



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 70013

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 12 09 1986

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 401/12, 401/14 *

(21) Patentihakemus — Patentansökning	802960
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	19.09.80
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	19.09.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	14.04.81
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.86

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 13.10.79

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2941597.2

(71) BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Fritz-Frieder Frickel, Deidesheim, Albrecht Franke, Wachenheim, Gerda von Philipsborn, Weinheim, Claus D. Mueller, Viernheim, Dieter Lenke, Ludwigshafen, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 4-alkyyli-5-metyyli-3-(ω -piperidinyylialkoksi)pyrroli-2-karboksylihappoesterien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-alkyl-5-metyl-3-(ω -piperidinyylalkoksi)pyrrol-2-karb-oxylsyraestrar

* // (C 07 D 401/12, 207:36, 211:52), (C 07 D 401/14, 207:36, 211:52, 213:24)

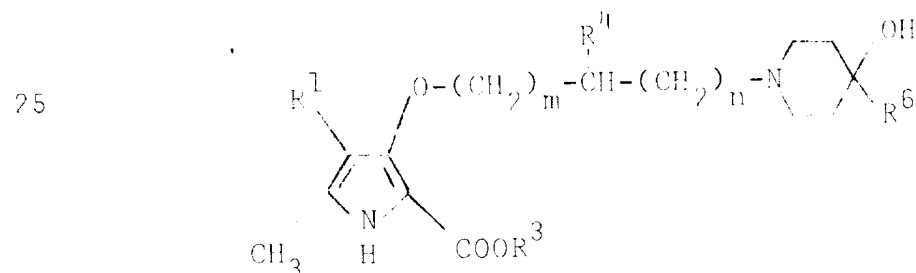
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 4-alkyyli-5-metyyli-3-(ω-piperidinyylialkoksi)pyrroli-2-karboksyylihappoesterien valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää 4-alkyyli-5-metyyli-3-hydroksi-2-pyrroli-3-karboksyylihappoesterien substituotujen piperidiini-alkyyli-etterien ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

10 DE-hakemusjulkaisussa 17 20 033 kuvataan indolihydisteitä, joiden 3-asemassa on emäksinen eetteriryhmä, jolloin emäksinen ryhmä voi olla piperidyyli-ryhmä. Näille yhdisteille mainitaan spasmolyttinen teho ja astmaa vastustava vaikutus.

15 DE-hakemusjulkaisussa 26 30 152 kuvataan esimerkiksi 1-fenoksi-propanoli-2:n, jossa on 4-(2-pyridyyli)-piperidini-4-oli-tähde, johdannaisia, joilla on antiarytmisiä ominaisuuksia. Asiantuntijalle on tunnettua, että tähän mennessä käytetyt aineet eivät aina tyydytä hoidettaessa sydämen rytmihäiriöitä ja niiden terapeutinen alue on usein liian suppea.

20 Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 4-alkyyli-5-metyyli-3-(ω-piperidinyylialkoksi)-pyrroli-2-karboksyylihappoesterien valmistamiseksi, joilla on kaava



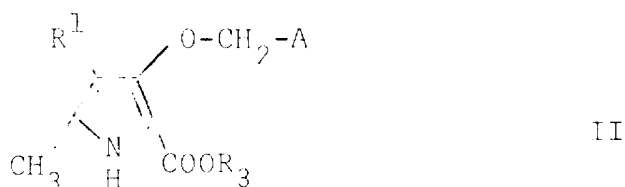
30 jossa
 R^1 on C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, R^3 on metyyli- tai etyyli-ryhmä,
 R^4 on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä ja
 R^6 on ν -pyridyyli-ryhmä tai mahdollisesti yhdellä fluori-,
 kloori- tai bromiatomilla substituoitu fenyyliryhmä, m ja n
 35 ovat kokonaislukuja 1 tai 2, tai kun R^4 on vetyatomi, niin
 m voi olla lisäksi 1 ja n on 0, ja niiden fysiologisesti
 hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Alkyyyliryhmiä R^1 ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli.

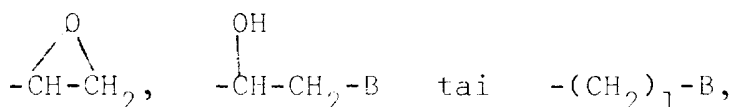
Ryhminä R^6 tulevat kysymykseen α -pyridyyli tai fenyyli. Fluori-, kloori- tai bromiatomeilla substituoituina ryhminä ovat kyseessä esim. 4-fluori-, 4-kloori-, 3-fluori- tai 3-kloorifenyyyliryhmät.

Piperidino-alkyyyliryhminä, joilla 3-hydroksi-pyrroli on eetteröity, tulevat kysymykseen 3-piperidino-2-hydroksi-propoksiryhmä, 4-piperidinobutoksiryhmä, 2-piperidinoetoksiryhmä tai 3-piperidino-propoksitähteet, so. m ja n ovat 1 tai $m = 1$ ja $n = 2$, ja jos R^4 on vetyatomi, lisäksi m ja $n = 0$.

Näitä yhdisteitä valmistetaan siten, että karboksi-alkoksi-pyrroli, jonka kaava on II



jossa R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja A on



jolloin B on nukleofuginen poistuva ryhmä ja l on kokonaisluku 1-6, saatetaan reagoimaan piperidiini-johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa R^6 merkitsee samaa kuin kaavassa I, tarkoituksenmukaisesti liuottimessa lämpötilassa $10-120^\circ\text{C}$ ja mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa ja saatu yhdiste muutetaan mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävän hapon happoadditiolaksi.

Poistuva ryhmä B on edullisesti halogeeniatomi, erityisesti kloori, bromi tai jodi. Lisäksi nukleofugisina poistuvina ryhmiä tulevat kysymykseen esimerkiksi aromaattiset tai alifaattiset sulfonihappotähteet, kuten p-tolueenisulfonihappo-, p-bromibentseenisulfonihappo- tai metaanisulfonihappotähde.

Reaktiot suoritetaan 10-120°C:n lämpötiloissa tarkoituksenmukaisesti 50-120°C:ssa. Reaktiot voidaan suorittaa normaalipaineessa tai suljetussa astiassa kohotetussa paineessa mahdollisesti lämmittäen ilmoitetulle lämpötila-alueelle.

Lähtöyhdisteiden voidaan antaa reagoida suoraan, so. lisäämättä laimennusainetta tai liuotinta. Tarkoituksenmukaisesti reaktiot suoritetaan kuitenkin inertin laimennusaineen tai liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi alemman alkoholin, jossa on 1-4 C-atomia, kuten metanolin, etanolin tai propanolin, edullisesti isopropanolin tai etanolin läsnäollessa, alemman tyydytetyn dialkyylieetterin, dialkyyliglykolieetterin tai syklisen eetterin, kuten dietyylieetterin, 1,2-dimetoksietaanin, tetrahydrofuraanin tai dioksaanin, aromaattisen hiilivedyn, kuten bentseenin tai alkyylibentseenin, kuten tolueenin tai ksyleenin läsnäollessa, tai tyydytetyn alifaattisen hiilivedyn, kuten heksaanin, heptaanin tai oktaanin läsnäollessa, alemman alifaattisen ketonin, kuten asetonin, metyylietyyliketonin tai metyyli-isobutyylketonin, dialkyyliformamidin, kuten dimetyyli- tai dietyyli-formamidin läsnäollessa, tai dimetyylisulfoksidin tai veden läsnäollessa tai mainittujen liuottimien seoksissa.

Edullisia liuottimia kaavan (II) mukaisen epoksidin, esimerkiksi 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaanin; 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaanin; 1-(2-karboetoksi-5-metyyli-4-n-butyylipyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaanin reaktiossa yleisen kaavan (III) mukaisen piperidiinijohdannaisen kanssa ovat alemmat alkoholit, erityisesti isopropanoli, jolloin reaktio suoritetaan edullisesti 50-120°C:een välisessä lämpötilassa ja normaalipaineessa.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa on ryhmä $-(CH_2)_1-B$, esimerkiksi 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-3-klooripropaanin tai 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-4-klooributaanin ryhmän B nukleofiilissä substituutiossa liuottimena on edullisesti alempi alifaattinen ketoni, kuten asetoni, dietyyliketoni, metyyli-isopropyyliketoni tai metyyli-isobutyylketoni, syklinen tyydyttynyt eetteri, erityisesti tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dialkyyliformamidi, kuten dimetyyliformamidi. Reaktio suoritetaan sopivasti 90-180°C:ssa ja mahdollisesti käyttäen katalyysaattorina natrium- tai kaliumjodidia.

Mainittakoon, että kaavan II mukaisena lähtöyhdisteenä tulee kysymykseen myös epoksidin ja halogeenihydriinin seos, koska kaavan II mukaisten lähtöyhdisteiden teknisessä valmistuksessa voi tietyissä tapauksissa muodostua tällaisia seoksia.

Tarkoituksenmukaisesti suoritustavassa tähteen B nukleofiiliseksi substituomiseksi käytetyllä piperidiinijohdannaisella reaktio saatetaan tapahtumaan käyttäen mukana emästä, joka toimii happoa sitovana aineena. Edullisia emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit, -karbonaatit, -bikarbonaatit, -alkoholaatit tai tertiäärinen orgaaninen amiini kuten pyridiini tai trialkyyliamiini, kuten trimetyyliamiini tai trietyyliamiini. Alkaliyhdisteistä tulevat kysymykseen erityisesti natriumin tai kaliumin alkalihydrateet. Tällöin emästä käytetään stökiometrinen määrä tai vähäinen ylimäärä. Eräissä tapauksissa on tarkoituksenmukaista käyttää reaktioon käytettävää piperidiinijohdannaisesta (III) ylimäärin sen toimies-

sa samanaikaisesti happoa sitovana aineena.

Reaktioaika on riippuvainen reaktiolämpötilasta ja reaktio on täydellinen yleensä 2-15 tunnin kuluessa. Reaktiotuote voidaan ottaa talteen sinänsä tunnetulla tavalla, esim. suodattamalla tai tislamalla laimennusaine tai liuotin pois reaktioseoksesta. Saatua yhdiste puhdistetaan tavanomaisella tavalla, esim. uudelleenkiteyttämällä liuottimesta, muuttamalla happoadditioyhdisteeksi tai suorittamalla pylväskromatografointi.

Kaavan (II) mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan saada alkyloimalla yhdisteen perustana oleva 3-hydroksipyrroliyhdiste, esimerkiksi 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrroli-karbonihappoetyyliesteri tai 4-butyyli-3-hydroksi-5-metyyli-
5 2-pyrrolikarbonihappoetyyliesteri epihalogeenihydridinillä, α,ω -dihalogeeni-2-propanolilla tai α,ω -dihalogeenipropanilla. Epihalogeenihydriineinä tulevat kysymykseen epikloorihydriini, epibromihydriini ja epijodihydriini, α,ω -dihalogeeni-2-propanoleina tulevat kysymykseen erityisesti
10 1,3-dikloori-2-propanoli ja 1,3-dibromi-2-propanoli ja α,ω -dihalogeenipropaneina tulevat kysymykseen erityisesti 1,3-klooribromipropaani, 1,3-diklooripropaani, 1,3-dibromipropaani, 1,2-klooribromietaani tai 1,4-klooribromibutaani.

Tarvittavien hydroksi-pyrroli-karbonihappoesterien
15 valmistus voidaan saada tietää julkaisusta "Liebigs Annalen der Chemie 1976, sivut 384-386" tai se voi tapahtua, siis esimerkiksi 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarbonihappo-metyyliesterin valmistus, vastaavasti kuin julkaisussa "Liebigs Annalen der Chemie, Band 736, sivut 1-15 (1970)"
20 kuvatussa menetelmässä.

2-karbalkoksi-3-hydroksi-pyrrolien alkylointi kaavan (II) mukaisten lähtöyhdisteiden valmistamiseksi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti 50-120^oC:een lämpötilassa ja normaali-
paineessa tai suljetussa astiassa kohotetussa paineessa.
25 Reaktiot suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esim. alemmassa alifaattisessa ketonissa, kuten asetonissa, metyylietyyliketonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, alemmassa alkoholissa, jossa on 1-4 C-atomia, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa tai butanolissa, alemmassa alkyylasetaatissa,
30 kuten metyyli-, etyyli- tai propyyliasetaatissa, dialkyyliformamidissa, kuten dimetyyliformamidissa tai dietyyliformamidissa, tai dimetyylisulfoksidissa tai käyttäen ylimäärää alkylointiainetta, sen toimiessa laimennusaineena tai liuottimena.
35

Edullisesti suoritetaan reaktiot emäksen läsnäollessa, sen toimiessa happoa sitovana aineena. Sopivia emäksiä ovat

alkalimetallikarbonaatit, -vetykarbonaatit, -hydroksidit tai -alkoholaatit, erityisesti natriumin ja kaliumin edellämainitut yhdisteet, emäksiset oksidit, kuten alumiinioksidi tai kalsiumoksidi, orgaaniset tertiääriset emäkset, kuten 5 pyridiini tai alemmat trialkyyliamiinit, kuten trimetyyli- tai trimetyyliamiini. Tällöin voidaan emäksiä käyttää käytettyyn alkylointiaineeseen nähden katalyyttinen määrä tai stökiometrinen määrä tai vähäinen ylimäärä.

Edullisesti annetaan 2-karboalkoksi-3-hydroksi-pyrroli-
10 lien reagoida epibromihydriinin, 1,3-dibromipropanoli-2:n, 1,3-dibromipropanin, 1,4-bromiklooributaanin tai 1,2-bromikloorietaanin kanssa alemmassa alifaattisessa ketonissa, erityisesti asetonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, vähintään yhden mooliekvivalentin emästä, erityisesti kalium-
15 karbonaattia, läsnäollessa, ottaen huomioon alkylointiaine, lämpötilan ollessa 50-80°C.

Edelleen mainittakoon, että kaavan (II) mukaiset lähtöyhdisteet, joissa on epoksiryhmä tai halogeenihydriinirakenne, voidaan muuttaa toisikseen yksinkertaisella happo-emäs-reaktiolla. Niinpä voidaan 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-
20 3-oksi)-2,3-epoksipropaani muutta vastaavalla halogeenivetyhapolla 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-3-halogeeni-propanoli-2:ksi, jolloin laimennusaineena tai liuottimena käytetään tavanomaisten liuottimien ohella edullisesti
25 alifaattista tai syklistä eetteriä, kuten dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai dioksaania, tai alempaa alkoholia, kuten metanolia, etanolia tai propanolia. Toisaalta voidaan 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-halogeeni-
30 propanoli-2-yhdisteet, erityisesti 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-3-kloori-propanoli-2 ja 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-3-bromi-propanoli-2-muuttaa emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, -karbonaattilla, -vetykarbonaatilla, alkoholaatilla tai -hydridillä,
35 tertiääris-orgaanisella amiinilla, kuten pyridiinillä, piperidiinillä tai tertiäärisellä alifaattisella amiinilla, kuten trimetyyliamiinilla tai trietyyliamiinilla, 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyylipyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaaniksi.

Nämä reaktiot voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa tai niitä voidaan kiihdyttää tai ne voidaan päättää lisäämällä lämpöä, esim. lämmittämällä 60-120°C:een.

5 Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa tai suljetussa astiassa kohotetussa paineessa, mahdollisesti samanaikaisesti lämmittäen. Lähtöaineet voidaan tätä muutosreaktiota varten ensiksi eristää tai tuottaa reaktioseoksessa ja käyttää välittömästi edelleen ilman eri eristämistä ja puhdistusta.

10 Keksinnön mukaisesti valmistettavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joilla on hydroksiryhmä alifaattisessa sivuketjussa, on epäsymmetriakeskus ja ne saadaan rasemaatteina, jotka voidaan erottaa tunnettuja menetelmiä käyttäen, esim. muodostamalla diastereomeerisiä suoloja optisesti aktiivisten apuhappojen kanssa, kuten dibentsoyyliviinihapon, 15 kamferi-10-sulfonihapon, ditoluyyliviinihapon tai 3-bromikamferi-8-sulfonihapon kanssa, optisesti aktiivisiksi anti-podeiksi.

Keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet muutetaan mahdollisesti tunnetun menetelmätavan mukaisesti fysiologisesti 20 hyväksyttävän hapon happoadditiosuolaksi. Tavanomaisina fysiologisesti hyväksyttävänä orgaanisina tai epäorgaanisina happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, fosforihappo tai rikkihappo ja orgaanisena happona esim. oksaalihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, 25 viinihappo, omenahappo, sitruunahappo, salisyylihappo, adipiinihappo tai bentsoehappo tai ne voidaan saada selville julkaisusta "Fortschritte der Arzneimittelforschung Band 10, sivut 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966" ja julkaisusta "Journal of Pharmaceutical Science, Volume 66, 30 sivut 1-5 (1977)".

Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on voimakas anti-arytmisen vaikutus ja ne soveltuvat tämän johdosta erityisesti sydämen rytmihäiriöiden farmakoterapiaan. 35

Antiarytmisen vaikutuksen määrittämiseksi annetaan rotille (kanta: Sprague Dawley, paino 200-250 g) aineita

suun kautta 45 min. ennen narkoosin aloittamista.

Eläimet nukutetaan käyttämällä tiobutabarbitaalinatriumia (100 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna). Rytmihäiriöitä aiheuttavana aineena toimii akonitiini, joka annetaan intravenöösinä (i.v.) infuusiona 60 min. kuluttua aineiden annosta (annostusnopeus: 0,005 mg/kg x min). Käsittelemättömillä eläimillä (N=52) esiintyy 2,74 + 0,07 min. kuluttua elektrokardiogrammissa (EKG:ssä) arytmioita (rytmihäiriöitä), joiden esiintymistä voidaan hidastaa annostuksesta riippuen antiarytmisillä lääkeaineilla.

Testiaineen annoksen logaritmi (mg/kg) ja akonitiini-infuusion keston suhteellinen pidentyminen ($\Delta\%$) ovat lineaarisessa suhteessa toisiinsa nähden ja tästä lasketaan se annos, joka pidentää infuusion kestoja 50 %:lla (ED 50 %).

Aineiden lisäkarakterisointia varten määritetään kokeissa käytetystä desimaaligeometrisestä annosjärjestyksestä (tekijä $\frac{3}{10}\sqrt{\quad}$) maksimaalisesti siedetyn annoksen antiarytmisen vaikutus. Edelleen määritetään se annos, jota käytettäessä esiintyy toksisia oireita (muutoksia lähtö-EKG:ssä, sinerrystä (syanoosia), kouristelua). Vertailuaineena toimii tunnettu erittäin tehokas antiarytmisen lääke Prajmalium (N-propyyliajmaliini).

Taulukosta 1 käy ilmi, että tutkitut yhdisteet ovat akonitiinin aiheuttamassa arytmiassa rotalla joko yhtä tehokkaita antiarytmisesti kuin Prajmalium (esimerkit 2, 11, 13) tai ovat tehokkaampia kuin tämä (esimerkit 6, 10 ja 19). Edelleen on etuna Prajmaliumiin verrattuna parempi vaikutus annettaessa korkein siedetty annos. Prajmalium pidentää akonitiini-infuusion kestoja korkeintaan 174 %:lla. Esimerkit 1, 10, 11 ja 19 saavat aikaan maksimi-lisäyksen, joka on 324, 347 ja 302 %.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen aineiden toksiset annokset ovat - poikkeuksena yhtä toksinen esimerkki 6 - korkeampia kuin Prajmaliumin toksiset annokset. Siedettävyyden lisääntyminen antiarytmisen aktiviteetin ollessa suhteellisesti vastaava tai korkeampi, suurentaa keksinnön mukaisesti

saatujen yhdisteiden terapeuttista aluetta, joka ilmoitetaan toksisen annoksen ja antiarytmisesti vaikuttavan annoksen (ED 50 %) osamääränä.

5 Prajmaliumin ollessa kyseessä esiintyy toksisia oireita jo annettaessa 4,3-kertainen vaikuttava annos. Sitä vastoin ovat toksiset annokset keksinnön mukaisesti saatujen aineiden kohdalla 5,8 (esimerkki 6) - 16 kertaa (esimerkki 10) suurempia kuin vaikuttavat annokset.

Taulukko 1: antiarytmisen vaikutus ja toksisuus rotalla. Antotapa: suun kautta

Aine Esimerkki	Antiarytmisen vaikutus akonitiiniin aiheuttamassa arytmiassa						
	Vaikeuttava annos mg/kg	Maksimi-vaikutus ³⁾	Toksisuus				
ED 50 % ¹⁾	S.V. ²⁾	Annos Δ % ⁴⁾	S.M.V. ⁵⁾	Annos	Annos	Annos	Toksisuus 6) Q ⁷⁾
1	7,80	0,64	46,4	324	1,86	100	13
2	6,23	0,80	21,5	170	0,98	46,4	7,5
6	3,68	1,36	10	152	0,87	21,5	5,8
7	13,5	0,37	46,4	307	1,76	100	7,4
10	2,99	1,67	21,5	347	1,99	46,4	16
11	5,54	0,90	21,5	308	1,77	46,4	8,4
13	5,93	0,84	21,5	149	0,86	46,4	7,8
19	3,38	1,48	21,5	302	1,74	46,4	14
21	9,85	0,51	46,4	173	0,99	100	10
Prajmalium	4,99	1,00	10	174	1,00	21,5	4,3

1) Annos, joka pidentää akonitiini-infuusion kestoja 50 %:lla

2) S.V. = suhteellinen vaikutus. Prajmalium = 1,00

3) Maksimaalisesti siedetyn annoksen vaikutus

4) Akonitiini-infuusion keston pidentymisen Δ %

5) S.M.V. = suhteellinen. Maksimi-vaikutus. Prajmalium = 1,00

6) Annos, jonka jälkeen havaitaan ensimmäiset toksiset oireet.

7)
$$\text{osamäärä} = \frac{\text{toksinen annos}}{\text{ED 50 \%}}$$

Keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä voidaan käyttää tavanomaisissa galeenisissa antomuodoissa kiinteinä tai nestemäisinä, kuten tabletteina, kapseleina, jauheina, granulaatteina, lääkerakeina tai liuoksina. Näitä valmistetaan tavanomaisella tavalla. Vaikuttaviin aineisiin voidaan tällöin sekoittaa tavanomaisia galeenisia apuaineita, kuten talkkia, arabikumia, sakkaroosia, laktoosia, vilja- tai maissitärkkelystä, perunajauhoja, magnesiumstearaattia, algiinateja, tragant-kumia, karragenaatteja, polyvinyylialkoholia, polyvinyylipyrrolidonia, vesipitoisia tai ei-vesipitoisia kantaja-aineita, kostutusaineita, dispergointiaineita, emulgaattoreita ja/tai säilöntäaineita (vrt. L. G. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics). Näin saadut valmisteet sisältävät vaikuttavaa ainetta normaalisti määrässä: 0,001 - 99 paino-%.

Edullisena pidetyt valmisteet ovat sellaisena antomuotona, joka soveltuu oraaliseen antoon. Tällaisia antomuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kalvotabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit, jauheet, liuokset, suspensiot tai kestromuodot. Kysymykseen tulevat myös parenteraaliset valmisteet, kuten injektio-liuokset. Edelleen valmisteina mainittakoon esimerkiksi myös peräpuikot.

Vastaavia tabletteja voidaan saada esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavaan aineeseen tunnettuja apuaineita, esimerkiksi inerttejä laimennusaineita, kuten dekstroosia, sokeria, sorbiittia, manniittia, polyvinyylipyrrolidonia, kalsiumkarbonaattia, kalsiumfosfaattia tai maitosokeria, hajotusaineita kuten maissia, tärkkelystä tai algiinihappoa, sideaineita kuten tärkkelystä tai gelatiineja, liukuaineita kuten magnesiumstearaattia tai talkkia ja/tai kesto vaikutuksen saamiseksi käytettäviä aineita, kuten karboksipolymetyyleeniä, karboksimeetyyliselluloosaa, selluloosa-asetaatiftalaattia tai polyvinyyliaasetaatia. Tabletit voivat myös koostua useammista kerroksista.

Vastaavasti voidaan lääkerakeita valmistaa päällystämällä sisukset, jotka on valmistettu vastaavasti kuten tabletit,

tavallisesti lääkerakeiden päällyksissä käytetyillä aineilla, esimerkiksi kollidonilla tai shellackilla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Tällöin voi lääkerakeen päällyskuori koostua myös useammista kerroksista, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien kohdalla mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisesti saatuja vaikutusaineita sisältävät liuokset tai suspensiot voivat sisältää lisäksi makua parantavia aineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat tämän lisäksi sisältää myös suspensoimisaineita, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, tai säilöntäaineita, kuten p-hydroksibentsoatteja. Vaikuttavia aineita sisältäviä kapsuleita voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että vaikuttava aine sekoitetaan inertin kantaja-aineen kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja täytetään gelatiinikapseliin. Sopivia peräpuikkoja voidaan valmistaa esim. sekoittamalla vaikuttavat aineet tarkoitukseen soveltuvien kantaja-aineiden kanssa kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai niiden johdannaisten kanssa.

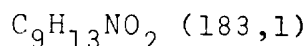
Keksinnön mukaisesti saatujen yhdisteiden annostus on riippuvainen potilaan iästä, tilasta ja painosta sekä antotavasta. Yleensä on päivittäinen vaikutusaineannos 5-100, edullisesti 10-80 mg.

Esilläolevaa keksintöä selvennetään lähemmin seuraavilla suoritus-esimerkeillä.

Esimerkki I

3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihapon etyyliesteri

Esimerkin 1 mukaisesti saadaan 35 g:sta natriumia 1,5 litrassa etanolia ja 264 g:sta 3-(etoksikarbonyylimetyyliamino)-2-metyylikrotonihappoetyyliesteriä 400 ml:ssa etanolia, 165 g 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihapon etyyliesteriä, jonka sp. on 111-113°C.



Laskettu: 59,0 C 7,1 H 7,7 N

Havaittu: 59,2 C 7,2 H 7,5 N.

Esimerkki II

3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylimetyyliesteri

Esimerkin 1 mukaisesti saadaan 5,7 g:sta natriumia
 5 250 ml:ssa metanolia ja 40 g:sta 3-(metoksykarbonyylimetyyliamino)-2-metyylikrotonihappometyyliesteriä 90 ml:ssa metanolia, 28,1 g 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylimetyyliesteriä, jonka sp. on 170-172°C.

$C_8H_{11}NO_3$ (169,1)

10 Laskettu: 56,8 C 6,6 H 8,3 N

Havaittu: 57,3 C 6,6 H 8,4 N.

Esimerkki III

3-(metoksykarbonyylimetyyliamino)-2-metyylikrotonihappometyyliesteri

15 Hyvin sekoitettuun suspensioon, joka koostuu 50 g:sta glysiinimetyyliesterihydrokloridia 20 ml:ssa metanolia, lisätään 72 g 50 %:sta natriummetylaatti-liuosta metanolissa ja 15 min. kuluttua 58 g 2-metyyliasetetikkahappometyyliesteriä. Lopuksi kuumennetaan 8 tunnin ajan paluujäähdytyslämpötilassa.
 20 Huoneen lämpötilaan jäähdytetty reaktioseos laimennetaan 400 ml:lla eetteriä ja ravistellaan 2 kertaa kulloin 300 ml:n vettä kanssa. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, tiivistetään vakuumissa ja raakatuote jakotislataan:
 25 47,6 g 3-(metoksykarbonyyliamino)-2-metyylikrotonihappometyyliesteriä, jonka kp. on 108-110°C 0,2 torrin paineessa.

$C_9H_{15}NO_4$ (201,1)

Laskettu: 53,7 C 7,5 H 7,0 N

Havaittu: 53,9 C 7,5 H 6,9 N.

Esimerkki IV

30 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaani

100 g 2-karboetoksi-3-hydroksi-4,5-dimetyylipyrroolia, 150 g epibromihydriiniä ja 152 g kuivaa kaliumkarbonaattia kuumennetaan 500 ml:ssa asetonia 16 tunnin ajan paluujäähdytyslämpötilassa. Jäähdytymisen jälkeen kaadetaan koko reaktiomassa 3 litraan jäävettä, uutetaan eetterillä, pestään kerätyt

uutteet 2 N natronlipesellä ja vedellä ja kuivataan natrium-
sulfaattilla. Sen jälkeen kun eetteri ja ylimäärä epibromi-
hydriiniä on tislattu jää jäljelle haihdutusjäännös, joka
uutetaan heptaanilla. Saadaan 122 g 1-(2-karboetoksi-4,5-di-
5 metyyli-pyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaania, jonka sp. on
70-71°C.

$C_{12}H_{17}NO_4$ (239,1)

Laskettu: 60,3 C 7,1 H 5,9 N

Havaittu: 60,1 C 7,0 H 6,0 N.

10 Esimerkki V

1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2,3-
epoksipropaani

Esimerkin IV mukaisesti saadaan 17 g:sta 2-karbome-
toksi-3-hydro-4,5-dimetyylipyrrolia, 20 g:sta epibromihyd-
15 riiniä ja 28 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa ase-
tonia, 18,5 g 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-
2,3-epoksipropaania, jonka sp. on 85-87°C.

$C_{11}H_{15}NO_4$ (225,1)

Laskettu: 58,7 C 6,7 H 6,2 N

20 Havaittu: 58,5 C 6,7 H 6,5 N.

Esimerkki VI

1-(2-karboetoksi-4-butyli-5-metyyli-pyrroli-3-oksi)-
2,3-epoksipropaani

Esimerkin IX mukaisesti saadaan 35 g:sta 2-karboetoksi-
25 3-hydroksi-4-butyli-5-metyyli-pyrrolia, 32 g:sta epibromi-
hydriiniä ja 41 g:sta kuivaa kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa
N,N-dimetyyliformamidia kuumentamalla 8 tunnin ajan 50°C:ssa,
41 g 1-(2-karboetoksi-4-butyli-5-metyyli-pyrroli-3-oksi)-
2,3-epoksipropaani, jonka kp. on 125-127°C.

30 $C_{15}H_{23}NO_4$ (281,2)

Laskettu: 64,1 C 8,2 H 5,0 N

Havaittu: 64,4 C 8,1 H 5,3 N.

Esimerkki VII

1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-
klooripropaani

35 12 g 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihappo-
metyyliesteriä, 13,8 g 1,3-bromiklooripropaania ja 13 g vede-

töntä kaliumkarbonaattia kuumennetaan 50 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia 18 tunnin ajan 50°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen suodatetaan ja suodatinjäännös pestään asetonilla. Suodos jaetaan veden/metyleenikloridin välillä, orgaaninen faasi pestään useita kertoja vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vakuuissa. Jäljelle jäävä jäännös kiteytetään uudelleen metanolista käyttäen aktiivihieletä. Jäljelle jää 9 g 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-klooripropaania, jonka sp. on 117-120°C.

10 $C_{11}H_{16}NO_3Cl$ (245,5)

Laskettu: 53,8 C 6,6 H 5,7 N 14,4 Cl

Havaittu: 53,9 C 6,7 H 5,9 N 14,7 Cl.

Esimerkki VIII

15 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2-kloorietaani

Esimerkin VII mukaisesti saadaan 12 g:sta 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-3-pyrroli-karboksyylihappometyyliesteriä, 14,2 g:sta 1,2-bromikloorietaania ja 13 g:sta vedetöntä kaliumkarbonaattia, 9,5 g 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2-kloorietaania, jonka sp. on 122-123°C.

20 $C_{10}H_{14}NO_3Cl$ (231,5)

Laskettu: 51,8 C 61,0 H 6,1 N 15,3 Cl

Havaittu: 51,3 C 6,0 H 6,0 N 15,6 Cl

Esimerkki IX

25 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-4-klooributaani

Esimerkin VII mukaisesti saadaan 12 g:sta 3-hydroksi-4,5-dimetyyli-2-pyrroli-karboksyylihappometyyliesteriä, 15,5 g:sta 1,4-bromiklooributaania ja 12,3 g:sta vedetöntä kaliumkarbonaattia, 5,7 g 1-(2-karbometoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-4-klooributaania, jonka sp. 74-76°C.

30 $C_{12}H_{18}NO_3Cl$ (259,5)

Laskettu: 55,5 C 7,0 H 5,4 N 13,7 Cl

Havaittu: 55,9 C 6,8 H 5,2 N 13,2 Cl

Esimerkki X

1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-
4-klooributaani

5 Esimerkin VII mukaisesti saadaan 18,3 g:sta 3-hydrok-
si-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihappoetyyliesteriä,
22,3 g:sta 1,4-bromiklooributaania ja 18 g:sta vedetöntä
kaliumkarbonaattia, 12,5 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-
pyrroli-3-oksi)-4-klooributaania, jonka sp. on 58-60°C.

$C_{13}H_{20}NO_3Cl$ (273,5)

10 Laskettu: 57,0 C 7,4 H 5,1 N 13,0 Cl

Havaittu: 56,8 C 7,2 H 5,1 N 12,6 Cl.

Esimerkki XI

1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-
klooripropaani

15 Esimerkin VII mukaisesti saadaan 18,3 g:sta 3-hydrok-
si-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihappoetyyliesteriä,
23 g:sta 1,3-bromiklooripropaania ja 18 g:sta vedetöntä
kaliumkarbonaattia, 11,2 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-
pyrroli-3-oksi)-3-klooripropaania, jonka sp. on 60-63°C.

20 $C_{12}H_{18}NO_3Cl$ (259,6)

Laskettu: 55,5 C 6,9 H 5,4 N 13,7 Cl

Havaittu: 55,2 C 6,7 H 5,1 N 13,5 Cl.

Esimerkki XII

1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2-
kloorietaani

25 Esimerkin VII mukaisesti saadaan 18,3 g:sta 3-hydrok-
si-4,5-dimetyyli-2-pyrrolikarboksyylihappoetyyliesteriä, 20,5
g:sta 1,2-bromikloorietaania ja 18 g:sta vedetöntä kalium-
karbonaattia, 10 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-
30 3-oksi)-2-kloorietaania, jonka sp. on 81-83°C.

$C_{11}H_{16}NO_3Cl$ (245,6)

Laskettu: 53,8 C 6,5 H 5,7 N 14,4 Cl

Havaittu: 54,2 C 6,5 H 5,9 N 14,7 Cl.

Esimerkki XIII

35 4,0 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-
2,3-epoksipropaania liuotetaan seokseen, jossa on 20 ml eta-

nolia ja 15 ml noin 4 N eetteripitoista suolahappoa. Kun on annettu seistä 1 päivän ajan tislataan haihtuvat aineosat ja haihdutusjäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen metyleenikloridia. Saadaan 2,7 g NMR-spektroskooppisesti

5 puhdasta 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-kloori-propanoli-2:ta.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäisenä):

τ = 1,4 (leveä s, 1H); 5,5 (s, OH); 5,7 (g 2H, J=4,5 Hz);
5,9 (m, 3H); 6,4 (m, 2H); 7,88 (s, 3H); 8,1 (s, 3H);
10 8,7 (t, 3H, J=4,5 Hz).

II Keksinnön mukaisesti valmistetyt yhdisteet

Esimerkki 1

24 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaania ja 18 g 4-(2-pyridyyli)-piperidin-4-olia

15 kuumennetaan 200 ml:ssa etanolia 4 tunnin ajan paluujäähdytyslämpötilassa. Etanolin tislauksen jälkeen jäljelle jäävä jäännös liuotetaan pieneen määrään metanolia ja lisätään ti-

poittain eetteripitoista suolahappoa. Saostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 29 g

20 3- $\overline{2}$ -hydroksi-3-(4- α -pyridyyli-4-hydroksi-piperidino)-propoksi $\overline{7}$ -4,5-dimetyyli-pyrroli-2-karboksyylihapon etyyliesteri-

dihydrokloridia, jonka sp. on 227-229°C.

C₂₂H₃₃N₃O₅Cl₂ (490,1)

Laskettu: 53,8 C 6,7 H 8,6 N 14,5 Cl

25 Havaittu: 53,5 C 6,7 H 8,5 N 14,3 Cl.

Esimerkki 2

55 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-2,3-epoksipropaania ja 41 g 4-hydroksi-4-fenyylipiperidiiniä

30 kuumennetaan 600 ml:ssa etanolia 8 tunnin ajan paluujäähdytyslämpötilassa. Etanolin tislauksen jälkeen jäljelle jäävä jäännös liuotetaan pieneen määrään metanolia ja lisätään ti-

poittain eetteripitoista suolahappoa. Saostuneet kiteet imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 81 g 3- $\overline{2}$ -

hydroksi-3-(4-fenyylipiperidino)-propoksi $\overline{7}$ -4,5-

35 dimetyyli-pyrroli-2-karboksyylihapon etyyliesteri-hydrokloridia, jonka sp. on 211-212°C.

$C_{23}H_{33}N_2O_5Cl$ (454,0)

Laskettu: 61,0 C 7,3 H 17,7 O 6,2 N 7,8 Cl

Havaittu: 61,2 C 7,1 H 17,9 O 5,9 N.

Esimerkki 3

5 50 g 1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-
3-klooripropaania, 35 g 4-hydroksi-4-fenyylim-piperidiiniä
ja 50 g natriumkarbonaattia kuumennetaan 300 ml:ssa N,N-di-
metyyliformamidia 20 tunnin ajan 100°C:ssa. Jäähtymisen jäl-
keen jaetaan veden ja metyleenikloridin välillä ja sen jälkeen
10 kun orgaaninen faasi on haihdutettu vakuuissa jää jäljelle
jäännös, joka liuotetaan pieneen määrään metanolia ja lisätään
tipoitain eetteripitoista suolahappoa. Saostuneet kiteet
imusuodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan. Saadaan 56 g
3- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylim-piperidino)-propoksi $\overline{7}$ -4,5-dimetyyli-
15 pyrroli-2-karboksyylihapon etyyliesteri-hydrokloridia, jonka
sp. on 165-169°C.

$C_{23}H_{33}N_2O_4Cl$ (437,5)

Laskettu: 63,1 C 7,5 H 6,4 N

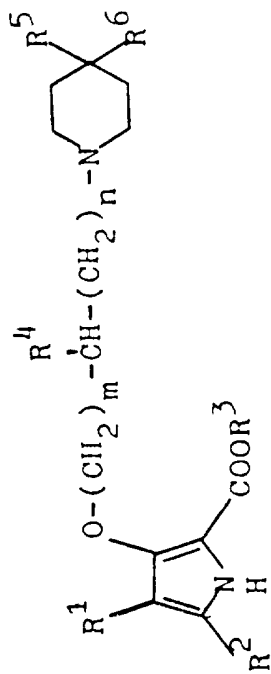
Havaittu: 63,2 C 7,7 H 6,7 N.

20 Esimerkki 4




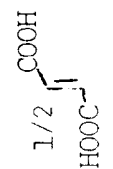


Autoklaavissa kuumennetaan 6,0 g 1-(2-karboetoksi-4,5-
dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-3-kloori-propanoli-2:ta ja 3,5 g
4-hydroksi-4-fenyylim-piperidiiniä 150 ml:ssa dioksaania 15 tun-
nin ajan 120°C:ssa. Sen jälkeen kun haihtuvat aineosat on
25 tislattu vakuuissa, jaetaan korkeaviskoosinen raakatuote
eetteri - 2N rikkihappoon, vesifaasi saatetaan varovaisesti
4 N natronlipeällä alkaliseksi ja lopuksi uutetaan eetterillä.
Sen jälkeen kun orgaaninen faasi on kuivattu magnesiumsulfaa-
tilla poistetaan liuotin ja jäljelle jäävä jäännös liuotetaan
30 pieneen määrään metanolia, kuten esimerkissä 2 kuvattiin, ja
muutetaan eetteripitoisella suolahapolla 3,2 g:ksi 3- $\sqrt{2}$ -hyd-
rokksi-3-(4-fenyylim-piperidino)-propoksi $\overline{7}$ -4,5-dime-
tyyli-pyrroli-2-karboksyylihapon etyyliesteri-hydrokloridia,
jonka sp. on 210-212°C.

35 Taulukossa 2 ilmoitettuja yhdisteitä saadaan esimerkin
3 mukaisesti vastaavista glysidyylietteereistä ja 4-hydroksi-
4-fenyylim-piperidiineistä tai esimerkin 3 mukaisesti vastaavista
1-(2-karboetoksi-4,5-dimetyyli-pyrroli-3-oksi)-kloorialkaaneis-
ta ja 4-hydroksi-4-fenyylim-piperidiineistä.

Taulukko 2



Esimerkki numero	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	n	Suolamuoto	Sp. °C
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	1	-	140-141
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	OH		1	1	2 HCl	220-221
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	0	-	122-123
8	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH		1	2	HCl	184-185
9	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH		1	0	HCl	227-228
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	2	-	136-137

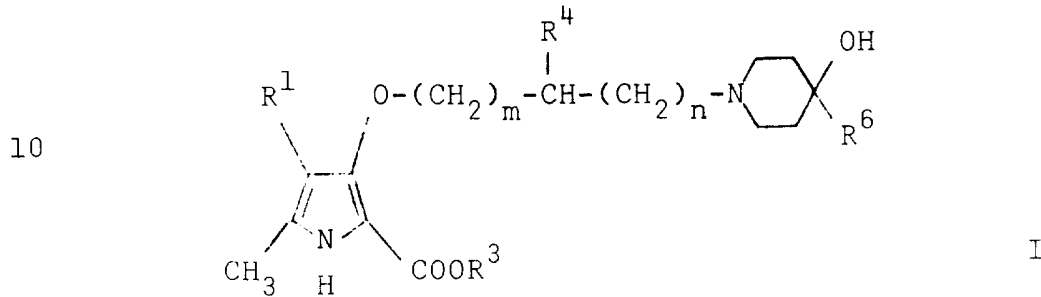
Esimerkki numero	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	n	Suolamuoto	Sp. °C
11	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	H		1	1	HCl	244-245
12	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	HCl	216-218
13	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	1/2  HOOOC	214-216
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	OH		1	1	HCl	216-217
15	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	(COOH) ₂	124-126

Esimerkki	Analyysi	Nimi
5	Laskettu: 68,4 C 7,8 H 7,3 N havaittu: 68,1 C 7,7 H 7,4 N	3- $\sqrt{3}$ -(4-fenyli-4-hydroksi-piperidino)-propoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon metyyliesteri
6	Laskettu: 53,0 C 6,6 H 8,8 N 14,9 Cl havaittu: 52,9 C 6,6 H 8,7 N 15,2 Cl	3- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(4- 6 -pyridiyyli-4-hydroksi-piperidino)-propoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon metyyliesteri
7	Laskettu: 67,7 C 7,6 H 7,5 N havaittu: 67,5 C 7,5 H 7,7 N	3- $\sqrt{2}$ -(4-fenyli-4-hydroksi-piperidino)-etoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon metyyliesteri
8	Laskettu: 63,9 C 7,8 H 6,2 N 7,9 Cl havaittu: 63,6 C 7,6 H 6,2 N 7,8 Cl	3- $\sqrt{4}$ -(4-fenyli-4-hydroksi-piperidino)-butoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri
9	Laskettu: 62,5 C 7,4 H 6,6 N 8,4 Cl havaittu: 62,1 C 7,2 H 6,6 N 8,3 Cl	3- $\sqrt{2}$ -(4-fenyli-4-hydroksi-piperidino)-etoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri
10	Laskettu: 69,0 C 8,1 H 7,0 N havaittu: 68,7 C 7,7 H 7,0 N	3- $\sqrt{4}$ -(4-fenyli-4-hydroksi-piperidino)-butoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon metyyliesteri
11	Laskettu: 63,2 C 7,6 H 14,7 0 6,4 N 8,1 Cl havaittu: 62,5 C 7,6 H 14,7 0 6,4 N 8,3 Cl	3- $\sqrt{2}$ -hydroksi-3-(4-fenyli-piperidino)-propoksi-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri

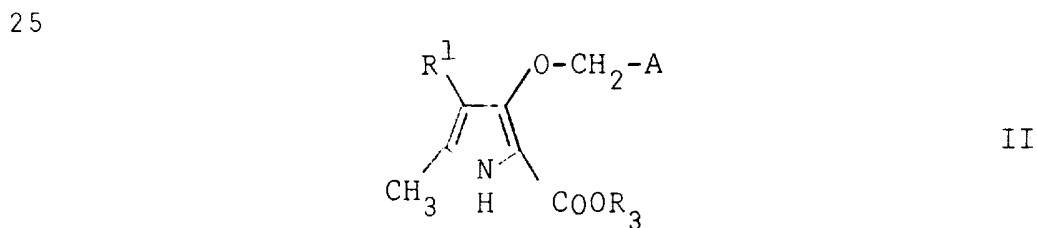
Esimerkki	Analyysi	Nimi
12	Laskettu: 58,7 C 6,9 H 6,0 N 4,0 F 7,3 Cl havaittu: 58,2 C 6,6 H 5,6 N 3,8 F 7,7 Cl	3-(2-hydroksi-3-(4-(p-fluorifenyyli)-4-hydroksi-piperidino)-propoksi)-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri
13	Laskettu: 59,0 C 6,5 H 5,5 N 7,0 Cl havaittu: 58,5 C 6,3 H 5,5 N 6,9 Cl	3-(2-hydroksi-3-(4-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksi-piperidino)-propoksi)-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri
14	Laskettu: 60,2 C 7,1 H 6,4 N 8,1 Cl havaittu: 60,0 C 6,9 H 6,5 N 8,2 Cl	3-(2-hydroksi-3-(4-fenyyli-4-hydroksi-piperidino)-propoksi)-4,5-dimetyylipyrroli-2-karboksylihapon metyyliesteri
15	Laskettu: 61,3 C 7,4 H 5,1 N havaittu: 61,6 C 7,2 H 5,3 N	3-(2-hydroksi-3-(4-fenyyli-4-hydroksi-piperidino)-propoksi)-4-n-butyli-5-metyyli-pyrroli-2-karboksylihapon etyyliesteri

Patenttivaatimus

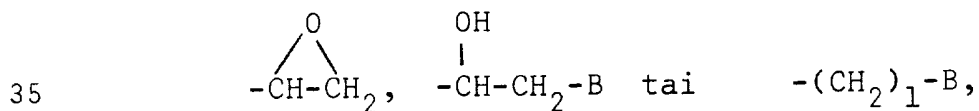
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-alkyyli-
5-metyyli-3-(ω-piperidinyylialkoksi)-pyrroli-2-karboksyyli-
5 happeosterien valmistamiseksi, joilla on kaava



15 jossa
 R^1 on C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, R^3 on metyyli- tai etyyli-ryhmä,
 R^4 on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä ja
 R^6 on α -pyridiyliryhmä tai mahdollisesti yhdellä fluori-,
 20 kloori- tai bromiatomilla substituoitu fenyyli, m ja n
 ovat kokonaislukuja 1 tai 2, tai kun R^4 on vetyatomi, niin
 m voi olla lisäksi 1 ja n on 0, ja niiden fysiologisesti
 hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että karboalkoksyypyrroli, jonka
 25 kaava on II

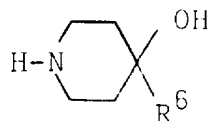


30 jossa
 R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja A on



jolloin B on nukleofuginen poistuva ryhmä ja l on kokonais-
luku 1-6, saatetaan reagoimaan piperidiini-johdannaisen
kanssa, jonka yleinen kaava on III

5

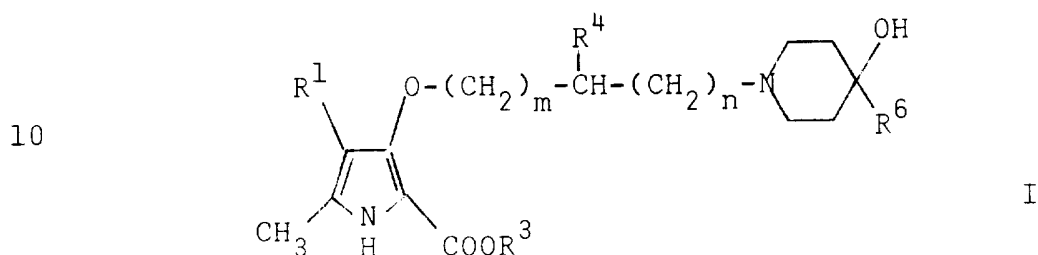


III

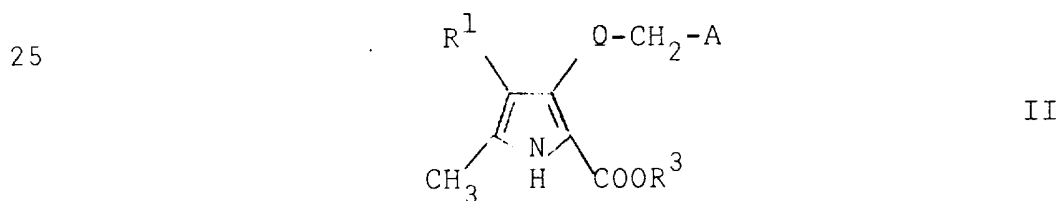
jossa R⁶ merkitsee samaa kuin kaavassa I, tarkoituksenmukai-
sesti liuottimessa lämpötilassa 10-120°C ja mahdollisesti
10 happoa sitovan aineen läsnäollessa ja saatu yhdiste muutetaan
mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttävän hapon happoaddi-
tiosuolaksi.

Patentkrav

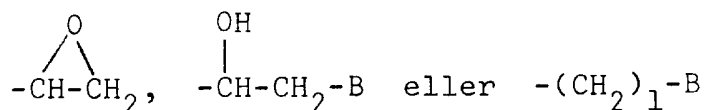
Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara 4-alkyl-5-metyl-3-(ω -piperidinylalkoxi)-pyrrol-2-karb-
oxylsyraestrar med formeln I



15 vari
 R^1 är en C_1 - C_4 -alkylgrupp, R^3 är en metyl- eller etylgrupp,
 R^4 är en väteatom eller en hydroxylgrupp och
 R^6 är en α -pyridylgrupp eller en med en fluor-, klor- eller
 bromatom substituerad fenylgrupp, m och n är heltal 1 eller
 2, eller då R^4 är en väteatom, kan m vara också 1 och n 0,
 20 och deras fysiologiskt godtagbara syraadditionssalt,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en karb-
 alkoxy-pyrrol med formeln (II)

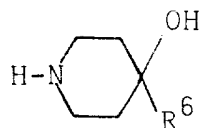


30 vari R^1 och R^3 har samma betydelse som i formeln I och A är



varvid B är en nukleofug avgående grupp och l är ett heltal 1-6, med ett piperidinderivat med den allmänna formeln III

5



III

10 vari R^6 har samma betydelse som i formeln I, ändamålsenligt i ett lösningsmedel vid en temperatur 10-120°C och eventuellt i närvaro av ett syrabindande medel, och överför den erhållna föreningen eventuellt i syraadditionssaltet av en fysiologiskt godtagbar syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 782133 (C 07 D 401/14).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 720 033 (C 07 d), 2 630 152 (C 07 D 401/04).

Patentijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 860 609 (C 07 d 27/56).