trietyyliamiinia suspendoitiin 15 ml:aan dikloorimetaania ja suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseoksessa muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dimetyyli-

35 formamidista, jolloin saatiin 1,07 g 6- \square -(3-klooribentsoyyl)-1-piperatsinyylikarbonyyli] karbostyriiliä. Värittömiä jauhemaisia kiteitä. Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 114

3,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 4,0 ml trietyyliamiinia suspendoitiin 20 ml:aan dikloorimetaania ja suspensioon lisättiin tipoittain 3,5 g 3,4-dimetoksibentsoylikloridia 20 ml:ssa dikloorimetaania jäähdyttäen jäillä ja sekoittaen. Reaktioon annettiin sitten jatkua huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, ja liuotin poistettiin tislamalla. Näin saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformiseoksesta, jolloin saatiin 4,1 g 6- $\overline{4}$ -(3,4-dimetoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

Menetelmillä, jotka olivat samanlaiset kuin esimerkeissä 113 ja 114 kuvatut, ja käyttäen sopivia lähtöaineita, saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

Esimerkki 115

1,5 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 1,5 g trietyyliamiinia suspendoitiin 10 ml:aan dikloorimetaania. Jäähdyttäen jäillä ja sekoittamisen lisättiin suspensioon tipoittain 1,4 g p-tolueenisulfonylikloridia 10 ml:ssa dikloorimetaania ja reaktion annettiin jatkua vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa, edelleen sitä jatkettiin 1 tunti jäillä jäähdyttäen. Reaktioseoksessa muodostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin kloroformi-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 1,4 g 6- $\overline{4}$ -(p-tolueenisulfonyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 280 - 282°C.

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 115 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkin 28 yhdiste.

Esimerkki 116

2,62 g 6-morfolinokarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 17,9 g 3,4-dimetoksibentsyyliamiinia pantiin suljetuunputkeen ja kuumennettiin 170 - 200°C:ssa 5 tuntia.

5 Sitten 3,4-dimetoksibentsyyliamiini poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja näin saatua jäännöstä käsiteltiin silikageeli-pylväskromatografisesti, ja haluttu tuote muutettiin hydrokloridiksi lisäämällä väkevää suolahappoa. Uudelleenkiteytys metanoli-vedestä antoi 0,35 g 6- \square 4-(3,4-

10 dimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \square -3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 240 - 242°C. (hajosi)

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 116 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esi-

15 merkkien 6 - 8, 11 - 15, 24, 25, 26, 30 - 41, 43 - 46, 49, 51 - 53, 58 - 79, 82 - 86 ja 90 - 108 yhdisteet.

Esimerkki 117

Seosta, jonka muodostivat 10 g 6- \square bis-(2-hydroksietyyli)aminokarbonyyli \square -3,4-dihydrokarbostyriiliä, 4,5 g

20 3,4-dimetoksibentsyyliamiinia ja 7,6 g polyfosforihappoa, kuumennettiin 160 - 170°C:ssa noin 6 tuntia reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja siihen lisättiin 500 ml vettä seoksen liuottamiseksi. Liuos neutraloitiin 48-pro-

25 senttisellä natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuute kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, kloroformi poistettiin tislaamalla, sitten näin saatuun jäännökseen lisättiin väkevää suolahappoa haluttu tuotteen hydrokloridin muodostamiseksi. Uudelleenkiteytettiin metanoli-vedestä, jolloin saatiin 7,5 g 6- \square 4-(3,4-

30 dimetoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli \square -3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 240 - 242°C. (hajosi)

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 117 kuvattu, ja käyttäen sopivia lähtöaineita saatiin

35

esimerkkien 1 - 8, 11 - 15, 24 - 26, 30 - 41, 43 - 46, 49, 51 - 53, 58 - 79, 82 - 86 ja 90 - 108 yhdisteet.

Esimerkki 118

Seosta, jonka muodostivat 15,9 g 6- β -bis-(2-kloori-
 etyyli)aminokarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä, 9,8 g
 5 3,4-dimetoksibentsyyliamiinia ja 70 ml metanolia refluksoi-
 tiin sekoittaen 15 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt lop-
 puun, reaktioseos jäädytettiin, sitten seokseen lisättiin
 3,06 g natriumkarbonaattia ja refluksoitiin sekoittaen 8
 tunnin ajan. Kun seos oli jäädytetty, otettiin muodostuneet
 10 kiteet talteen suodattamalla ja muodostettiin hydrokloridi
 lisäämällä väkevää suolahappoa. Uudelleenkiteytettiin meta-
 noli-vedestä, jolloin saatiin 7,3 g 6- β -(3,4-dimetoksibent-
 syyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriilin
 monohydrokloridia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamis-
 15 piste: 240 - 242°C. (hajosi)

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä
 118 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esi-
 merkkien 1 - 8, 11 - 15, 24 - 26, 30 - 41, 43 - 46, 49,
 51 - 53, 58 - 79, 82 - 86 ja 90 - 108 yhdisteet.

20 Esimerkki 119

1,0 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä, 1,3 g
 DCC ja 1,1 g bentsyyli-piperatsiinia suspendoitiin 10 ml:aan
 dioksaania ja suspensiota sekoitettiin 70°C:ssa 5 tuntia.
 Kun reaktio oli mennyt loppuun, liuotin poistettiin tislaa-
 25 malla, jäännökseen lisättiin eetteriä ja muodostuneet ki-
 teet poistettiin suodattamalla. Kun emäliuos oli väkevöity,
 jäännös liuotettiin kloroformiin ja kloroformiliuos pestiin
 vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, sit-
 ten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin
 30 poistettiin tislaamalla. Uudelleenkiteytettiin etanolista,
 jolloin saatiin 330 mg 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikar-
 bonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia
 kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200°C.

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä

119 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkkien 1, 2, 3, 4, 5 ja 7 - 108 yhdisteet.

Esimerkki 120

1,0 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 0,8 ml
5 trietyyliamiinia suspendoitiin 10 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoittaen huoneen lämpötilassa lisättiin tipoittain 1,0 g dietylikloorifosfaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania suspensioon ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Tähän reaktioseokseen lisättiin tipoittain 1,1 g bentsyyli-
10 piperatsiinia liuotettuna 10 ml:aan tetrahydrofuraania ja sitten sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseoksessa muodostuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja emäliuos väkevöitiin ja näin saatuun jäännökseen kaadettiin kyllästettyä natrium-
15 bikarbonaatin vesiliuosta ja sen jälkeen uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla. Uudelleenkiteytys etanolista antoi 1,07 g 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarboxyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200°C.

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 120 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta, saatiin
25 esimerkkien 1, 2, 3, 4, 5, 7 - 108 yhdisteet.

Esimerkki 121

34,5 g 6-karboksikarbostyriiliä ja 31 ml trietyyliamiinia liuotettiin 350 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sitten 28 ml isobutyylis-
30 klooriformaattia liuotettuna 14 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin tipoittain edelliseen liuokseen. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan, lisättiin reaktioseokseen tipoittain 37 g bentsyyli-piperatsiinia liuotettuna 21 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin huoneen lämpö-
35 tilassa 10 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn

natriumbikarbonaatin vesiliuokseen, sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä ja kloroformiuute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla.

5 Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, näin saatu jäännös kiteytettiin lisäämällä eetteriä ja kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteet liuotettiin metanoliin ja liuoksen pH säädettiin arboon noin 1 lisäämällä väkevää suolahappoa. Raakakiteet, jotka tällöin saatiin, uudelleen-

10 kiteytettiin etanoli-vedestä ja saatiin 30,1 g 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriilin monohydrokloridin monohydraattia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: yli 300°C.

Esimerkki 122

15 Liuokseen, jonka muodostivat 50 ml dimetyyliforma-
midia, 5,0 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 4 ml trietyyliamiinia, lisättiin tipoittain 3,87 g isobutyylisulfonyl-klooriformaattia liuotettuna 2 ml:aan dimetyyliformamidia. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan,

20 lisättiin 5,5 g bentsyyli-piperatsiinia liuotettuna 3 ml:aan dimetyyliformamidia edelliseen liuokseen ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan, sitten sekoitusta jatkettiin 50 - 60°C:ssa 1 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin suureen määrään kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja uutettiin kloroformilla ja kloroformiuute pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu, lisättiin näin saatuun jäännökseen dietyylieetteriä jäännöksen kiteyttämiseksi ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 3,4 g 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-

30 dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200°C.

Menetelmillä, jotka olivat samanlaiset kuin esimerkeissä 121 ja 122 kuvatut, saatiin sopivaa lähtöainetta käyttäen esimerkkien 3, 4, 5, 7 - 87 ja 89 - 109 yhdisteet.

35 Esimerkki 123

100 ml:aan etanolia lisättiin 2,0 g 6-etoksikarbo-

nyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä, 0,5 g natriumetylaattia ja 1,6 g bentsyylipiperatsiinia, seoksen annettiin reagoida autoklaavissa 110 atmosfäärin paineessa 140 - 150°C:ssa 6 tuntia. Kun reaktio oli päättynyt, reaktioseos jäädytettiin ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Näin saatu jäännös liuotettiin 200 ml:aan kloroformia ja kloroformiliuos pestiin 1-prosenttisella kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, laimealla suolahapolla ja vedellä tässä järjestyksessä, sen jälkeen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännöstä käsiteltiin pylväskromatografisesti silikageelillä [Silica gel: Waco C-200, eluentti: kloroformi:metanoli (tilavuus)tilavuus) = 20:1] ja raakakiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 300 mg 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200°C.

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 123 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkkien 1 - 5, 7 - 108 yhdisteet.

20 Esimerkki 124

1,9 g 6-karboksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä suspendoitiin 20 ml:aan metyleenikloridia, sitten 2 ml pyridiiniä lisättiin suspensioon ja sekoittaen lisättiin 1,4 g tionyylikloridia tipoittain pitäen seoksen lämpötila 0 - 20°C:ssa. Tionyylikloridin lisäämisen jälkeen reaktioseos pidettiin samassa lämpötilassa ja sekoitettiin 1 tunnin ajan, sitten seokseen lisättiin 1,74 g bentsyylipiperatsiinia liuotettuna 10 ml:aan metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin sitten vielä huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan. Reaktioseos pestiin perusteellisesti kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, sen jälkeen pestiin vedellä ja laimealla suolahapolla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislaamalla. Näin saatua jäännöstä käsiteltiin pylväskromatografisesti silikageelillä [Silica gel: Waco C-200, eluentti: kloroformi:metanoli (til./til.)

= 20:17. Haluttu tuote uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 325 mg 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittämiä neulamaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 200°C.

5 Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 124 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkkien 1 - 5 ja 7 - 108 yhdisteet.

Esimerkki 125

100 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 2,6 g
 10 3,4-dimetoksibentsoehappoa ja 1,65 g 1,8-diatsabisyklo- $\begin{matrix} 5 \\ 4,0 \end{matrix}$ undekeeni-7, sitten reaktioastiaa jäädytettiin ulkopuolelta jäällä ja sekoittaen lisättiin 1,5 ml isobutyryliklooriformaattia tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin sitten edelleen, 2,6 g 6-(1-piperatsinyyli)karbonyyli-3,4-dihydro-
 15 karbostyriiliä liuotettuna 40 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin reaktioseokseen ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, poistettiin liuotin tislaamalla ja jäännöstä uutettiin noin 300 ml:lla kloroformia, sitten pestiin laimealla natriumbikarbonaattila vesiliuksella, vedellä, laimealla suolahapolla ja vedellä tässä järjestyksessä. Kun kloroformi oli poistettu tislaamalla, jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 1,8 g 6- $\begin{matrix} 4 \\ 3,4 \end{matrix}$ -(3,4-dimetoksibentsooyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli- $\begin{matrix} 7 \\ 3,4 \end{matrix}$ -dihydrokarbostyriiliä. Vä-
 25 rittämiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 125 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

30 Esimerkki 126

123 g sukkinimidi-3,4-dimetoksibentsoaattia ja 137 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä liuotettiin 2 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin 24 tunnin ajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin
 35 kloroformilla, kloroformiuute pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla

ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 100 mg 6- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoksibentsooyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

5 Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 126 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta, saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

Esimerkki 127

10 Liuokseen, jonka muodostivat 4,8 g 3,4-dimetoksibentsoehappoa ja 4 ml trietyyliamiinia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, lisättiin 8,1 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä
15 liuotettuna 3 ml:aan dimetyyliformamidia tipoittain reaktioseokseen ja sekoitettiin 50-60°C:ssa 1 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos kaadettiin suureen määrään kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja sitten uutettiin kloroformilla, kloroformiuute pestiin
20 vedellä ja kuivattiin. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 2,5 g 6- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetoksibentsooyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli/-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

25 Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 127 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta, saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

Esimerkki 128

30 100 ml:aan etanolia lisättiin 1,9 g etyyli-3,4-dimetoksibentsoaattia, 0,5 g natriumetylaattia ja 2,4 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä, seoksen annettiin reagoida autoklaavissa 110 atmosfäärin paineessa 140 - 150°C:ssa 6 tuntia. Kun reaktio oli mennyt
35 loppuun, reaktioseos jäähdytettiin ja väkevöitettiin alennetussa paineessa. Näin saatu jäännös liuotettiin 200 ml:aan

5 kloroformia ja kloroformiliuos pestiin 1-prosenttisella kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, laimealla suolahapolla ja vedellä tässä järjestyksessä, sen jälkeen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla ja jäännöstä käsiteltiin silikageelillä pylväskromatografisesti [Silica gel: Wako C-200, eluentti: kloroformi: metanoli (tilavuus/tilavuus) = 20:17 ja raakakiteet uudelleenkiteytettiin etanoli-kloroformista, jolloin saatiin 10 250 mg 6-[4-(3,4-dimetoksibentsoyyli)-1-piperatsinyyli-karbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C.

15 Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 128 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

Esimerkki 129

1,8 g 3,4-dimetoksibentsoehappoa ja 2,75 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä lisättiin 20 liuotinseokseen, jonka muodostivat 20 ml dioksaania ja 20 ml metyleeni-kloridia. Samalla kun reaktioastian ulkopintaa jäähdytettiin jäällä ja seosta sekoitettiin, siihen lisättiin 2,1 g N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia pitäen lämpötila 10 - 20°C:ssa ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 3,5 tuntia. 25 Reaktioseoksessa muodostuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja emäliuos väkevöitiin alennetussa paineessa. Näin saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja orgaaninen kerros pestiin 5-%:isella suolahapon vesiliuoksella, 5-prosenttisella natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä tässä järjestyksessä, sitten orgaaninen kerros kuivattiin 30 vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös uudelleenkiteytettiin kloroformi-etanolista, jolloin saatiin 0,9 g 6-[4-(3,4-dimetoksibentsoyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: 238 - 239,5°C. 35

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 129 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta, saatiin esimerkkien 17 - 23, 29, 42, 47, 48, 50, 80, 81 ja 89 yhdisteet.

5

Esimerkki 130

480 mg 6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 70 ml 50-prosenttista natriumhydroksidia öljyssä sekoitettiin 5 ml:aan dimetyyli-formamidia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Sitten tähän seokseen lisättiin tipoittain hitaasti 0,17 ml bentsyylikloridia liuotettuna 3 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin suureen määrään vettä ja orgaaninen aine uutettiin kloroformiin, kloroformikerros pestiin vedellä, kuivattiin ja kloroformi poistettiin tislaamalla. Saatu jäännös muutettiin hydrokloridiksi lisäämällä väkevää suolahappoa ja uudelleenkiteytettiin metanoli-vedestä, jolloin saatiin 150 mg 1-bentsyyli-6- $\sqrt{4}$ -(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia. Värittömiä jauhemaisia kiteitä. Sulamispiste: 261 - 264°C.

10

15

20

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 130 kuvattu, ja käyttäen sopivaa lähtöainetta, saatiin esimerkkien 43, 44 ja 46 yhdisteet.

25

Esimerkki 131

26,4 g 6- $\sqrt{4}$ -(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)karbonyyli $\sqrt{7}$ -karbostyriiliä suspendoitiin 800 ml:aan liuotinseosta, jonka muodostivat etanoli ja vesi ja suspension pH säädettiin arvoon noin 1 lisäämällä väkevää suolahappoa. Tähän seokseen lisättiin 2,6 g 5-prosenttista palladium-hiilikatalyyttiä ja katalyyttinen reaktio saatettiin tapahtumaan normaalipaineessa 45-65°C:ssa. Kun reaktio oli mennyt loppuun, katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin tislaamalla ja alennetussa paineessa. Saatu jäännös kiteytettiin lisäämällä asetonia ja raakakiteet, jotka

30

35

uudelleenkiteytettiin etanoli-vedestä, jolloin saatiin 19,9 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriilin hydrokloridia. Värittömiä rakeisia kiteitä. Sulamispiste: yli 300°C.

5 Esimerkki 132

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkeissä 6, 110, 112, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 123 ja 124 kuvattut, ja käyttäen sopivia lähtöaineita, saatiin seuraavat yhdisteet:

10 6- $\left\{4-\left[2-(3,4,5\text{-trimetoksifenoksi})\text{etyyli}\right]-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right\}$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 238,5 - 240°C.

15 6- $\left[4-(2\text{-klooripropyli})-1\text{-piperatsinyylikarbonyyli}\right]$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 238 - 239°C. (hajosi)

20 6-(4-etoksikarbonyylimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 232 - 234°C. (hajosi)

25 6- $\left[4-(2\text{-etoksikarbonylietyyli})-1\text{-piperatsinyyli-karbonyyli}\right]$ -3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 227 - 229,5°C. (hajosi)

6-(4-propyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

30 Sulamispiste: 259 - 262°C.

6-(4-isopentyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä hiutalemaisista kiteistä

Sulamispiste: yli 300°C.

35 8-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili, monohydrokloridin 3/2-hydraatti

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 177 - 180°C.

5-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili, monohydrokloridin monohydraatti

5 Värittömiä rakeisia kiteitä

Sulamispiste: 204 - 207°C.

Esimerkki 133

Seosta, jonka muodostivat 1,2 g etikkahappoanhydriidiä ja 0,6 g muurahaishappoa, sekoitettiin 60°C:ssa 2 tuntia, sitten lisättiin 1,0 g 6-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriiliä ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Kun reaktio oli mennyt loppuun, reaktioseos kaadettiin veteen ja neutraloitiin 1-normaalilla natriumhydroksidin vesiliuoksella, sitten uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä, orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuos poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös kiteytettiin lisäämällä eetteriä ja saadut raakakiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,15 g 6-(4-formyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä jauhemaisia kiteitä. Sulamispiste: 198 - 201°C.

Esimerkki 134

25 0,5 g 6-[4-(2-hydroksipropyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriiliä ja 0,3 ml trietyyliamiinia liuotettiin 10 ml:aan dikloorimetaania, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, siihen lisättiin hitaasti 0,15 g asetyylikloridia ja sekoitettiin vielä huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa

35

paineessa ja saatua jäännöstä käsiteltiin silikageelillä pylväskromatografisesti, sitten haluttu tuote liuotettiin metanoliin ja muutettiin hydrokloridiksi lisäämällä väkevää suokahappoa. Uudelleenkiteytys vesi-asetonista antoi
 5 0,22 g 6- \square -(2-asetoksi-propyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia. Sulamispiste: 239 - 241°C. (hajosi)

Esimerkki 135

3,76 g 6-(4-asetyylimetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriilin monohydrokloridia liuotettiin 50 ml:aan metanolia, jäädyttään jäällä lisättiin hitaasti 0,44 g natriumboorihydridiä (NaBH₄) ja sitten sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Kun reaktio oli mennyt loppuun, lisättiin väkevää suolahappoa
 10 reaktioseoksen pH:n säätämiseksi arvoon noin 1, sitten pääosa liuotinta poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännöstä uutettiin 1N-NaOH-kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, sen jälkeen liuotin poistettiin tislamalla. Saatua jäännöstä käsiteltiin pylväskromatografisesti ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin
 15 2,26 g 6- \square -(2-hydroksi-propyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriiliä. Värittömiä hiutalemaisista kiteistä. Sulamispiste: 156 - 157,5°C.

Esimerkki 136

Menetelmällä, joka on samanlainen kuin esimerkeissä 6, 114, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128 ja 129 kuvatut, saadaan seuraava yhdiste:

6- \square -(4-metoksifenyyli)asetyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli-3,4-dihydrokarbostyriili

Värittömiä jauhemaisia kiteitä

Sulamispiste: 158 - 160°C.

Esimerkki 137

Menetelmällä, joka on samanlainen kuin esimerkeissä
 35 119, 120, 122 - 124 ja 131 kuvatut, ja käyttäen sopivaa

lähtöainetta, saadaan seuraavat yhdisteet:

5-(1-piperatsinyylikarbonyli)karbostyriili, monohydrokloridin 1/2-hydraatti

Värittömiä rakeisia kiteitä

5 Sulamispiste: yli 300°C.

7-(1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili, monohydrokloridi

Värittömiä rakeisia kiteitä

Sulamispiste: 261,5 - 263°C.

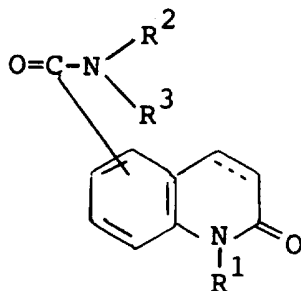
10 8-(1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili

Värittömiä rakeisia kiteitä

Sulamispiste: yli 300°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, sydänlääkkeinä käyttökelpois-
 5 ten substituoitujen amidi- ja (tyydyttynyt heterosykli)-
 karbonyylikarbostyriilijohdannaisten valmistamiseksi,
 joilla on yleinen kaava (1)

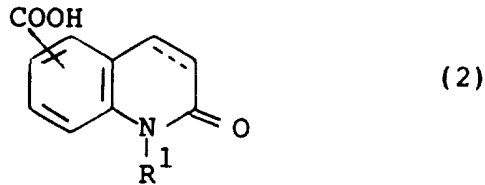


10 jossa R^1 on vetyatomi, alempi alkyyyliryhmä, alempi alke-
 nyyyliryhmä, alempi alkynyyyliryhmä tai fenyyli-alempi-alk-
 15 kyyyliryhmä; R^2 ja R^3 voivat olla samat tai erilaiset ja
 kumpikin niistä on alempi alkyyyliryhmä, joka voi olla subs-
 tituoitu hydroksiryhmällä tai halogeeniatomilla (-atomeil-
 la), tai fenyyli-alempi-alkyyyliryhmä, jonka fenyylirengas
 20 voi olla substituoitu alemmalla alkoksiryhmällä tai halo-
 geeniatomilla, tai mainitun fenyyli-alempi-alkyyyliryhmän
 fenyylirengas voi olla substituoitu alemmalla alkyleeni-
 dioksyryhmällä, lisäksi R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä
 viereisen typpiatomin kanssa ja lisäksi yhdessä muun hapi-
 25 pi- tai typpiatomin kanssa tai ilman tätä 5- tai 6-jäseni-
 sen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, joka on 1-pyrro-
 lidinyyli-, morfolino-, 1-piperatsinyyli- tai 1-piperi-
 dyyliryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkyyli-
 ryhmällä tai fenyyli-alempi-alkyyyliryhmällä;
 30 mainitun heterosyklisen renkaan ollessa piperatsinyyliryh-
 mä voi tämän piperatsinyylirenkaan substituenttina olla
 alempi alkyyyliryhmä tai fenyyli-alempi-alkyyyliryhmä pipe-
 ratsinyylirenkaan 4-asemassa, lisäksi mainitulla piperat-
 siiniryhmällä voi olla substituenttina 4-asemassa alempi
 35 alkenyyyliryhmä, alempi alkynyyyliryhmä, sykloheksyyli-
 ryhmä, sykloheksyyylimetyyliryhmä, alempi alkanoyyliryhmä,

alempi alkanoyyli-alempi-alkyyyliryhmä, alempi alkoksikarbo-
nyyliryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-alempi-alkyyyliryhmä,
furooyyliryhmä, alempi alkyyylisulfonyyliryhmä, substituoi-
tu alempi alkyyyliryhmä [jossa on yksi substituentti ryhmäs-
5 tä, jonka muodostavat syaaniryhmä, bentsoyylioksiryhmä
(jonka fenyyllirenkaassa voi olla substituentteina 1-3
alempaa alkoksiryhmää), hydroksiryhmä, alempi alkanoyyli-
oksiryhmä, halogeeniatomi ja karbamoyyliryhmä], fenoksi-
alempi-alkyyyliryhmä [jonka fenyyllirenkaassa voi olla 1-3
10 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi,
alempi alkoksiryhmä ja alempi alkyyyliryhmä tai mainitun
fenoksi-alempi-alkyyyliryhmän fenyyllirenkaassa voi olla
substituenttina alempi alkyleenidioksiryhmä], fenyyli-
alempi-alkyyyliryhmä [jonka fenyyllirenkaassa voi olla 1-3
15 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat alempi alkyyli-
ryhmä, alempi alkoksiryhmä, halogeeniatomi, nitrori-
aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä ja alempi alkyy-
litioryhmä, tai mainitun fenyyli-alempi-alkyyyliryhmän fe-
nyyllirenkaassa voi olla substituenttina alempi alkyleeni-
20 dioksiryhmä], bentsoyyyliryhmä [jonka fenyyllirenkaassa
voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat
alempi alkyyyliryhmä, alempi alkoksiryhmä, halogeeniatomi,
nitrori- ja syaaniryhmä, tai mainitun bentsoyyyliryhmän
fenyyllirenkaassa voi olla substituenttina alempi alkylee-
25 nidioksiryhmä], fenyyylisulfonyyliryhmä [jonka fenyylliren-
kaassa voi olla substituenttina alempi alkyyyliryhmä],
bentsoyyli-alempi-alkyyyliryhmä [jonka fenyyllirenkaassa
voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat
halogeeniatomi, hydroksiryhmä, alempi alkyyyliryhmä, alem-
30 pi alkoksiryhmä ja alempi alkanoyyliryhmä], kinnamoyyli-
ryhmä [jonka fenyyllirenkaassa voi olla 1-3 substituenttia
ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi ja alempi al-
koksiryhmä] tai fenyyli-alempi-alkanoyyliryhmä [jonka fe-
nyyllirenkaassa voi olla alempi alkoksiryhmä]; ja hiili-
35 hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-asemien välillä on

yksinkertainen sidos tai kaksoissidos, tai niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmista-
miseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on
yleinen kaava (2)

5



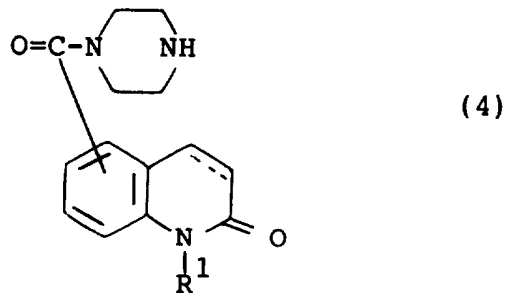
10 (jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja
4-asemien merkitsevät samaa kuin edellä) tai sen karbok-
syyli-ryhmä-aktivoitu johdannainen saatetaan reagoimaan
yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (3)

15



(jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä) tai sen
aminoryhmä-aktivoidun johdannaisen kanssa; ja mahdollises-
ti yhdiste, jolla on yleinen kaava (4)

20



25

jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja 4-
asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan
reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (6)

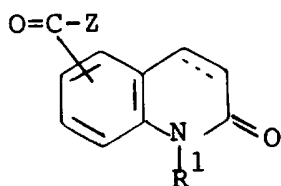
30



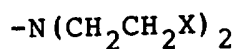
jossa R^5 on alempialkyyli-ryhmä, alempialkoksikarbonyyli-
alempialkyyli-ryhmä, alempialkenyyli-ryhmä, alempialkynyli-
ryhmä, sykloalkyyli-ryhmä, sykloalkyyli-alempialkyyli-ryhmä,
35 alempialkyyli-sulfonyli-ryhmä, fenoksialemppialkyyli-ryhmä
[jonka fenyyli-arenassa voi olla 1-3 substituenttia ryh-

mästä, jonka muodostavat halogeeniatomi, alempialkoksiryhmä ja alempialkyyliiryhmä, tai mainitun fenoksialempi-
 liryhmän fenyyliirenkaassa voi olla substituenttina alempi-
 alkyleenidioksiryhmä], substituoitu alempialkyyliiryhmä
 5 [jossa on yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat
 syaaniryhmä, bentsoyylioksiryhmä (jonka fenyyliirenkaassa
 voi olla substituentteina 1-3 alempialkoksiryhmää), hyd-
 roksiryhmä, alempialkanoyyliiryhmä, halogeeniatomi ja kar-
 bamoyyliiryhmä], alempialkanoyyliiryhmä, fenyylialempial-
 10 kyyliiryhmä [jossa fenyyliirenkaassa voi olla 1-3 substitu-
 enttia ryhmästä, jonka muodostavat alempialkyyliiryhmä,
 alempialkoksiryhmä, halogeeniatomi, nitroriiryhmä, aminoriy-
 hmä, alempialkanoyliaminoriiryhmä ja alempialkyyliitioriiryhmä,
 tai mainitun fenyylialempialkyyliiryhmän fenyyliirenkaassa
 15 voi olla substituenttina alempialkyleenidioksiryhmä],
 fenyyliisulfonyyliiryhmä [jonka fenyyliirenkaassa voi olla
 1-3 alempialkyyliiryhmää substituentteina] tai bentsoyyli-
 alempialkyyliiryhmä [jonka fenyyliirenkaassa voi olla 1-3
 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi,
 20 hydroksiryhmä, alempialkyyliiryhmä, alempialkoksiryhmä ja
 alempialkanoyliaminoriiryhmä]; X^2 on halogeeniatomi, alem-
 pi alkaanisulfonyylioksiryhmä, aryyliisulfonyylioksiryhmä
 tai aralkyyliisulfonyylioksiryhmä, ja/tai mahdollisesti
 yhdiste, jolla on yleinen kaava

25



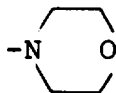
30 jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3- ja
 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä; Z on
 ryhmä, jolla on kaava



35 (jossa X on hydroksiryhmä, halogeeniatomi, alempialkaani-

77852

sulfonyylioksi-ryhmä, aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä tai aralkyyli-sulfonyylioksi-ryhmä) tai ryhmä, jolla on kaava



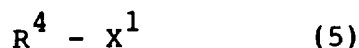
5

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (9)



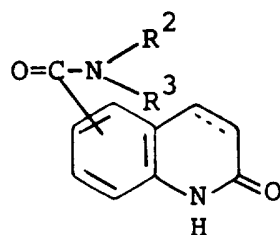
- 10 jossa R^6 on alempialkyyli-ryhmä, alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyli-ryhmä, alempialkenyyli-ryhmä, alempialkynyyli-ryhmä, sykloalkyyli-ryhmä, sykloalkyyli-alempialkyyli-ryhmä, fenoksialem-pialkyyli-ryhmä [jonka fenyyli-ryhmä voi olla 1-3 substituuttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni-atomi, alempialkoksiryhmä ja alempialkyyli-ryhmä, tai
- 15 mainitun fenoksialem-pialkyyli-ryhmän fenyyli-ryhmä voi olla substituuttina alempialkyleenidioksi-ryhmä], substituoitu alempialkyyli-ryhmä [jossa on yksi substituuttia ryhmästä, jonka muodostavat syaaniryhmä, bentsoyylioksi-ryhmä (jonka fenyyli-ryhmä voi olla substituutteina
- 20 1-3 alempialkoksiryhmää), hydroksiryhmä, alempialkanoyylioksi-ryhmä, halogeeni-atomi ja karbamoyyli-ryhmä], alempialkanoyyli-alempialkyyli-ryhmä, fenyyli-alempialkyyli-ryhmä [jonka fenyyli-ryhmä voi olla 1-3 substituuttia ryhmästä, jonka muodostavat alempialkyyli-ryhmä, alempialkoksi-ryhmä, halogeeni-atomi, nitro-ryhmä, aminoryhmä, alempialkanoyyli-ryhmä ja alempialkyyli-ryhmä, tai mainitun fenyyli-alempialkyyli-ryhmän fenyyli-ryhmä voi olla substituuttina alempialkyleenidioksi-ryhmä] tai bentsoyyli-
- 25 alempialkyyli-ryhmä [jonka fenyyli-ryhmä voi olla 1-3 substituuttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni-atomi, hydroksiryhmä, alempialkyyli-ryhmä, alempialkoksiryhmä ja alempialkanoyyli-aminoryhmä], ja mahdollisesti yhdiste, jolla on yleinen kaava (4),
- 30 (jossa R^1 ja hiili-hiilisidos karbostyriiliryhmän 3- ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin edellä) tai sen
- 35

aminoryhmäaktivoitu johdannainen, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (5)



5 (jossa R^4 on alempialkanoyyliryhmä, alempialkoksikarbo-
nyyliryhmä, furoyyliryhmä, bentsoyyliryhmä [jonka fenyy-
lirenkaassa voi olla 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka
muodostavat alempialkyyliryhmä, alempialkoksiryhmä, halo-
geeniatomi, nitroryhmä ja syaaniryhmä, tai mainitun bent-
10 soyyliryhmän fenyyllirenkaassa voi olla substituenttina
alempialkyleenidioksiryhmä], fenyyli-alempialkanoyyliryh-
mä [jonka fenyyllirenkaassa voi olla substituentteina 1-3
alempialkoksiryhmää] tai fenyyli-alempialkenyylikarbo-
nyyliryhmä [jonka fenyyllirenkaassa voi olla 1-3 substitu-
15 enttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi ja alem-
pialkoksiryhmä]; ja X^1 on hydroksiryhmä; tai sen karbok-
syylliryhmä-aktivoitun johdannaisen kanssa; ja
mahdollisesti yleisen kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa
 R^2 ja R^3 ovat hydroksiryhmä-substituoituja alempialkyyli-
20 ryhmiä, halogenoidaan vastaavaksi yleisen kaavan (1) mu-
kaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 ja R^3 ovat halogeeniatomi-
substituoituja alempialkyyliryhmiä; ja
mahdollisesti yhdiste, jolla on yleinen kaava (1-d)

25



(1-d)

30

[jossa R^2 , R^3 ja hiili-hiilisidos karbostyriilirungon 3-
ja 4-asemien välillä merkitsevät samaa kuin yleisessä kaa-
vassa (1)] saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on
yleinen kaava (12)



(jossa $R^{1'}$ merkitsee muuten samaa kuin R^1 yleisessä kaavassa (1), mutta $R^{1'}$ ei merkitse vetyatomia, ja X^2 on halogeeniatomi, alempialkaanisulfonyylioksiryhmä, aryyli-sulfonyylioksiryhmä tai aralkyyli-sulfonyylioksiryhmä); ja mahdollisesti yleisen kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, sekä muun typpiatomin kanssa piperatsiinirenkään, jonka 4-asemassa on fenyylialempialkyyli-ryhmiä, pelkistetään vastaavaksi yleisen kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jonka sivuketjussa on substituomaton piperatsinyyliryhmä; ja

mahdollisesti yleisen kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, sekä muun typpiatomin kanssa piperatsiinirenkään, jonka 4-asemassa on hydroksiryhmäsubstituoitu alempialkyyli-ryhmä, alempialkanoyloidaan vastaavaksi yleisen kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jonka sivuketjussa on piperatsiinirengas, jonka 4-asemassa on alempialkanoyylioksiryhmäsubstituoitu alempialkyyli-ryhmä; ja

lisäksi mahdollisesti yleisen kaavan (1) mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, sekä muun typpiatomin kanssa piperatsiinirenkään, jonka 4-asemassa on alempialkanoyyli-ryhmä, pelkistetään vastaavaksi yleisen kaavan (1) mukaiseksi yhdisteeksi, jonka sivuketjussa on piperatsiinirengas, jonka 4-asemassa on hydroksiryhmäsubstituoitu alempialkyyli-ryhmä, ja

haluttaessa saatu yleisen kaava (1) mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(4-isobutyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]karbostyriili.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(3-fenyylipropyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]karbostyriili.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(4-bentsyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)-3,4-dihydrokarbostyriili.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(4-metoksibentsyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili.

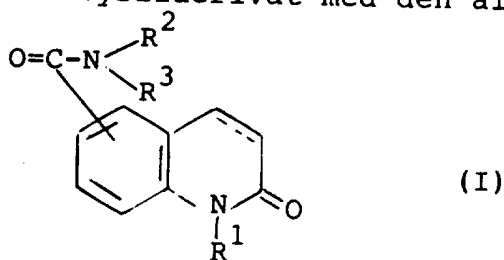
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(2-fenoksietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili.

20 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(4-isobutyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)karbostyriili.

25 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[4-(2-bentsyylietyyli)-1-piperatsinyylikarbonyyli]-3,4-dihydrokarbostyriili.

Patentkrav

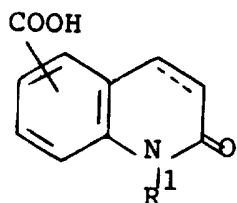
1. Förfarande för framställning av nya, såsom hjärt-
 mediciner användbara substituerade amid- och (mättad hete-
 5 rocykel)karbonylkarbostyrilderivat med den allmänna for-
 meln (1)



10
 15
 20
 25
 30
 35

vari R^1 är en väteatom, lägre alkylgrupp, lägre alkenyl-
 grupp, lägre alkynylgrupp eller fenyl-lägre-alkylgrupp;
 R^2 och R^3 kan vara lika eller olika och vardera av dem är
 en lägre alkylgrupp, som kan vara substituerad med en hyd-
 roxigrupp eller med en halogenatom (-atomer), eller en
 fenyl-lägre-alkylgrupp, vars fenylring kan vara substitu-
 erad med en lägre alkoxigrupp eller med en halogenatom,
 eller fenylringen i nämnda fenyl-lägre-alkylgrupp kan vara
 substituerad med en lägre alkylendioxigrupp, därtill kan
 R^2 och R^3 bilda tillsammans med den invidliggande kväve-
 atomen och därtill tillsammans med en annan syre- eller
 kväveatom eller utan denna en 5- eller 6- ledad mättad
 heterocyklisk ring, som är en 1-pyrrolidinyl-, morfolini-,
 1-piperazinyl- eller 1-piperidiylgrupp, som kan vara subs-
 tituerad med en lägre alkylgrupp eller med en fenyl-lägre-
 alkylgrupp; då den nämnda heterocykliska ringen är en pi-
 perazinylgrupp, kan denna piperazinylring vara substitue-
 rad med en lägre alkylgrupp eller med en fenyl-lägre-al-
 kylgrupp i 4-ställningen i piperazinylringen, därtill
 nämnda piperazinylgrupp kan vara substituerad i 4-ställ-
 ningen med en lägre alkenylgrupp, lägre alkynylgrupp,
 cyklohexylgrupp, cyklohexylmetylgrupp, lägre alkanoylgrupp,
 lägre alkanoyl-lägre-alkylgrupp, lägre alkoxikarbonylgrupp,
 lägre alkoxikarbonyl-lägre-alkylgrupp, furoylgrupp, lägre
 alkylsulfonylgrupp, substituerad lägre alkylgrupp [som

innehåller en substituent av en grupp, vilken bildas av cyangrupp, bensoyloxigrupp (vars fenyling kan vara substituerad med 1 - 3 lägre alkoxigrupper), hydroxigrupp, lägre alkanoyloxigrupp, halogenatom och karbamoylgrupp], fenoxi-lägre-alkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, lägre alkoxigrupp och lägre alkylgrupp eller fenylingen i nämnda fenoxi-lägre-alkylgrupp kan vara substituerad med en lägre alkylendioxigrupp], fenyl-lägre-alkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en lägre alkylgrupp, lägre alkoxigrupp, halogenatom, nitrogrupp, aminogrupp, lägre alkanoylaminogrupp och lägre alkyltiogrupp, eller fenylingen i nämnda fenyl-lägre-alkylgrupp kan vara substituerad med en lägre alkylendioxigrupp], bensylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en lägre alkylgrupp, lägre alkoxigrupp, halogenatom, nitrogrupp och cyanogrupp, eller fenylingen i nämnda bensoylgrupp kan vara substituerad med en lägre alkylendioxigrupp], fenylsulfonylgrupp [vars fenyling kan vara substituerad med en lägre alkylgrupp], bensoyl-lägre-alkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, hydroxigrupp, lägre alkylgrupp, lägre alkoxigrupp och lägre alkanoylgrupp], kinnamoylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom och lägre alkoxigrupp] eller fenyl-lägre-alkanoylgrupp [vars fenyling kan innehålla en lägre alkoxigrupp]; och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstammen är en enkelbindning eller en dubbelbindning, eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln (2)

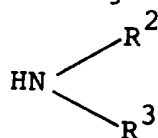


(2)

5

(vari R^1 och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningen i karbostyrylstammen betecknar samma som ovan), eller ett derivat därav, vilket innehåller en aktiverad karboxylgrupp, med en förening med den allmänna formeln (3)

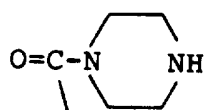
10



(3)

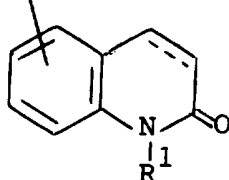
(vari R^2 och R^3 betecknar samma som ovan) eller ett derivat därav, vilket innehåller en aktiverad aminogrupp; och eventuellt omsätter en förening med den allmänna formeln (4)

15



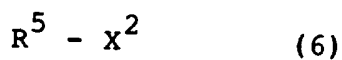
(4)

20



vari R^1 och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrylstammen betecknar samma som ovan, med en förening med den allmänna formeln (6)

25



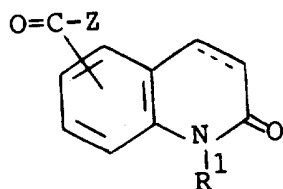
vari R^5 är en lägrealkylgrupp, lägrealkoxikarbonyllägrealkylgrupp, lägrealkenylgrupp, lägrealkynylgrupp, cykloalkylgrupp, cykloalkyllägrealkylgrupp, lägrealkylsulfonylgrupp, fenoxilägrealkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, lägrealkoxigrupp och lägrealkylgrupp, eller fenylingen i nämnda fenoxilägrealkylgrupp kan vara substituerad med en lägrealkylendioxigrupp], substituerad lägrealkylgrupp [som innehåller en substituent av en grupp,

30

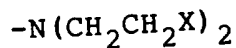
35

vilken bildas av en cyangrupp, bensoyloxigrupp (vars fenylring kan vara substituerad med 1 - 3 lägrealkoxigrupper), hydroxigrupp, lägrealkanoylgrupp, halogenatom och karbamoylgrupp], lägrealkanoylgrupp, fenyllägrealkylgrupp [vars fenylring kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en lägrealkylgrupp, lägrealkoxigrupp, halogenatom, nitrogrupp, aminogrupp, lägrealkanoylaminogrupp och lägrealkyltiogrupp, eller fenylringen i nämnda fenyllägrealkylgrupp kan vara substituerad med en lägrealkylen-dioxigrupp], fenylsulfonylgrupp [vars fenylring kan vara substituerad med 1 - 3 lägrealkylgrupper] eller bensoyl-lägrealkylgrupp [vars fenylring kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, hydroxigrupp, lägrealkylgrupp, lägrealkoxigrupp och lägrealkanoylaminogrupp]; X^2 är en halogenatom, lägre alkansulfonyloxigrupp, arylsulfonyloxigrupp eller aralkylsulfonyloxigrupp, och/eller eventuellt omsätter en förening med den allmänna formeln

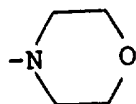
20



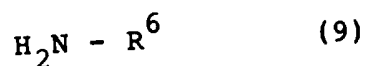
vari R^1 och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrilstammen betecknar samma som ovan; Z är en grupp med formeln



(vari X är en hydroxigrupp, halogenatom, lägrealkansulfonyloxigrupp, arylsulfonyloxigrupp eller aralkylsulfonyloxigrupp) eller grupp med formeln



35 med en förening med den allmänna formeln (9)

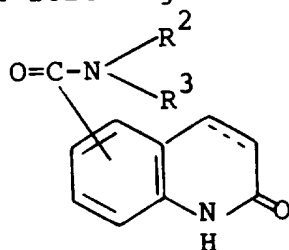


5 vari R^6 är en lägrealkylgrupp, lägrealkoxikarbonyllägrealkylgrupp, lägrealkenylgrupp, lägrealkynylgrupp, cykloalkylgrupp, cykloalkyllägrealkylgrupp, fenoxilägrealkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, lägrealkoxigrupp och lägrealkylgrupp, eller fenylingen i nämnda fenoxilägrealkylgrupp kan vara substituerad med en lägrealkylendioxi-grupp], substituerad lägrealkylgrupp [som innehåller en substituent av en grupp, vilken bildas av en cyangrupp,
 10 bensoyloxigrupp (vars fenyling kan vara substituerad med 1 - 3 lägrealkoxi grupper), hydroxigrupp, lägrealkanoyloxigrupp, halogenatom och karbamoylgrupp], lägrealkanoyllägrealkylgrupp, fenyllägrealkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas
 15 av en lägrealkylgrupp, lägrealkoxigrupp, halogenatom, nitrogrupp, aminogrupp, lägrealkanoylgrupp och lägrealkyltio-grupp, eller fenylingen i nämnda fenyllägrealkylgrupp kan vara substituerad med en lägrealkylendioxi-grupp] eller bensoyllägrealkylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3
 20 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom, hydroxigrupp, lägrealkylgrupp, lägrealkoxigrupp och lägrealkanoylaminogrupp], och eventuellt omsätter en förening med den allmänna formeln (4), (vari R^1 och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrilstammen be-
 25 tecknar samma som ovan) eller ett derivat därav, vilket innehåller en aktiverad aminogrupp, med en förening med den allmänna formeln (5)



30 (vari R^4 är en lägrealkanoylgrupp, lägrealkoxikarbonylgrupp, furoylgrupp, bensoylgrupp [vars fenyling kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en lägrealkylgrupp, lägrealkoxigrupp, halogenatom, nitrogrupp och cyangrupp, eller fenylingen i nämnda bensoyl-
 35 grupp kan vara substituerad med en lägrealkylendioxi-grupp], fenyl-lägrealkanoylgrupp [vars fenyling kan vara substi-

tuerad med 1 - 3 lägrealkoxigrupper] eller fenyl-lägrealkenylkarbonylgrupp [vars fenylring kan innehålla 1 - 3 substituenten av en grupp, vilken bildas av en halogenatom och lägrealkoxigrupp]; och X^1 är en hydroxigrupp; eller
 5 med ett derivat därav, vilket innehåller en aktiverad karboxylgrupp; och eventuellt halogenerar en förening med den allmänna formeln (1), vari R^2 och R^3 med en hydroxigrupp
 10 substituerade lägrealkylgrupper, till en motsvarande förening med den allmänna formeln (1), vari R^2 och R^3 är med halogenatomer substituerade lägrealkylgrupper; och eventuellt omsätter en förening med den allmänna formeln (1-d)



(1-d)

15

[vari R^2 , R^3 och kol-kolbindningen mellan 3- och 4-ställningarna i karbostyrilstammen betecknar samma som i den
 20 allmänna formeln (1)] med en förening med den allmänna formeln (12)



(vari $R^{1'}$ betecknar annars samma som R^1 i den allmänna formeln (1), men $R^{1'}$ betecknar inte en väteatom, och X^2
 25 är en halogenatom, lägrealkansulfonyloxigrupp, arylsulfonyloxigrupp eller aralkylsulfonyloxigrupp); och eventuellt reducerar en förening med den allmänna formeln (1), vari R^2 och R^3 bildar tillsammans med den kväveatomen vid vilken de är bundna samt med en annan kväveatom en
 30 piperazinring, vilken i 4-ställningen innehåller fenyllägrealkylgrupper, till en motsvarande förening med den allmänna formeln (1), vilken förening i sidokedjan innehåller en osubstituerad piperazinylgrupp; och eventuellt lägrealkanoylerar en förening med den allmänna formeln (1), vari
 35 R^2 och R^3 bildar tillsammans med den kväveatomen vid vilken de är bundna samt med en annan kväveatom en piperazinring,

vilken i 4-ställningen innehåller en med en hydroxigrupp
substituerad lägrealkylgrupp, till en motsvarande förening
med den allmänna formeln (1), vilken förening i sidokedjan
innehåller en piperazinring, vilken i 4-ställningen inne-
5 håller en med en lägrealkanoyloxigrupp substituerad lägre-
alkylgrupp; och
därtill eventuellt reducerar en förening med den allmänna
formeln (1), vari R^2 och R^3 bildar tillsammans med den
kväveatomen vid vilken de är bundna samt med en annan kvä-
10 veatomen en piperazinring, vilken i 4-ställningen innehåller
en lägrealkanoylgrupp, till en motsvarande förening
med den allmänna formeln (1), vilken förening i sidokedjan
innehåller en piperazinring, vilken i 4-ställningen inne-
håller en med en hydroxigrupp substituerad lägrealkylgrupp,
15 och ifall önskvärt, överför den erhållna föreningen med
den allmänna formeln (1) till ett syraadditionssalt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(4-isobutyl-1-
piperazinyllkarbonyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

20 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(2-fenyletyl)-
1-piperazinyllkarbonyl]-3,4-dihydrokarbostyryl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(2-fenoxi-
25 etyl)-1-piperazinyllkarbonyl]karbostyryl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(3-fenylpro-
pyl)-1-piperazinyllkarbonyl]karbostyryl.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att man framställer 6-(4-bentsyl-1-
piperazinyllkarbonyl)-3,4-dihydrokarbostyryl.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(4-metoxi-
bensyl)-1-piperazinyllkarbonyl]3,4-dihydrokarbostyryl.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(2-fenoxi-
etyl)-1-piperazinylnkarbonyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

5 9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(4-isobutyl-1-
piperazinylnkarbonyl)karbostyril.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-[4-(2-bentsoyl-
etyl)-1-piperazinylnkarbonyl]-3,4-dihydrokarbostyril.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 69 300, 70 704
(C 07 D 215/22). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 071 094
(C 07 D 401/00). USA(US) 4 210 753 (C 07 D 413/12), 4 234 584
(A 61 K 31/495).