

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822260 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822260

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 23.06.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.06.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.12.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

26.06.1981 US 277,577

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Warner-Lambert Company, Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Dewald, Horace Albert, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Wise, Lawrence David, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Lustgarten, David M., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

(5-amino-1,3-dialkyyli-pyrazol-4-yyli)- (aryyli)-metanonien emäksiset asyyliamidit.

Basiska acylamider av (5-amino-1,3- dialkylpyrazol-4-yl)(aryli)-metanoner.

(5-amino-1,3-dialkyyli-pyratsol-4-yyli) (aryyli)-
metanonien emäksisiä asyyliamideja.

Basiska acylamider av (5-amino-1,3-dialkyl-
pyrazol-4-yl) (aryl) metanoner.

5

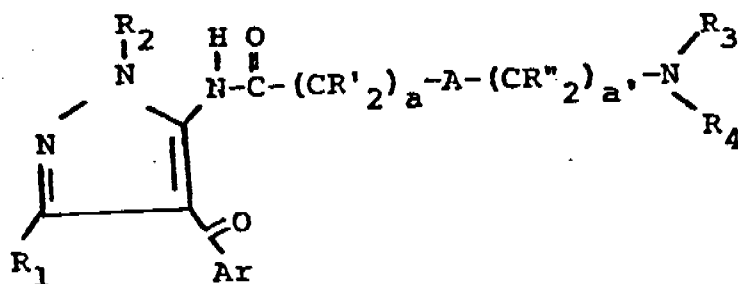
Brittiläinen patentti no. 1 337 315 koskee tiet-
tyjä 4-bentsoyyli-5-aminopyratsolihdisteitä, joiden mai-
nitaan olevan hyödyllisiä tulehduksia hillitsevinä ai-
10 neina, kivuntunnetta poistavina aineina ja lihaksia ren-
touttavina aineina.

U.S.A:n patentti no. 3 558 605 koskee tiettyjä
4-aroyyli-5-aminopyratsoleja, jotka ovat hyödyllisiä vä-
lituotteita pyratsolo[3,4-e][1,4]diazepin-7-(1H)-onien
15 valmistuksessa.

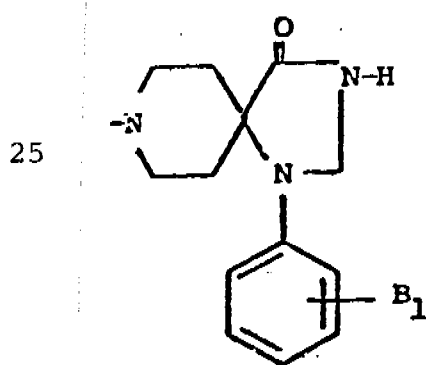
U.S.A:n patentti no. 3 660 425 koskee tiettyjä
4-aroyyli-5-aminopyratsoleja, joiden mainitaan olevan
hyödyllisiä keskushermostoa lamaavia aineita ja kemial-
lisiä välituotteita.

20 Nyt käsillä oleva keksintö koskee (5-amino-1,3-
dialkyyli-pyratsol-4-yyli) (aryyli)metanonien emäksisiä
asyyliamideja ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä
suoloja, jotka ovat hyödyllisiä psykoosien hoidossa.

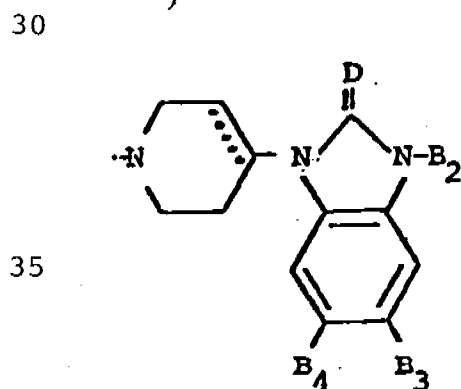
Ensisijainen yhdiste, jota tämä keksintö koskee,
25 on yleisen kaavan I mukainen



jossa kukin ryhmistä R' ja R'' , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_1 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_2 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_3 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyli-
 5 ryhmä, R_4 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyli-
 ryhmä, alkaryyliryhmä, 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkeeniryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu
 10 1 tai 2 alkyyliryhmillä, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkenoniryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai R_3 ja R_4 voivat yhdessä
 15 niihin liittyneen typpi-atomin kanssa muodostaa dihydropyridiini-, tetrahydropyridiini-, piperatsiini-, piperidiini-, pyrrolidiini- tai morfoliininirenkään, joista kukin voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli-
 20 bentzyyliryhmällä, tai yhden seuraavista substituenteista

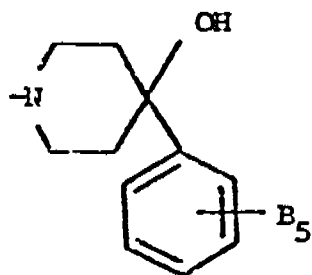


Jossa B_1 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkoksi.



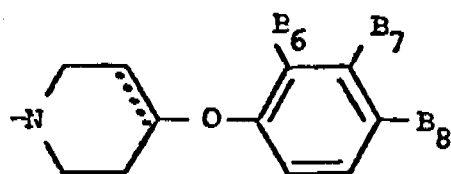
Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoisidosta. D on happi tai rikki, B_2 on vety tai alempi alkyyli, B_3 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B_4 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

5



Jossa B_5 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai trifluorimetyyli.

10

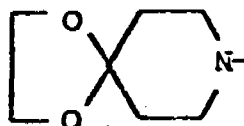


Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoissidosta, B_6 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B_7 vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B_8 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

15

tai

20



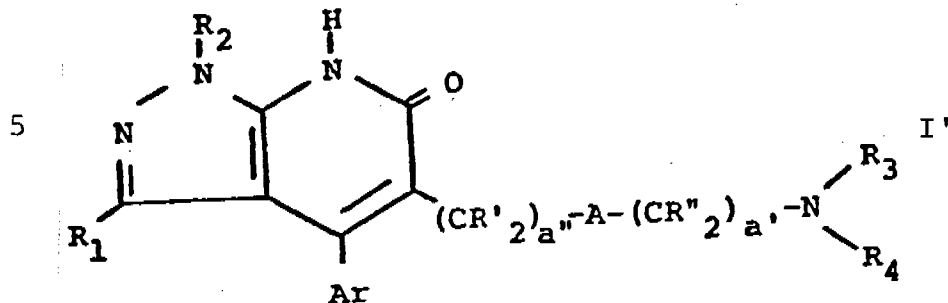
tai

25



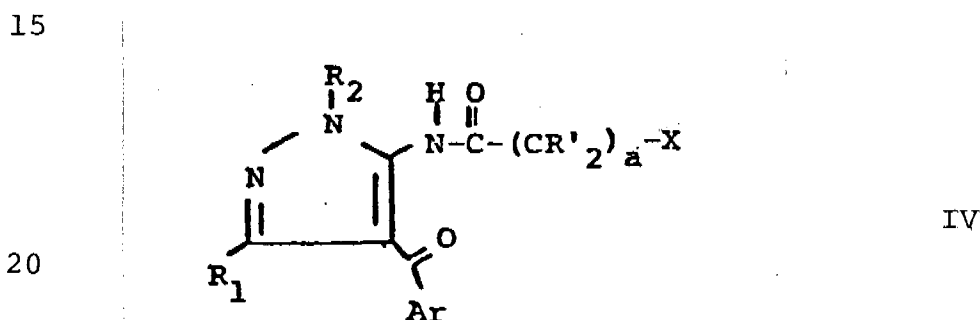
Ar on fenyyliiryhmä, fenyyliiryhmä, joka on substituoitu halogeenilla, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä tai trifluorimetyyliryhmällä, 2-, 3- tai 4-pyridyyliryhmä, 2- tai 3-tienyyliryhmä, A on sidos, OCH_2CH_2 , SCH_2CH_2 tai NR_6 , jossa R_6 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, a ja a' ovat 0 - 6 edellyttäen, että R' on vety, kun a on 1, sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Toissijainen yhdiste, jota tämä keksintö koskee, on yleisen kaavan I' mukainen yhdiste

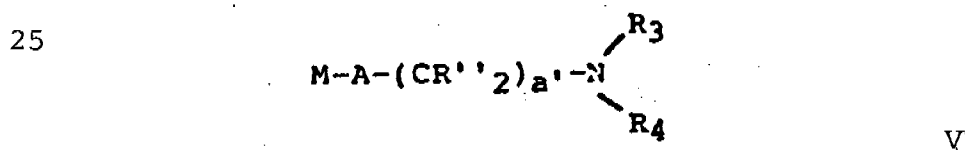


10 jossa R_1 - R_4 , A, R' , R'' , a' ja Ar ovat edellä määritellyjä ja a'' on 0 - 5, sekä näiden yhdisteiden suolat.

Tämän keksinnön mukainen ensisijainen kemiallinen menetelmä koskee edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistusta siten, että saatetaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste



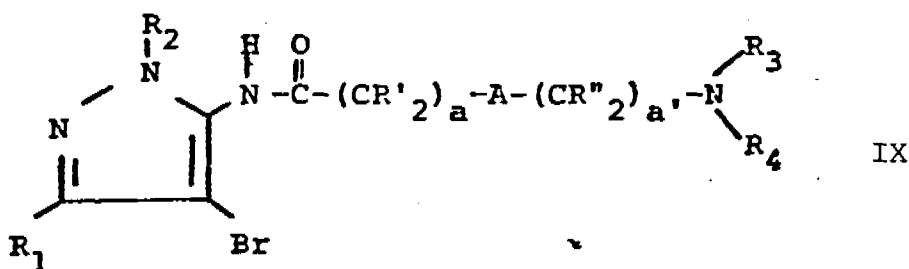
reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



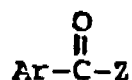
30 joissa R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A, a ja a' ovat edellä määritellyjä, M on vety tai alkalimetalli ja X on halogeeni.

Tämän keksinnön mukainen toissijainen kemiallinen menetelmä koskee edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistusta siten, että yleisen kaavan IX mukainen yhdiste

35



5 saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa



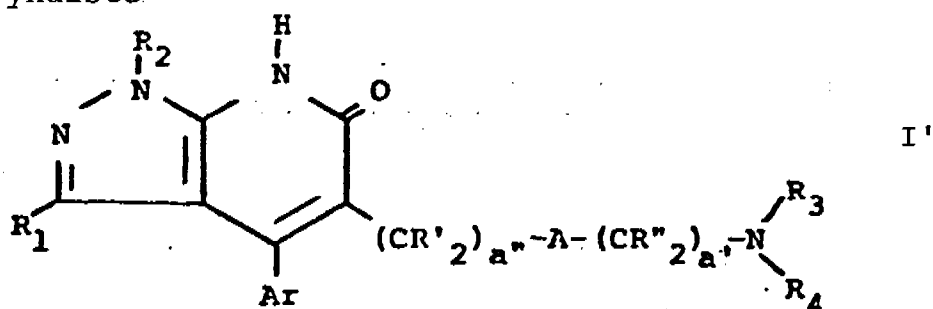
X

10

joissa R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A, a ja a' ovat edellä määritettyjä ja Z on halogeeni, alkoksiryhmä tai näiden ekvivalentti.

Tämän keksinnön mukainen kolmassijainen kemiallinen menetelmä koskee edellä määritellyn yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa amidikarbonyyliryhmän suhteen alfa-asemassa oleva hiiliatomi on metyleeni (so. CH_2), valmistamista siten, että yleisen kaavan I' mukainen yhdiste

20



25

saatetaan reagoimaan emäksen kanssa.

Ensisijainen farmaseuttinen seos, jota tämä keksintö koskee, soveltuu psykoosin hoitoon ja sisältää oleellisenä osana yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai näiden seosta sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajainetta.

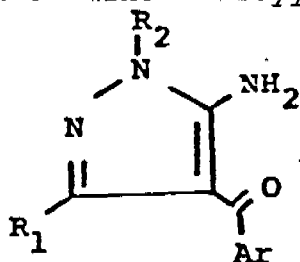
Edelleen tämä keksintö koskee nisäkkäiden psykoosien hoitomenetelmää, jossa tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annetaan antipsykoottisesti vaikuttava määrä edellä määritettyä farmaseuttista seosta.

Keksinnönmukaiset yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa useista käytännöllisistä menetelmistä käyttä-

mällä lähtöaineita, jotka ovat ennestään tunnettuja tai näiden selviä muunnoksia.

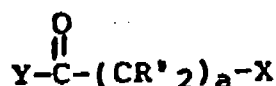
Edullisessa keksinnönmukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmässä 5-amino-4-aryylypyrtasolijhdiste (II)

5



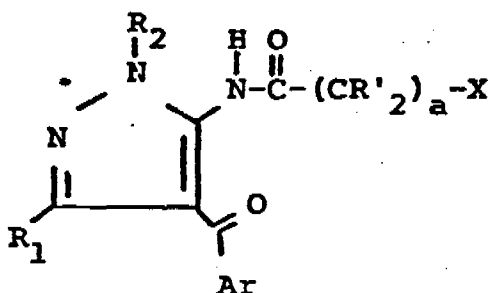
II

10 saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen asylointiyhdis-



III

15 teen kanssa niin, että saadaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste.



20

IV

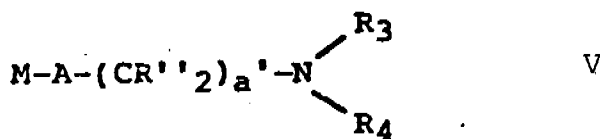
Symbolit X ja Y kaavan III mukaisessa asylointiyhdisteessä tarkoittavat kumpikin mielellään halogeenia, mieluummin bromia. X voi olla myös muu ryhmä, jonka alaan perehtyneet tuntevat "poistuvana ryhmänä". Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa. Jos Y on halogeeni, tulee reaktioseoksessa mielellään olla läsnä halogeenivetyä sitovaa yhdistettä, kuten tertiääristä amiinia, pyridiiniä tai epäorgaanista emästä, kuten natriumkarbonaattia. Reagoivia aineita käytetään yleensä suhteessa 1:1, mutta yhdisteen III ylimäärä on myös hyväksyttävissä. Sopivia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt ja eetterit. Edullisia liuottimia ovat kloroformi, bentseeni, tetrahydrofuraani, dioksaani ja näiden seokset. Reaktio voidaan suorittaa vä-

35

lillä 0 - 100 °C olevassa lämpötilassa ja se tapahtuu tavallisesti täydellisesti 24 tunnissa; yleisesti on voitu havaita, että reaktio tapahtuu käytännöllisesti katsoen täydellisesti 2-5 tunnissa, kun lämpötila on
 5 60 - 80 °C. Tarvittavat kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa U.S.A:n patenttijulkaisussa no. 3 660 425 ja brittiläisessä patenttijulkaisussa no. 1 337 315 kuvatulla tavalla. Kaavan III mukaiset asylointiyhdisteet ovat joko kaupallisesti saatavissa
 10 tai ne voidaan valmistaa alaan perehtyneiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet saatetaan seuraavaksi reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa

15

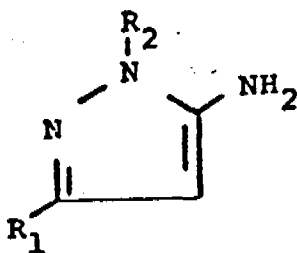


ja näin saadaan keksinnön kohteena olevia kaavan I mukaisia yhdisteitä. Yhdistettä V on edullista käyttää ylimäärin. Symboli M kaavassa V tarkoittaa vetyä tai alkalimetallia. Niinpä, kun A on NR_6 , M on mielellään vety, ja kun A on OCH_2CH_2 tai SCH_2CH_2 , M on mielellään natrium. Yhdisteiden IV ja V välinen reaktio suoritetaan
 25 mielellään inertissä liuottimessa, kuten alifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyssä, eeterissä, alemmassa alkoholissa tai näiden seoksessa. Kun M on vety, voidaan käyttää myös halogenoituja liuottimia. Edullisia liuottimia ovat heksaani, bentseeni, tetrahydrofuraani, dioksaani ja kloroformi. Reaktio voidaan suorittaa välillä
 30 - 10 - 100 °C olevassa lämpötilassa ja se tapahtuu yleensä täydellisesti 30 tunnissa. Kun reaktiolämpötila on välillä 20 - 60 °C, reaktion on havaittu tapahtuvan täydellisesti noin 5-10 tunnissa. Sellaisessa reaktioseoksessa, jossa kehittyy halogeenivetyä, esim. M on vety ja
 35 X on bromi, on edullista käyttää haponsitoja-ainetta, kuten tertiääristä amiinia, pyridiiniä tai epäorgaanista

emästä, kuten natriumbikarbonaattia.

Toisessa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmässä kaavan VI mukainen 5-aminopyratsoli

5



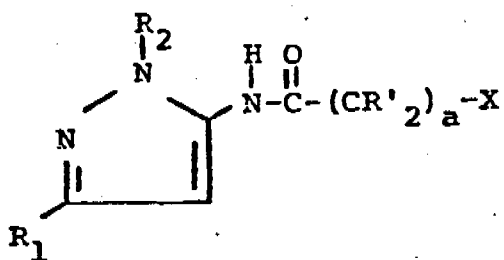
VI

10

saatetaan reagoimaan edellä määritellyn kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa. Kaavojen III ja VI mukaisten yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan käyttämällä samoja reaktio-olosuhteita kuin edellä kuvatussa kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden välisessä reaktiossa. Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa US patenttijulkaisussa no. 3 660 425 kuvatulla tavalla.

Kaavojen III ja VI mukaisten yhdisteiden väliset reaktiotuotteet ovat yleisen kaavan VII mukaisia

25

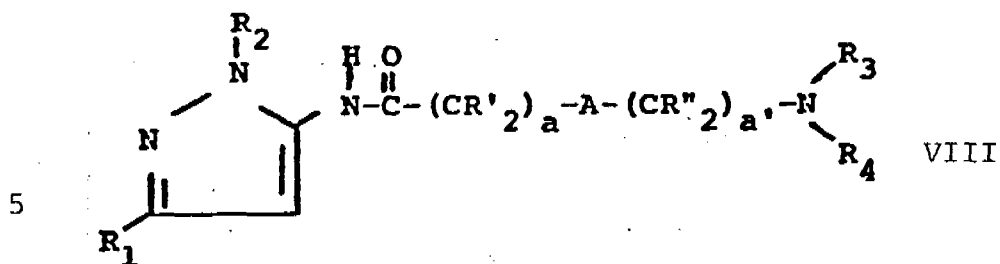


VII

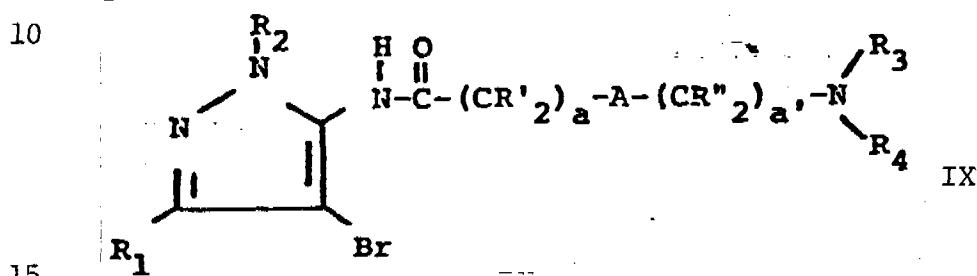
ja ne saatetaan seuraavaksi reagoimaan edellä määritellyn kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa käyttämällä oleellisesti samoja reaktio-olosuhteita kuin yhdisteiden IV ja V välisessä reaktiossa.

Kaavojen V ja VII mukaisten yhdisteiden väliset reaktiotuotteet ovat yleisen kaavan VIII mukaisia

30



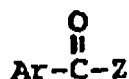
ja ne bromataan seuraavaksi käyttämällä ekvivalenttinen määrä tai pientä ylimäärää bromia niin, että saadaan yleisen kaavan IX mukainen yhdiste.



Bromaus suoritetaan tavallisesti inertissä liuottimessa, kuten reagoimattomassa halogenoidussa hiilivedyissä, aromaattisessa hiilivedyissä, eetterissä, alemmassa alkoholissa, alemmassa alkaanihapossa tai näiden seoksessa. Edullisia liuottimia ovat kloroformi, bentseeni, tetrahydrofuraani, dioksaani, metanoli, etanoli ja etikkahappo. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on välillä - 10 - 50 °C, ja se tapahtuu käytännöllisesti katsoen täydellisesti 5 tunnissa.

25 Sitten kaavan IX mukainen yhdiste käsitellään kaksivaiheisella reaktiolla niin, että saadaan kaavan I mukaisia lopputuotteita. Ensimmäisessä vaiheessa kaavan IX mukainen yhdiste ~~metalloidaan~~ esim. butyyllitiumia käyttäen ja sitten näin saatu johdannainen saatetaan reagoimaan toisessa vaiheessa kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa.

30



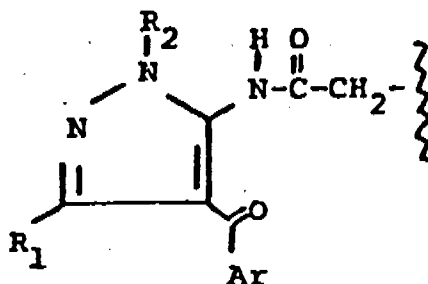
X

35 Symboli Z kaavassa X tarkoittaa halogeenia, 1-6 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää tai alaan perehtyneiden tuntemaa ekvivalenttista ryhmää. Keksinnön tarkoitusten kannalta Z on miellellään kloori. Litiumyhdisteen

muodostaminen on edullista suorittaa vedettömissä olosuh-
teissa reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten alifaat-
tisessa hiilivedyssä, aromaattisessa hiilivedyssä, eette-
rissä tai näiden seoksessa. Edullisia liuottimia ovat
5 tetrahydrofuraani, dietyylieetteri ja heksaani. Litium-
yhdisteenmuodostusreagenssia käytetään vähintään 2 ekvi-
valenttia ja vielä käytetään lisäekvivalentti jokaista
kaavan IX mukaisen yhdisteen sisältämää "aktiivista" ve-
tyä kohti. Tämän reaktion osalta alaan perehtyneet ym-
10 märtävät, mitä tarkoitetaan "aktiivisella" vedyllä; esim.
sellaista, joka on sidottu vetysidoksella typpiin.
Sitten litiumjohdannainen käsitellään yhdellä ekvivalen-
tilla kaavan X mukaista yhdistettä. Tämän reaktiosarjan
kumpikin vaihe suoritetaan välillä -60 -0°C olevassa
15 lämpötilassa, mielellään -60°C :ssa, ja kumpikin vaihe
vaatii noin 1 - 6 tuntia.

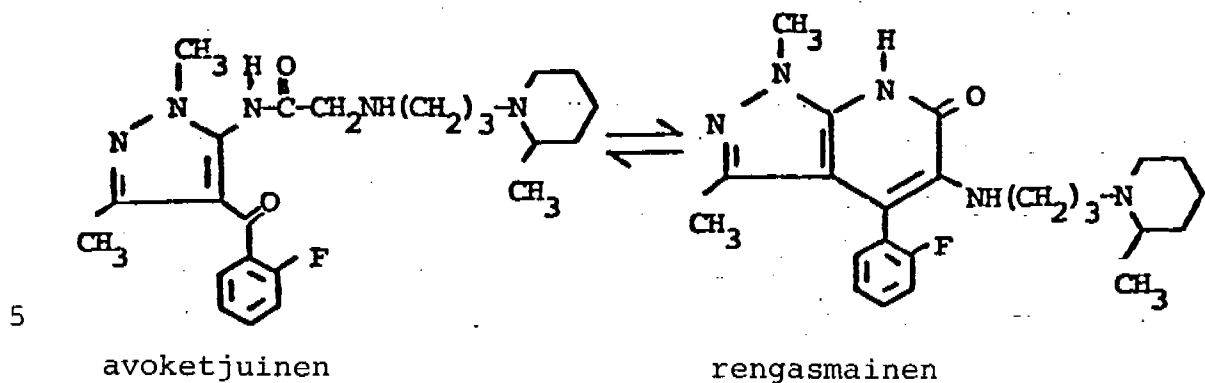
Eräät tämän keksinnön kohteena olevat kaavan I
mukaiset yhdisteet voivat esiintyä tasapainotilassa rengas-
maisena rakenteen kanssa, josta on eliminoitunut
20 vettä. Kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka voivat
esiintyä tässä tasapainotilassa, ovat sellaiset, joissa
on metyleeniryhmä (so. CH_2) amidikarbonyyliryhmän suh-
teen alfa-asemassa, ja jotka voidaan esittää seuraavalla
rakennekaavalla:

25



30

35 Tämän keksinnön tarkoituksia varten näistä muodosta käy-
tetään nimitystä "avoketjuinen" ja "rengasmainen". Niin-
pä tämä tasapaino on havaittu seuraavalla tämän keksin-
nön mukaisella yhdisteellä:



"Rengasmainen" muoto on eristetty eräiden kaavan I mukaisten yhdisteiden synteesin aikana, mikä osoittaa, että "rengasmainen" muoto voi olla välituote keksintöön liittyvissä synteetisissä menetelmissä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja orgaanisten ja epäorgaanisten happojen ja maa-alkalimetallien kanssa. Sopivia suolanmuodostushappoja ovat esim. klorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, sitruunahappo, oksaalihappo, malonihappo, salisyylihappo, hydroksimeripihkahappo, fumaarihappo, meripihkahappo, malonihappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, metaanisulfonihappo tms. Suolat muodostetaan saattamalla vapaa emäsmuoto reagoimaan ekvivalenttisen määrän kanssa haluttua happoa tavalliseen tapaan. Vapaat emäsmuodot voidaan palauttaa käsittelemällä suolamuoto emäksellä. Tässä voidaan käyttää esim. laimeita emäksen vesiliuoksia. Tähän tarkoitukseen sopivat esim. natriumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, ammoniakkin ja natriumbikarbonaatin laimeat vesiliuokset. Vapaat emäsmuodot eroavat vastaavista suolamuodoista jonkin verran fysikaalisilta ominaisuuksiltaan, kuten liukoisuudeltaan polaarisiin liuottimiin, mutta muuten suolat ovat ekvivalenttisia vastaavien emäsmuotojen kanssa tämän keksinnön tarkoitusten kannalta.

Suolanmuodostukseen sopivia emäksiä ovat esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi tms. Suolat valmistetaan saattamalla alkuperäinen yhdiste reagoimaan halutun emäksen kanssa tavalliseen tapaan.

Alkuperäinen yhdiste voidaan palauttaa käsittelemällä suolamuoto hapolla. Voidaan käyttää esim. happojen laimeita vesiliuoksia. Kloorivetyhapon, rikkihapon tai etikkahapon laimeat vesiliuokset sopivat tähän tarkoitukseen. Alkuperäiset muodot eroavat vastaavista suolamuodoista tiettyjen fysikaalisten ominaisuuksien suhteen, kuten liukoisuudeltaan polaarisiin liuottimiin, mutta muuten suolamuodot ovat ekvivalenttisia vastaaviin alkuperäisiin muotoihin verrattuina tämän keksinnön kannalta.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä solvatoitumattomissa tai solvatoituneissa muodoissa, hydratoituneet muodot mukaanluettuina. Yleisesti ottaen solvatoituneet muodot farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimen, kuten veden, etanolin tms. kanssa ovat ekvivalenttisia solvatoitumattomien muotojen kanssa tämän keksinnön tarkoitusten kannalta.

Tietyt tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisina tai geometrisina isomeereina. Tämän keksinnön tarkoitusten kannalta katsotaan yksittäiset puhtaat isomeerit tai näiden seokset ekvivalenttisiksi.

Tässä keksinnössä käytettäväksi sopivia alkyyl- ja alkoksiryhmiä ovat, ellei toisin ilmoiteta, sekä suora- että haaraketjuiset, 1 - 6 hiiliatomia sisältävät hiiliketjut. Tällaisia ryhmiä ovat esim. metyyli, etyyli, isopropyyli, butyyli, pentyyli, 3-metyylipentyyli, metoksi, etoksi, isopropoksi, tert.-butoksi, n-heksoksi, 3-metyylipentoksi tms.

Tässä käytetty termi sykloalkyyli tarkoittaa monosyklisiä, bisyklisiä ja spirosyklisiä hiilirenkaita ja 3-12 rengashiiliatomia sisältävää rengassysteemiä. Tällaisia ryhmiä ovat esim. syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, norbornyyli, adamantyyli, spiro[3,3]heptyyli tms. Lisäksi nämä rengassysteemit voivat olla substituoituja korkeintaan kahdella, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä.

Tässä käytetty termi aryyli tarkoittaa fenyyliä, 2-, 3-, 4-pyridyyliä ja 2-, 3-tienyyliä.

Tässä käytetty termi alkaryyli tarkoittaa $-(CH_2)_{1-3}$ -aryyliä, jonka aryyli on määritelty edellisessä kappaleessa.

Termit sykloalkeeni ja sykloalkenoni tarkoittavat sekä monosyklisiä että bisyklisiä rengassysteemejä. Tällaisia ryhmiä ovat esim. syklopentanoni, sykloheksanoni, norbornanoni, syklopenteeni, syklohekseeni, norborneeni tms. Sykloalkeenit ja sykloalkenonit voivat lisäksi olla substituoituja korkeintaan kahdella 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä. Kyseeseen tulevat myös monosykliset ja bisykliset sykloalkenonit, kuten syklopentenoni, sykloheksenoni ja norbornenoni. Kyseeseen tulevien ketonien karbonyyliryhmät voivat olla myös tunnettujen johdannaisten muodossa, kuten etyleeniketaleina, oksiimeina, oksiimiestereinä tms.

Termi halogeeni, ellei toisin ole ilmoitettu, tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia.

Tämän keksinnön kohteena olevat yhdisteet ovat uusia kemiallisia aineita ja ne ovat hyödyllisiä farmaseuttisia aineita psykoosien hoidossa. Keksintöä edustavien yhdisteiden antipsykoottinen aktiivisuus todettiin jäljempänä kuvatun hiirille tehdyn aktiivisuus- ja verkkokokeen (MAST) avulla. Koe-eläiminä käytettiin ilman paastoa yhdeksää koiraspuolista Swiss-Webster-hiirtä (Buckberg Labs), jotka painoivat 20-30 g, ja jotka oli jaettu tasan kolmeen ryhmään jokaista testattavaa lääkeannosta varten. Täten jokaista annostustasoa varten saatiin tiedot kolmesta erillisestä ryhmästä, joista kukin sisälsi 3 hiirtä. Jokainen lääke testattiin vähintään kolmella annostustasolla (10, 30 ja 100 mg/kg). Lääkkeet annetaan vatsaontelonsisäisesti tuntia ennen koetta. Kaikki annokset lasketaan alkuperäisinä yhdisteinä ja annetaan tilavuuksina 10 ml/kg. Yhdisteet liuotetaan tai suspendoidaan 0,2 % Methocel-liuokseen. Verrokkieläimiin injektoidaan Methocel-liuosta.

Kokeet: Osa kokeista aloitetaan tunnin kuluttua injektoinnista. Ensin suoritetaan verkkokoe (vrt. Pharmac. Biochem. Behav. 6, 351-353, 1977). Lyhyesti sanottuna tässä kokeessa hiiret sijoitetaan erillisille verkoille, joita kierretään 180 astetta 60 sekunnin tark-
 5 kailujakson alussa. Merkitään muistiin se hiirimäärä, joka putoaa käännettyltä verkolta.

Heti verkkokoeen jälkeen käynnistetään lopullinen koevaihe sijoittamalla kukin kolmen hiiren ryhmä yhteen
 10 liikuntafotomertiin (Life Sciences, 22, 1067-1076, 1978). Liikuntafotometri koostuu sylinterimäisestä kammioista, jonka keskellä on toinen sylinteri, jossa on valaistus kuutta kehälle sijoitettua valoken-
 noa varten. Kuusi valonsäteen katkaisua vastaa yhtä
 15 pulssia. Liikunnallista aktiivisuutta rekisteröidään tietokoneella 60 minuutin ajan 10 minuutin välein.

Tulokset: Verkkokoeen tulokset ilmaistaan prosentuaalisesti niiden hiirten määränä, jotka putoavat verkolta. Lääkettä saaneiden hiirten liikunnallisen ak-
 20 tiivisuuden tuloksia verrataan verrokkieläinten tuloksiin ja ne ilmaistaan prosentuaalisesti spontaanin liikkuvuuden inhiboitumisena. Kaikki liikkuvuuden inhiboitumista kuvaavat prosenttiarvot perustuvat yhden tunnin kuluessa akkumuloituneeseen aineistoon. Kumpikin koevaihe luoki-
 25 tellaan seuraavasti: A = 60 - 100 %, C = 31 - 59 % ja N = 0 - 30 %. Annoksen kokonaisluokitus saadaan seuraavasti:

30	Liikkumisen inhiboitumisen luokitus	sekä	Verkkokokeessa putoamisen luokitus	=	Annoksen luokitus
	A	-	N tai C	=	A
	A	-	A	=	C
	C	-	N tai C	=	C
	Kaikki muut kombinaatiot				= N

35

Yhdiste katsotaan aktiiviseksi, jos kokonaisluokitus on A, kun annos on 100 mg/kg tai pienempi. Näin menetellen

saatiin kokonaisluokitukseksi A seuraavilla yhdisteillä ilmoitettuna annoksina. Yhdisteet on identifoitu esi-merkeissä.

Taulukko I

	<u>Yhdiste</u>	<u>Annos (mg/kg)</u>
5	1	100; 30
	2	100
	3	100
	4	100; 30
10	5	100; 30
	6	100; 30
	7	100
	8	100; 30
15	9	100; 30
	10	100; 30
	11	100; 30
	12	100
20	13	100
	14	---
	15	100
	16	100
25	17	100
	18	100
	19	100
	20	100; 30
30	21	100
	22	30
	23	100
	24	100
35	25	100
	26	100
	27	100
	28	---
	29	100
	30	100

Taulukko I (jatkuu)

	<u>Yhdiste</u>	<u>Annos (mg/kg)</u>
	31	100
	32	100
5	33	100; 30
	34	100; 30
	35	100; 30
	36	100
	37	100; 30
10	38	100
	39	100
	40	100
	41	100; 30
	42	100; 30
15	43	100; 30
	44	100; 30
	Sulpiride	100
	Clozapine	10
	Thioridazine	45; 15
20		

Eräiden tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden (identifioitu esimerkeissä) antipsykoottinen aktiivisuus testattiin myös seuraavalla tavalla. Mainituille yhdisteille on ilmoitetut ED₅₀-arvot (mg/kg) ja ne katsotaan aktiivisiksi antipsykoottisiksi aineiksi tämän kokeen mukaan.

Koe: Aikuiset Long-Evans-rotat tai silkkiapinat koulutetaan painamaan vipua jalkoihin kohdistuvan kipua tuottavan sähköiskun välttämiseksi. Jos eläin ei paina vipua, se saa sähköiskun joka 10. sekunti, kunnes se painaa vipua. Iskut voidaan keskeyttää vipua painamalla. Sen jälkeen iskua ei tule niin kauan, kun vipua painetaan vähintään joka 20. sekunti.

Jokainen eläin toimii verrokkinaan; peruskäyttäytyminen saavutetaan yhden viikottaisen harjoituksen aikana ja toista harjoitusta myöhemmin viikolla käytetään lääkkeen vaikutuksen alaisena harjoituksena. Kun vält-

tämiskäyttäytyminen on todettu, tutkitaan standardiyhdisteiden ja uusien yhdisteiden vaikutukset.

Kaikki tapahtumat ovat elektronisesti ohjelmoituja ja näiden tapahtumien vasteet lasketaan tai käytetään
5 takaisinsyöttöinä ohjelmassa.

	<u>Yhdiste</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
	1	48,2
10	5	48,0
	6	25,6
	8	36,4
	9	36,3
	20	21,4
15	35	51,6
	38	21,7
	43	26,5

Keksinnönmukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa
20 tai niitä voidaan käyttää mitä erilaisimmissa parenteraalisissa antomuodoissa. Alaan perehtyneet tietävät, että seuraavat antomuodot voivat sisältää vaikuttavana aineosana joko kaavan I mukaisen yhdisteen tai tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai tällaisten yhdisteiden ja/tai suolojen seoksen.
25

Valmistettaessa farmaseuttisia seoksia tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä voivat inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantaja-aineet olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteässä muodossa olevia valmisteita
30 ovat mm. jauheet, tabletit, dispergoituvat rakeet, kapselit, vohvelikapselit (cachet) ja peräpuikot. Kiinteä kantaja-aine voi koostua yhdestä tai useammasta aineesta, jotka voivat toimia myös laimentimina, makuaineina, liuotusaineina, liukuaineina, suspendointinaintina, sideaineina tai tablettien hajoitusaineina, mutta se voi olla
35 myös kapselointiaine. Jauheissa kantaja-aine on hienoja-

koinen kiinteä aine, joka on sekoitettu hienojakoisen vaikuttavan aineen kanssa. Tabletissa vaikuttava aine on sekoitettu kantaja-aineeseen, joka sisältää tarvittavat sideaineet sopivissa suhteissa niin, että tabletit
5 voidaan tehdä tiiviydeltään ja muodoltaan halutuiksi. Jauheet ja tabletit sisältävät mielellään 5 - 70 tai 10 - 70 % vaikuttavaa ainetta. Sopivia kiinteitä kantaja-aineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, tragantti, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, matalalla sulava vaha, kaakaovoi tms. Termin
10 "valmiste" katsotaan myös sisältävän vaikuttavan aineen formuloinnin kantaja-aineena toimivaan kapselointimateriaaliin niin, että saadaan kapseli, jossa vaikuttavaa ainetta (muiden kantaja-aineiden kanssa tai ilman niitä)
15 ympäröi kantaja-aine, joka näin on sen yhteydessä. Vohvelikapselit kuuluvat mukaan samoin. Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää kiinteinä annosmuotoina, jotka soveltuvat suun kautta annettaviksi.
20

Nestemäisiä valmisteita ovat mm. liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkeinä voidaan mainita parenteraalisesti injektoitavat vesi- tai vesi-propyleeniglykoli-
liuokset. Nestemäiset valmisteet voidaan myös formuloida
25 liuoksiksi polyetyleeniglykolin vesiliuokseen. Suun kautta annettaviksi sopivat vesiliuokset voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen aineosa veteen ja lisäämällä sopivia väriaineita, makuaineita, stabilointiaineita ja sakeutusaineita. Suun kautta annettaviksi soveltuvat
30 suspensiot voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen vaikuttava aine veteen viskoosisen materiaalin, kuten luonnollisen tai synteettisen kumin, hartsin, metyyliiselluloosan, natriumkarboksimeyyliiselluloosan, ja muiden tunnettujen suspendointiaineiden kanssa.

35 Farmaseuttinen valmiste on mielellään yksikköannoksen muodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on

jaettu yksikköannoksiksi, jotka sisältävät sopivan määrän vaikuttavaa ainetta. Yksikköannos voi olla pakattu valmiste niin, että pakkaus sisältää valmistetta erilliset määrät, kuten käärityt tabletit, kapselit ja lääkepulloissa tai ampulleissa olevat jauheet. Yksikköannos voi olla myös kapseli, vohvelikapseli tai tabletti sinänsä tai se voi olla tietty määrä mitä tahansa tällaisia käärittyjä muotoja.

Vaikuttavan aineen määrä valmisteen yksikköannoksessa voi vaihdella tai olla säädetty välille 1 - 100 mg käyttötarkoituksesta ja vaikuttavan aineen voimakkuudesta riippuen.

Nisäkkäiden psykoosien hoitotarkoituksessa annetaan yhdisteitä tämän keksinnön mukaisessa farmaseutisessa menetelmässä alkuannoksena noin 0,1 - 100 mg kiloa kohti vuorokaudessa. Edullinen vuorokausiannos on noin 0,1 - 50 mg kiloa kohti. Annosten suuruutta voidaan kuitenkin vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä. Alaan perehtyneet osaavat määrittää tilanteeseen sopivan annostuksen. Yleensä hoito aloitetaan pienempinä annoksina kuin yhdisteen optimaalinen annos. Sitten annostusta nostetaan vähin erin, kunnes on saavutettu olosuhteisiin nähden optimaalinen taso. Haluttaessa voidaan vuorokausiannos käytännön syistä jakaa ja antaa erissä vuorokauden kuluessa.

Seuraavilla esimerkeillä valaistaan, mutta ei rajoiteta tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden edullisia valmistusmenetelmiä.

30

Esimerkki I

N-[4-(2-Fluoribentsoyyl)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiiniasetamidi, (Yhdiste 1), suspensio, jossa on 14 g (0,04 mol) N-[4-(2-fluoribentsoyyl)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidia 180 ml:ssa dikloorimetaania, jäädytetään 10-15° C:een ja sekoitetaan samalla, kun siihen lisätään ensin 7 ml (0,05 mol) tri-

etyyliamiinia ja sitten 6 g (0,08 mol) pyrrolidiinia. Lyhyessä ajassa muodostuu vaaleankeltainen liuos, jonka annetaan seisoa huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktio-

seos pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesi-

liuksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdu-

tetaan vakuumissa. Kun jäännös (12 g) kiteytetään eet-

teri-petrolieetteriseoksesta, saadaan 11,1 g (81 %) tuo-

tetta, sp. 116-118° C. Hydrokloridisuola valmistetaan

siten, että emäs liuotetaan tetrahydrofuraaniin, käsi-

tellään ylimäärällä kloorivedyn 20 % isopropanoliliuos-

ta ja laimennetaan eetterillä sameuteen asti, sp. 180-

183° C, hajoaa. Kun sijoitetaan tilalle N-[4-(3- tai

4-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-

2-bromiasetamidi, saadaan N-[4-(3-fluoribentsoyyli)-

1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiiniasetami-

di (yhdiste 2), sp. 115-117° C, kun on uudelleenkitey-

tetty etyyliasetaatti/petrolieetteristä, ja N-[4-(4-fluo-

ribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrro-

lidiiniasetamidi (yhdiste 3), sp. 167-169° C, kun on uu-

delleenkiteytetty etyyliasetaatti/petrolieetteristä.

Samalla menetelmällä ja käyttämällä mainittua moo-

limäärää N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-py-

ratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidi (yhdiste "a") ja tarvit-

taessa amiinia pyrrolidiinin tilalla saadaan seuraavat

yhdisteet:

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-

yyli]-2,5-dimetyyli-1-pyrrolidiiniasetamidi, (yhdiste 4),

sp. 82-84° C, käyttämällä 3,2 g (0,009 mol) yhdistettä

(a) ja 2 g (0,02 mol) 2,5-dimetyylipyrrolidiiniä ja 3 ml

Et₃N.

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-

yyli]-1-piperidiiniasetamidi, (yhdiste 5), sp. 138-140° C,

käyttämällä 5,3 g (0,015 mol) yhdistettä (a) ja 3 ml pi-

peridiiniä ja 3 ml Et₃N.

2-(dietyyliamino)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyy-

li-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, (yhdiste 6), käyttämällä

- 5,3 g (0,015 mol) yhdistettä (a) ja 4 ml dietyyliamiinia. Dihydrokloridin sp. on 170-173° C haj.
- N-[4-(e-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-metyyli-1-atsiridiiniasetamidi, (yhdiste 7),
- 5 käyttämällä 2,5 g (0,007 mol) yhdistettä (a) ja 2 ml 2-metyyliatsiridiiniä, dihydrokloridisuolan sp. on 185° C.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-[(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)metyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 8), sp. 165-167° C (dihydrokloridisuolana),
- 10 kun käytetään 2,6 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 1,3 g aminoasetonietyleeniketaalia.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-atsabisyklo-[3,2,2]nonaani-3-asetamidi, (yhdiste 9), sp. 165-270° C (hydrokloridisuolana),
- 15 kun käytetään 4,4 g (0,012 mol) yhdistettä (a) ja 2,1 g (0,017 mol) 3-atsabisyklo-[3,2,2]nonaania.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-(bisyklo-[2,2,1]hept-2-yyliamino)asetamidi, (yhdiste 10), sp. 193-195° C (dihydrokloridisuolana),
- 20 kun käytetään 3,6 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 1,5 g (0,01 mol) endo-2-aminonorbornaani.HCl ja 4 ml trietyyliamiinia.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 11), sp. 150-152° C (maleaattisuolana),
- 25 kun käytetään 7,08 g (0,02 mol) yhdistettä (a) ja 5,80 g 3-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)propyyliamiinia.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[(trisyklo-[3.3.1.13,7]dek-1-yyli)amino]asetamidi, (yhdiste 12), sp. 215-218° C (monohydrokloridisuolan dihydraattina),
- 30 kun käytetään 3,7 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 1,9 g trisyklo[3.3.1.13,7]dek-1-yyliamiinia.
- N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-4-okso-1-fenyyli-1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekan-8-asetamidi, (yhdiste 13), sp. 145-147° C, kun käytetään
- 35 2,2 g (0,0062 mol) yhdistettä (a) ja 1,8 g 1-fenyyli-1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekan-4-onia ja 1,5 ml trietyyliamiinia.

N-(4-bentsoyyli-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-(dietyyliamino)-asetamidi, (yhdiste 14), sp. 120° C (dihydrokloridisuolan monohydraattina), kun käytetään 3,2 g (0,0075 mol) N-[4-(bentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidia (US-patenttijulkaisu no. 3 558 605) ja 4 ml dietyyliamiinia.

N-[4-(2-klorobentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-(dietyyliamino)asetamidia, (yhdiste 15), sp. 157-161° C (dihydrokloridisuolan hemihydraattina), kun käytetään 3,7 g (0,01 mol) N-[4-(2-klooribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidia (US-patenttijulkaisu no. 3 558 605) ja 4 ml dietyyliamiinia.

2-(dietyyliamino)-N-[1,3-dimetyyli-4-(3-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, (yhdiste 16), sp. 147-150° C (dihydrokloridisuolan monohydraattina), kun käytetään 3,0 g (0,01 mol) 2-kloori-N-[1,3-dimetyyli-4-(3-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]-asetamidia ja 4 ml dietyyliamiinia. Välituotteena käytetty klooriasetamidi valmistetaan palautusjäähdyttämällä 10 g (0,045 mol) (5-amino-1,3-dimetyyli-pyratsol-4-yyli)-3-tienyyylimetanonia ja 4,8 g (0,045 mol) klooriasetyyli-kloridia 100 ml:ssa dikloorietaania 1 tunti. Kun jäähdytettyä reaktioseosta sekoitetaan 75 ml:ssa kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja suodatetaan, saadaan 8,2 g tuotetta, sp. 167-169° C.

2-(dietyyliamino)-N-[1,3-dimetyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, (yhdiste 17), sp. 145° C hajoaa (dihydrokloridisuolan monohydraattina), kun käytetään 3,4 g (0,01 mol) 2-bromi-N-[1,3-dimetyyli-4-(3-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidia ja 4 ml dietyyliamiinia. Tarvittava bromiasetamidi valmistetaan käsittelemällä (5-amino-1,3-dimetyylipyratsol-4-yyli)-2-tienyyylimetanoni (US-patenttijulkaisu no. 3 660 425) ekvivalenttisella määrällä bromiastylibromidia dikloorietaanissa palautusjäähdyttämällä. 2-bromi-N-[1,3-dimetyyli-4-(2-tienyyli-karbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]-

asetamidi sulaa 165-168° C:ssa, kun uudelleenkiteytetään asetonitriilieetteriseoksesta.

- Kun menetellään esimerkin I mukaisesti, mutta käytetään 4,4 g (0,014 mol) N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-klooripropaaniamidia, sp. 164-166° C, yhdisteen (a) tilalla ja 2 ml pyrrolidiinia ja 2 ml Et₃N, saadaan N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiinipropaaniamidi, (yhdiste 18), sp. 108-110° C.
- 10 Kun käytetään 5,5 g (0,017 mol) N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-kloropropiooniamidi ja 3,3 g (0,03 mol) aminoasetonietyleeniketaalia ja 3 ml Et₃N, saadaan N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-[2-metyyli-1,3-diokso-
 15 lan-2-yyli)metyyli]amino]propaaniamidi, (yhdiste 19), maleaattisuolan sp. 152-154° C.

Esimerkki II

- 20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 20),

- Liuokseen, jossa on 17,7 g (0,05 mol) yhdistettä (a) litrassa tolueenia 60° C:ssa, lisätään yhdessä erässä 16,3 g (0,1 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2-pipekoliinia ja näin saatua seosta sekoitetaan 60-80° C:ssa 2 tuntia. Tolueeniliuos dekantoidaan eroon pienestä kumimäärästä, pestään 1 litralla 5 % natriumkarbonaattiliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Lisätään maleiinihapon (11,6 g 0,1 mol) eetteriliuos, otetaan sakka talteen ja, 30 kun se uudelleenkiteytetään liuottamalla asetonitriiliin (250 ml) ja lisäämällä etyyliasetaattia (300 ml), saadaan 16 g (50%) otsikon yhdistettä dimaleaattisuolana, sp. 148-150° C. Kun noudatetaan samaa menetelmää ja käytetään mainitut moolimäärät yhdistettä (a) ja halut-
 35 tua amiinia, saadaan seuraavat yhdisteet:
- 2-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, (yhdiste 21),

kun käytetään 7 g (0,02 mol) yhdistettä (a) ja 4,1 g (0,04 mol) 3-dimetyyliaminopropyyliamiinia ja eristetään dimaleaattisuolana, sp. 136-139° C.

5 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2,6-dimetyyli-1-piperidinyyli)propyyli]aminoasetamidi, (yhdiste 22), kun käytetään 5,0 g (0,013 mol) yhdistettä (a) ja 4,7 g (0,028 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2,6-dimetyylipiperidiiniä, oksalaattisuolan sp. 187° C.

10 4-(2-klorofenyyli)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-piperatsiiniasetamidi, (yhdiste 23), sp. 137-138° C (dimaleaattisuolana), kun käytetään 2,5 g (0,007 mol) yhdistettä (a) ja 3,9 g (0,02 mol) 4-(2-kloorifenyyli)piperatsiinia.

15 4-(2-metyylifenyyli)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-piperatsiiniasetamidi, (yhdiste 24), sp. 153-155° C (dimaleaattisuolana), kun käytetään 3,5 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 3,9 g (0,02 mol) 4-(2-metyylifenyyli)piperatsiinia.

20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(3,6-dihydro-4-fenyyli-1(2H)-pyridinyyli)etyyli]aminoasetamidi, (yhdiste 25), sp. 170-172° C (dimaleaattisuolana), kun käytetään 2,7 g (0,0075 mol) yhdistettä (a) ja 2,2 g (0,008 mol) 2-(3,6-dihydro-4-fenyyli-1(2H)-pyridinyyli)etyyliamiinia.

25 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(4-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]aminoasetamidi, (yhdiste 26), sp. 168-170° C (dimaleaattisuolana), kun käytetään 3,54 g (0,010 mol) yhdistettä (a) ja 3,30 g (0,020 mol) 3-(4-metyyli-1-piperidinyyli)propyyliamiinia.

30 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(3-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]aminoasetamidi, (yhdiste 27), sp. 167-168° C (dimaleaattisuolana), kun käytetään 3,54 g (0,010 mol) yhdistettä (a) ja 3,30 g (0,020 mol) 3-(3-metyyli-1-piperidinyyli)propyyliamiinia.

Esimerkki III

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2,5-dimetyyli-1-pyrrolidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 28).

- 5 Palautusjäähdytettyyn liuokseen, jossa on 5,0 g (0,014 mol) yhdistettä (a) 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään tipoittain 4,4 g (0,028 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2,5-dimetyylipyrrolidiiniä ja näin saatua seosta palautusjäähdytetään 0,5 tuntia. Jäähdytetty liuos pes-
- 10 tään kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan uudelleen eetteriin ja suodatetaan liuokseen, jossa 3,3 g (0,03 mol) maleiinihappoa 400 ml:ssa eetteriä. Kun muodostunut sakka otetaan talteen
- 15 ja uudelleenkiteytetään 100 ml:sta asetonitriili, saadaan 5,34 g otsikon yhdistettä dimaleaattisuolana, sp. 128-129,5° C. Kun noudatetaan tätä samaa menettelyä ja käytetään mainitut moolimäärät yhdistettä (a) ja haluttua amiinia, saadaan seuraavat yhdisteet:

- 20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]-N-metyyliamino]asetamidi, (yhdiste 29), kun käytetään 5,0 g (0,014 mol) yhdistettä (a) ja 5 g (0,078 mol) (N-metyyliaminopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä, dimaleaattisuolan sp. 150,5-151,5° C. Tarvittava diamiini valmistetaan formyloimalla 1-(3-aminopropyyli)-2-metyylipiperidiini ja pelkistämällä formamidi litiumalumiinihydridillä. (Muut diamiinit, joita ei ole kaupallisesti saatavissa, valmistetaan samaan tapaan, esim. saattamalla piperidiini tai pyrrolidiini reagoimaan klooriasetonitriilin tai akrylonitriilin kanssa ja pelkistämällä litiumalumiinihydridillä).
- 25
- 30

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-etyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]

- 35 asetamidi, (yhdiste 30), kun käytetään 5,0 g (0,014 mol) yhdistettä (a) ja 4,8 g (0,03 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2-etyylipiperidiiniä, sp. 118-120° C dimaleaattisuolana.

- 5 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(tert.-butyyliamino)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 31), kun käytetään 5 g (0,014 mol) yhdistettä (a) ja 3,0 g (0,02 mol) 3-(tert.-butyyliamino)propyyliamiinia, dimaleaattisuolan sp. 187-189° C.
- 10 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 32), kun käytetään 3,54 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 2,85 g (0,02 mol) 1-(3-aminopropyyli)piperidiiniä. Yhdiste 32 puhdistettiin dimaleaattisuolana, sp. 163-5° C.
- 15 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(3-etyyli-6-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 33), kun käytettiin 3,54 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 3,4 g (0,02 mol) 1-(3-aminopropyyli)-3-etyyli-6-metyylipiperidiiniä, sp. 110-116° C dimaleaattisuolana.
- 20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(1-piperidinyyli)etyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 34), kun käytetään 3,5 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 2,6 g (0,02 mol) 1-(2-aminoetyyli)piperidiinia, sp. 154° C dimaleaattisuolana.
- 25 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(4-morfolinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 35), kun käytetään 3,5 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 2,9 g (0,02 mol) 1-(3-aminopropyyli)morfoliinia, sp. 163-165° C dimaleaattisuolana.
- 30 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(4-(2-hydroksietyyli-1-piperatsinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 36), kun käytetään 3,5 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 3,75 g (0,02 mol) 3-(aminopropyyli)piperatsiinietanolia, sp. 156° C trimaleaattina.

Esimerkki IV

- 35 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(3-metyyli-1-piperidinyyli)etyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 37),

- Seosta, jossa on 7,08 g (0,02 mol) yhdistettä (a) ja 5,68 g (0,04 mol) 1-(2-aminoetyyli)-3-metyylipiperidiiniä 200 ml:ssa CH_2Cl_2 , palautusjäähdytetään 2 tuntia. Seos jäähdytetään, pestään 5 % natriumbikarbonaattiliuoksella ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan 250 ml:aan eetteriä ja uutetaan 50 ml:lla 2N natriumhydroksidia. Kun emäksinen uute laimennetaan 50 ml:lla 50 natriumhydroksidiliuosta, saostuu öljy, joka uutetaan eetteriin. Eetteriliuos kuivataan magnesiumsulfaattilla ja käsitellään 3,3 g (0,03 mol) maleiinihappoa. Kun sakka otetaan talteen ja uudelleenkiteytetään 50 ml:sta asetonitriiliä ja 125 ml:sta etyyliasetaattia, saadaan 1,7 g otsikon yhdistettä dimaleaattisuolana, sp. 110-112° C.
- 15 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[metyyli[2-[(2-metyyli-3-okso-1-syklopenten-1-yyli)amino]etyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 38), kun käytetään 3,6 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 2,9 g (0,01 mol) 1-metyyli-2-[2-metyyli-3-okso-1-syklopenten-1-yyli)amino]etyyliamiinin maleaattisuolaa ja 5,4 ml (0,03 mol) trietyyliamiinia. Otsikon yhdisteen sp. vapaana suolana on 136-138° C. Lähtöaineena käytetty amiini valmistetaan palautusjäähdyttämällä 3 tuntia liuosta, jossa on 5,7 g (0,05 mol) 2-metyyli-1,3-syklopentadionia ja 4 g
- 20 (0,05 mol) N-metyylietyleenidiamiinia 100 ml:ssa toluena. Kun liuotin on haihdutettu, tuote eristetään monomaleaattisuolana lisäämällä 5,5 g (0,05 mol) maleiinihappoa reaktiotuotteen metanoliliuokseen ja laimentamalla THF-eetteriseoksella, sp. 158-160° C.
- 30 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-[(5,5-dimetyyli-3-okso-1-sykloheksen-1-yyli)amino]propyyli]metyyliamino]asetamidi, (yhdiste 39), kun käytetään 3,6 g (0,01 mol) yhdistettä (a) ja 3,3 g (0,01 mol) 5,5-dimetyyli-3-[3-(metyyliamino)-propyyliamino]-2-sykloheksen-1-onia ja 5,4 ml (0,03 mol) trietyyliamiinia. Otsikon yhdisteen sulamispiste maleaattisuolana
- 35

- on 152-154° C, kun uudelleenkiteytetty THF-atyyliasetaat-tiseoksesta. Lähtöaineamiini valmistetaan palautusjäähdyttämällä 3 tuntia liuosta, jossa on 7 g (0,05 mol) 5,5-dimetyyli-1,3-sykloheksaanidionia ja 4 g (0,05 mol)
- 5 N-metyylietyleenidiamiinia 100 ml:ssa tolueenia. Kun liuotin on haihdutettu, tuote eristetään monomaleaattisuolana lisäämällä 5,5 g (0,05 mol) maleiinihappoa reaktiotuotteen metanoliliuokseen ja laimentamalla THF:llä, sp. 142-145° C.
- 10 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-(4-fluorifenyyli)spiro[3H-oksatsolo[3,4-a]pyridiini-3,4'-piperidiini]-1'-asetamidi, (yhdiste 40), kun käytetään 2,7 g (0,0075 mol) yhdistettä (a) ja 3 g (0,0075 mol) trans-1-(4-fluorifenyyli)-heksahydrospiro[3H-oksatsolo[3,4-a]pyridiini-3,4-piperidiiniä] (US-patent-
- 15 tijulkaisu no. 4 260 623) ja 3 ml trietyyliamiinia. Tuote eristetään monomaleaattisuolana, sp. 171-173° C.

Esimerkki V

- 20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 20)

- Liuos, jossa on 14,5 g (0,045 mol) N-(4-bromi-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään -60 - -70° C:een asetoni-
- 25 kuivajäähauteessa ja lisätään typpi-atmosfäärissä tiipoittain 105 ml (laskettu 0,15 mol:na) N-butyylilitiumia heptaanissa. Seosta sekoitetaan 1,5 tuntia -65° C:ssa ja siihen lisätään tiipoittain liuos, jossa on 10 g (0,065 mol) metyyli-o-fluoribentsoaattia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatketaan 1 tunti -60° C:ssa, sit-
- 30 ten lämpötilan annetaan hitaasti nousta 0° C:een ja tässä vaiheessa lisätään 70 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan mag-
- 35 nesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa. Kun jännös

liuotetaan asetonitriiliin, käsitellään 2 ekvivalentilla maleiinihappoa ja liuos laimennetaan etyyliasetateettieetteriseoksella, saadaan otsikon yhdiste dimaleaattisuolana, sp. 148-150° C.

5

Esimerkki VI

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]aminoasetamidi (d(-)-muoto, (yhdiste 41), myös yhdisteen 20 d(-)-muoto.

10

Seokseen, jossa on 9,45 g (0,095 mol) d(-)-2-metyyli-1-piperidiiniä (Chem Ber., 29, 43 (1896)) 50 ml:ssa ksyleeniä, lisätään 25,5 g (0,095 mol) 1-bromi-3-ftaali-hapon imidopropaania. Kun reaktioseosta palautusjäähdytetään yön yli, jäähdytetään, suodatetaan ja pestään ksyleenillä, saadaan 35 g epäpuhdasta d(-)(3-ftalimidopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä, sp. 202,5-209° C, joka käytetään seuraavassa vaiheessa puhdistamatta. Seokseen, jossa on 35 g (0,095 mol) d(-)-1-(3-ftalimidopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä 100 ml:ssa etanolia, lisätään 10 g (0,31 mol) vedetöntä hydratsiinia. Reaktioseosta palautetaan 0,5 tuntia ja tänä aikana muodostuu flokkuloitunut valkoinen sakka. Reaktioseos jäähdytetään ja suodatetaan ja suodatuskakku pestään etyylieetterillä. Yhdistetty suodos haihdutetaan vakuuissa. Jäännös ja suodatuskakku yhdistetään ja lietetään etyylieetteriin. Lietteeseen lisätään 15 ml 50 % natriumhydroksidiliuosta. Saatu seos suodatetaan ja suodatuskakku pestään eetterillä. Kun suodoksen kaksi kerrosta erotetaan toisistaan ja eetterikerros haihdutetaan ja tislataan, saadaan 10,3 g d(-)-1-(3-aminopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä, kp. 85-87° C (13 mm). $[\alpha]_D^{23}$ -67,1° C (1 % metanolissa).

15

20

25

30

35

Liukokseen, jossa on 9,78 g (0,0467 mol) d(-)-1-(3-aminopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä 180 ml:ssa tolueenia, lisätään 8,28 g (0,0234 mol) yhdistettä (a). Saatua lietettä sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia

niin, että muodostuu kirkas liuos. Saatu liuos sijoitetaan silikageelipylvään (noin 250 g) yläpäähän, kun pylväs on esipesty liuoksella, joka sisältää 80 osaa metyleenikloridia, 20 osaa metanolia ja 3 osaa ammoniumhydroksidia. Pylvästä eluoidaan liuoksella, joka sisältää 80 osaa metyleenikloridia ja 20 osaa metanolia, kunnes eluaatti alkaa sisältää jonkin verran lähtöaineena käytettyä piperidinoyhdistettä. Yhdistetyt tuotejakeet haihdutetaan vakuumissa ja yhdistetään liuokseen, joka sisältää 5,4 g maleiinihappoa 40 ml:ssa asetonitriiliä. Saatu liuos jäädytetään, sakka otetaan talteen ja pestään asetonitriilillä ja saadaan 11,5 g N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidia (d(-)-muoto); sp. 126-130° C, $[\alpha]_D^{23} -6,4^\circ$ (1 % metanolissa) dimaleaattihemihiydraattina. N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi (1(+)-muoto), (yhdiste 42), myös yhdisteen 20 1(+)-muoto.

Kun liuos, jossa on 7,8 g (0,079 mol) 1(+)-2-metyylipiperidiiniä (Chem. Ber., 29, 43 (1896)) 50 ml:ssa ksyyleeniä, saatetaan reagoimaan 21,0 g kanssa 1-bromi-3-ftalimidopropaania, saadaan 28,9 g epäpuhdasta 1(+)-(3-ftalimidopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä, sp. 203-208,5° C, joka käytetään seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta. Kun liuos, jossa on 28,9 g (0,078 mol) 1(+)-1-(3-ftalimidopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä 100 ml:ssa etanolia, saatetaan reagoimaan 10,0 g (0,31 mol) kanssa vedöntä hydratsiinia, saadaan 5,7 g 1(+)-1-(3-aminopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä, kp. 86-87° C (13 mm), $[\alpha]_D^{23} +69,8^\circ$ (1 % metanolia.)

Kun liuos, jossa on 5,2 g (0,025 mol) 1(+)-1-(3-aminopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä 100 ml:ssa tolueenia, saatetaan reagoimaan 4,4 g (0,012 mol) kanssa yhdistettä (a), saadaan N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli) pro-

pyyli]amino]asetamidi (1(+)-muoto), sp. 132,5-134,5° C, dimaleaattihemihydraattina.

$[\alpha]_D^{23} +7,2^{\circ}$ (1 % metanolissa).

5 Esimerkki VII

N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]tio]asetamidi, (yhdiste 43),

10 Liuokseen, jossa on 2,50 g (7 mmol) yhdistettä (a) 200 ml:ssa tolueenia, lisätään 60° C:ssa kerralla 2,44 g (14 mmol) N-(3-tiopropyyli)-2-metyylipiperidiiniä. Seosta sekoitetaan 2 tuntia 60° C:ssa ja 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos pestään vedellä ja 5 % natriumbikarbonaattiliuoksella. Kun liuotin haihdutetaan ja jäännös uudelleenkiteytetään heksaanista, saadaan 1,10 g N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]tio]asetamidi, sp. 90-91° C.

20 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(4-morfolinyyli)etyyli]tio]asetamidi, (yhdiste 44), kun käytetään 7,39 g (20,9 mmol) yhdistettä (a) ja 6,14 g (41,8 mmol) 2-(N-morfolino)etaanitiolia ja 60 ml metyleenikloridia, saadaan 3,34 g N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]2(4-morfolinyyli)etyyli]tio]asetamidi, sp. 87,5 - 89° C.

Esimerkki VIII

30 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, (yhdiste 20)

35 Liuokseen, jossa on 18,7 g (0,053 mol) yhdistettä (a) 1 litrassa metyleenikloridia, lisätään yhdessä erässä 16,5 g (0,106 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2-pipekolii-nia ja saatua seosta palautusjäähdytetään 17 tuntia samalla sekoittaen. Seos jäähdytetään ja pestään kahdesti 50 ml:lla 5 % natriumvikarbonaattiliuosta. Metyleenikloridiliuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haih-

dutetaan kuiviin. Jäännös sekoitetaan 1 litraan eetteriä ja suodatetaan. Liuokseen lisätään maleiinihapon eetteriliuosta. Kun sakka otetaan talteen ja uudelleen-

5 kiteytetään asetonitriili-etyyliasetatiseoksesta, saadaan 9,2 g N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[(3-(2-metyyli-1-piperidinnyli)propyyli)-amino]asetamidi, dimaleaattisuolaa, sp. 146-149° C.

Edellä tehdystä uudelleenkiteytyksestä saatu suodos kromatografoidaan silikageelipylväässä. Kun uudelleen-

10 kiteytetään etyyliasetaatista, saadaan 1,20 g 4-(2-fluorifenyyli)-1,3-dimetyyli-5-[(3-(2-metyyli-1-piperidinnyli)propyyli)amino]-1H-pyratsoli [3,4-b]pyridin-6-ooli, sp. 172-174° C, yhdiste I'.

Liuosta, jossa on 1,0 g (2,43 mmol) 4-(2-fluorifen-

15 nyli)-1,3-dimetyyli-5-[(3-(2-metyyli-1-piperidinnyli)propyyli)amino]-1H-pyratsoli [3,4-b]pyridin-6-ooli 100 ml:ssa 2N natriumhydroksidia, sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Liuos neutraloidaan (ph 7) 2N suolahapolla ja haihdutetaan kuiviin. Tuote sekoitetaan mety-

20 leenikloridiin ja lisätään maleiinihapon eetteriliuokseen. Kun saatu sakka otetaan talteen ja uudelleenkiteytetään etyyliasetatti-asetonitriiliseoksesta, saadaan puhdasta N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinnyli)propyyli]

25 amino]asetamidi, dimaleaattisuolaan, yhdiste 20.

Valmistusesimerkit

I

30 N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidi, (yhdiste "a")

Liuokseen, jossa on 12 g (0,05 mol) 5-amino-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-4-yyli-(2-fluorifenyyli)metanonia (US-patenttijulkaisu no. 3 558 605) 150 ml:ssa lämmintä dikloorietaania, lisätään tipoittain 10 g (0,05 mol)

35 bromiasetyylibromidia ja näin saatua seosta palautusjäähdytetään 2-3 tuntia samalla sekoittaen. Liuos jäähdytetään jäähauteella ja siihen lisätään 100 ml kyllästet-

tyä natriumbikarbonaattiliuosta. Erottunut kiinteä aine suodatetaan talteen. Kun suodatuskakku pestään vedellä ja pienellä määrällä dikloorietaania, saadaan tuote, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidi puhtaassa muodossa kermanvärise-
 5 nä kiinteänä aineena, 14,4 g (82 %), sp. 195-197° C.

Samalla tavalla, mutta lähtemällä 5-amino-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-4-yyli(3- tai 4-fluorifenyyli)metanonista saadaan
 10 N-[4-(3-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidi, sp. 185-187° C, uudelleenkitetty etyyliasetaatista, ja
N-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-bromiasetamidi, sp. 163-165° C, uudelleenkitetty etyyliasetaattipetrolieetteriseoksesta.
 15

II

N-(4-bromi-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi
 20 Liuoksessa, jossa on 22 g (0,2 mol) 5-amino-1,3-dimetyyli-pyratsolia 150 ml:ssa palautusjäähdytettyä dikloorietaania, lisätään tipoittain 40 g (0,2 mol) bromiasetyyli-bromidia. Palautusjäähdytystä jatketaan 2 tuntia ja sen jälkeen sekoitetaan yön yli 25° C:ssa.
 25 Seos laimennetaan 200 ml:lla eetteriä ja sitten N-(1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-bromiasetamidin hydrobromidisuola suodatetaan talteen, sp. 143-145° C.

Sekoitettuun suspensioon, jossa on 16 g (0,05 mol) tätä HBr-suolaa 200 ml:ssa dikloorimataania, lisätään
 30 15 ml (0,1⁺ mol) trietyyliamiinia ja 9 g (0,057 mol) 1-(3-aminopropyyli)-2-metyyli-piperidiiniä. Kun on sekoitettu 16-24 tuntia, liuos pestään 75 ml:lla väkevää ammoniumhydroksidia. Kun orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, saadaan
 35 14 g öljyä, joka tunnistetaan dimaleaattisuolaksi, sp. 164-166° C. Tämä tuote, N-[1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]

asetamidi sekoitetaan 150 ml:aan dikloorimetaania ja saatuu seokseen lisätään tipoittain 14 g (0,05 mol) bromia samalla 0-5° C:ssa jäähdytettynä sekoittaen. Kun on sekoitettu 1-2 tuntia, seokseen lisätään 50 ml väkevää ammonium-

5 hydroksidia, orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuumissa. Näin saadaan 15 g N-(4-bromi-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, sp. 180-182° C haj., dimaleaattisuolana.

10

Yleinen (5-amino-1,3-dialkyyli-1H-pyratsol-4-yyli) aroyylimetanonien valmistusmenetelmä

(5-amino-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-4-yyli) (2-fluorifenyyli)metanoni saadaan käsittelemällä N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]bentsamidia (105 g, 0,31 mol) 640 ml:lla 75 % rikkihappoa (tilav./tilav.) 90-95° C:ssa 5 tuntia (vrt. menetelmää US-patenttijulkaisussa no. 3 660 425, esim. 2-a). Tuotteeksi saatu (5-amino-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-4-yyli) (2-fluorifenyyli)metanoni (63,5 g) (88 %) sulaa 106 - 109° C:ssa, kun on uudelleenkiteytetty eetteristä tai tolueenista.

20

Tarvittava N-[(4-aroyyli)-1,3-dialkyyli-1H-pyratsol-5-yyli]bentsamidi saadaan seuraavasti:

25 Liuos, jossa on 118 g (0,4 mol) N-(4-bromi-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli) bentsamidi 1,2 litrassa tetrahydrofuraania, jäähdytetään typpiatmosfäärissä -60 - -70° C:een ja sekoituksen alaisena lisätään 0,5 tunnin kuluessa tipoittain 500 ml N butyyllilitiumia heptaanissa (laskettu 0,8 mol:ksi). Saatua suspensiota sekoitetaan -60° C:ssa vielä tunti, sitten lisätään tipoittain 30 62 g (0,4 mol) metyyli-o-fluoribentsoaattia (tai ekvivalenttinen määrä o-fluoribentsoylikloridia). Seosta sekoitetaan ja sen annetaan hitaasti 1-2 tunnin kuluessa 35 lämmitä välille -5 - 0° C ja sen jälkeen lisätään 300 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Kun sekoitusta jatketaan, uusi kiinteä aine erottuu ja se suodatetaan tal-

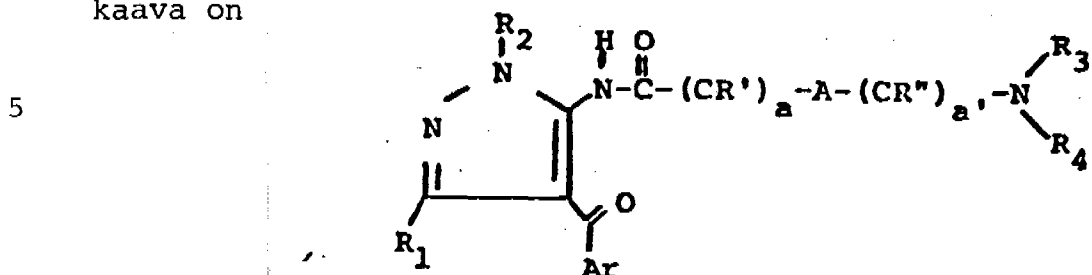
teen. Kun tuote pestään ensin vedellä ja sitten eetterillä, saadaan 106 g (80 %), sp. 220-222° C, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]bentsamidi. Samalla tavalla, mutta käyttämällä metyyli-o-fluoribentsoaatin tilalla metyyli-m-fluoribentsoaattia tai metyyli-p-fluoribentsoaattia (tai ekvivalenttista määrää vastaavaa happokloridia), saadaan N-[4-(3-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]bentsamidi, sp. 173-175° C etyyliasetaatista uudelleenkiteytettynä, ja N-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]bentsamidi, sp. 205-207° C etyyliasetaatista uudelleenkiteytettynä.

Tarvittava bromipyratsoli saadaan seuraavasti:

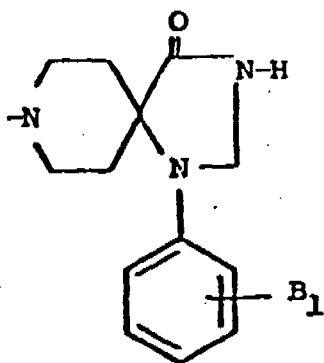
N-(1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)bentsamidi (336 g, 1,56 mol), sp. 133-4° C, liuotetaan 2 litraan dikloorimeetaania ja sekoituksen alaisena lisätään tipoittain bromia (250 g, 1,56 mol) 20-25° C:ssa. Näin saatu tuotteen hydrobromidisuolasuspensio sekoitetaan ylimäärään 3 N ammoniumhydroksidia. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään vakuuissa lietteeksi. Kun lietettä sekoitetaan 700 ml:n kanssa petrolieetteriä ja suodatetaan, saadaan 435 g (95 %), sp. 125-127° C, N-(4-bromi-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)bentsamidia.

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sen
kaava on

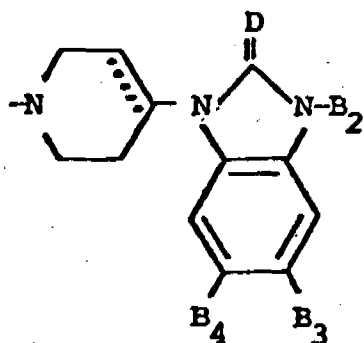


- 10 jossa kukin ryhmistä R' ja R'', jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₁ on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₂ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₃ on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyli-
- 15 ryhmä tai alkaryyli-ryhmä, R₄ on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyli-ryhmä, alkaryyli-ryhmä, 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkeeniryhmä, joka voi
- 20 mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkeenoniryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai R₃ ja R₄ voivat yhdessä niihin liitty-
- 25 neen typpi-atomin kanssa muodostaa dihydropyridiini-, tetrahydropyridiini-, piperatsiini-, piperidiini-, pyrrolidiini- tai morfoliininirenkaan, joista kukin voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli-ryhmällä tai bentsyyli-
- 30 liryhmällä, tai yhden seuraavista substituentteista



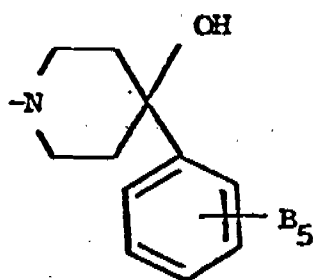
Jossa B₁ on vety, halogeeni, alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksi.

5



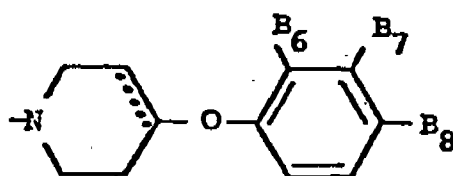
Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoissidosta. D on happi tai rikki, B₂ on vety tai alempi alkyyli, B₃ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B₄ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

10



Jossa B₅ on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai trifluorimetyyli.

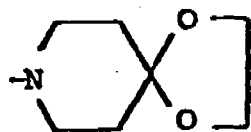
15



20

Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoissidosta, B₆ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B₇ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B₈ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

25



tai

30



tai

Ar on fenyyliiryhmä, fenyyliiryhmä, joka on substituoitu halogeenilla, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyyliiryhmällä, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä tai trifluorimetyyliiryhmällä, 2-, 3- tai 4-pyridyyliiryhmä, 2- tai 3-tienyyliiryhmä, A on sidos, OCH₂CH₂, SCH₂CH₂ tai

NR₆, jossa R₆ on vety tai 1,6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, a ja a' ovat 0-6 edellyttäen, että R' on vety, kun a on 1, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että R₁ ja R₂ ovat metyyliiryhmiä, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

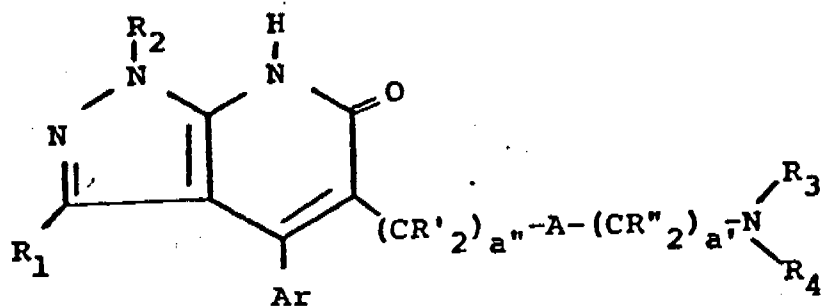
 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että Ar on 2-fluorifenyyli, sekä
10 näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t u t siitä, että se on N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiiniasetamidi, N-[4-(3-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiiniasetamidi, N-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiiniasetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2,5-dimetyyli-1-pyrrolidiiniasetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-piperidiiniasetamidi, 2-(dietyyliamino)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-metyyli-1-atsiridiiniasetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-[[2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)metyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-atsabisyklo-[3,2,2]-nonaani-3-asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-(bisyklo-[2,2,1]hept-2-yyliamino)asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-(trisyklo-[3.3.1.1^{3,7}]-dek-1-yyli)amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-4-okso-1-fenyyli-1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekaani-8-asetamidi, N-(4-bentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli)-2-(dietyyliamino)aset-

amidi, N-[4-(2-klorobentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-(dietyyliamino)asetamidi, 2-(dietyyliamino)-N-[1,3-dimetyyli-4-(3-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, 2-(dietyyliamino)-N-[1,3-dimetyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-pyrrolidiinipropaaniamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-3-[[2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)metyyli]amino]propaaniamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, 2-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2,6-dimetyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, 4-(2-klorofenyyli)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)[1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-piperatsiiniasetamidi, 4-(2-metyyllifenyyli)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)[1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-piperatsiiniasetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[2-(3,6-dihydro-4-fenyyli-1(2H9-pyridinyyli)etyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(4-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(3-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2,5-dimetyyli-1-pyrrolidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli]-N-metyyliamino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(2-etyyli-1-piperidinyyli)propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(t-butyliamino)-propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[[3-(1-piperidinyyli)-propyyli]amino]asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-

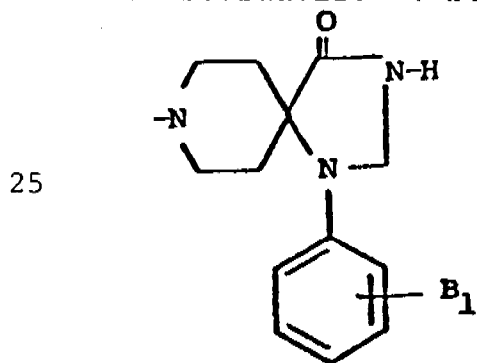
- 1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(3-etyyli-6-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(1-piperidinyyli)-etyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(4-(morfolinyyli)-propyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(4-(2-hydroksi-etyyli-1-piperatsinyyli)propyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(3-metyyli-1-piperidinyyli)etyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[metyyli[2-[(2-metyyli-3-okso-1-syklopenten-1-yyli) amino] etyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-[(5,5-dimetyyli-3-okso-1-sykloheksen-1-yyli) amino] propyyli] metyylimino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-1-(4-fluorifenyyli) spiro[3H-oksatsolo[3,4-a]pyridiini-3,4'-piperidiini]-1' asetamidi, d(-)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli] amino] asetamidi, d(+)-N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli] amino] asetamidi, N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli] tio] asetamidi tai N-[4-(2-fluoribentsoyyli)-1,3-dimetyyli-1H-pyratsol-5-yyli]-2-[2-(4-morfolinyyli)-etyyli] tio] asetamidi ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sen kaava on

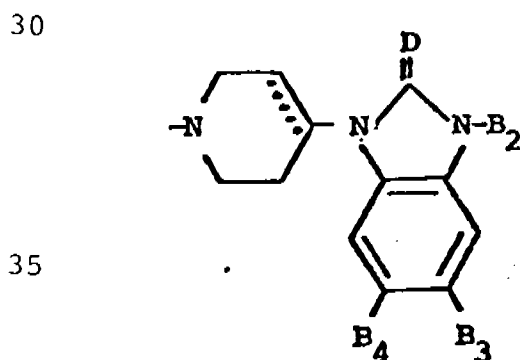


jossa kukin ryhmistä R' ja R", jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₁ on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₂ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₃ on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyliiryhmä, alkaryyliryhmä, R₄ on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 3-12 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, aryyliiryhmä, alkaryyliryhmä, 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkeeniryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, jossa on 1-3 hiiliatomia, tai 5-7 hiiliatomia sisältävä sykloalkeenoniryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-3 hiiliatomia, tai R₃ ja R₄ voivat yhdessä niihin liittyvän typpiato-

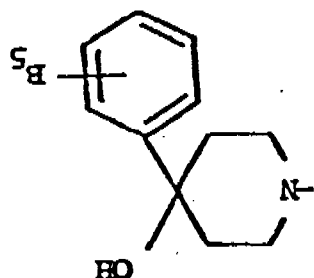
min kanssa muodostaa dihydropyridiini-, tetrahydropyridiini-, piperatsiini-, piperidiini-, pyrrolidiini- tai morfoliinirenkaan, joista kukin voi mahdollisesti olla substituoitu 1 tai 2 alkyyliryhmällä, joissa on 1-6 hiiliatomia, fenyyliiryhmällä tai bentsyyliiryhmällä, tai yhden seuraavista substituentteista



Jossa B₁ on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkoksi.



Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoissidosta. D on happi tai rikki, B₂ on vety tai alempi alkyyli, B₃ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B₄ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

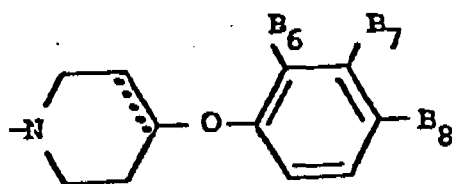


Jossa B_5 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai trifluorimetyyli.

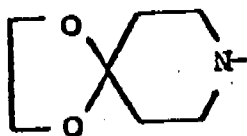
5

Jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista kaksoissidosta, B_6 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B_7 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli, B_8 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli.

10

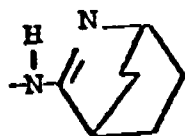


15



tai

20

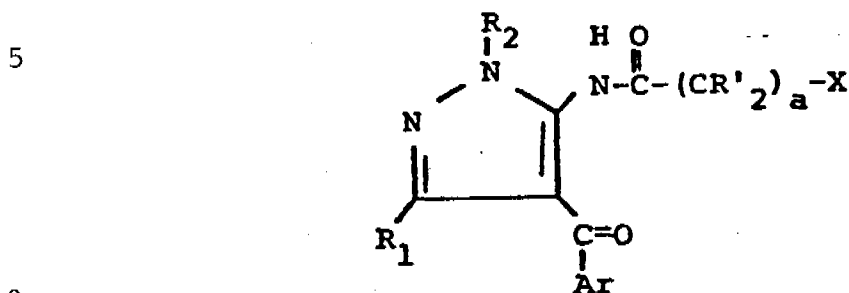


tai

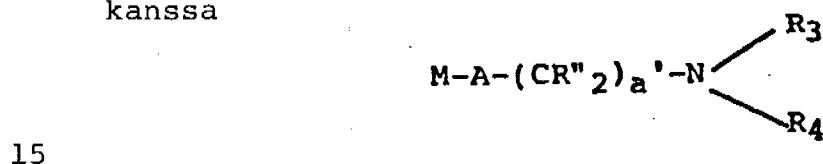
Ar on fenyylliryhmä, fenyylliryhmä, joka on substituoitu halogeenilla, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkoksiryhmällä tai trifluorimetyyliryhmällä, 2-, 3- tai 4-pyridyylliryhmä, 2- tai 3-tienyylliryhmä, A on sidos, OCH_2CH_2 , SCH_2CH_2 tai NR_6 , jossa R_6 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, a' on 0-6, a'' on 0-5, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 4-(2-fluorifenyyli-1,3-dimetyyli-5-[(3-(2-metyyli-1-piperidinyyli)propyyli)amino]-1H-pyratsolo[3,4-b]pyridin-6-oli ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

7. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että seuraavan kaavan mukainen yhdiste

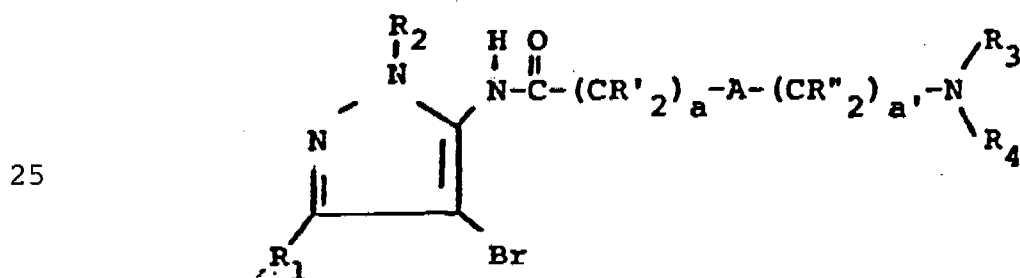


saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa



joissa R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A, a ja a' ovat vaatimuksessa 1 määritellyjä, M on vety tai alkalimetalli ja X on halogeeni.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että seuraavan kaavan mukainen yhdiste



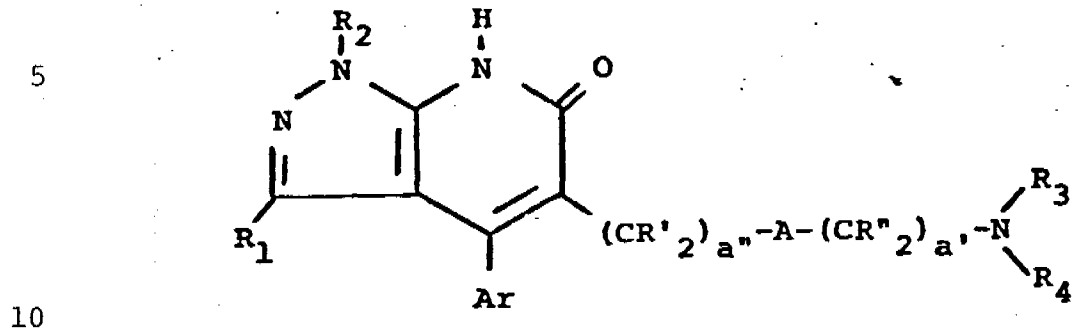
saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa



joissa R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A, a ja a' ovat vaatimuksessa 1 määritellyjä ja Z on halogeeni, alkoksi tai näiden kanssa ekvivalenttinen ryhmä.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa amidikarbonyyliryhmän suhteen alfa-

asemassa oleva hiili on metyleeni, t u n n e t t u siitä, että käsitellään emäksellä seuraavan kaavan mukaisesti yhdistettä

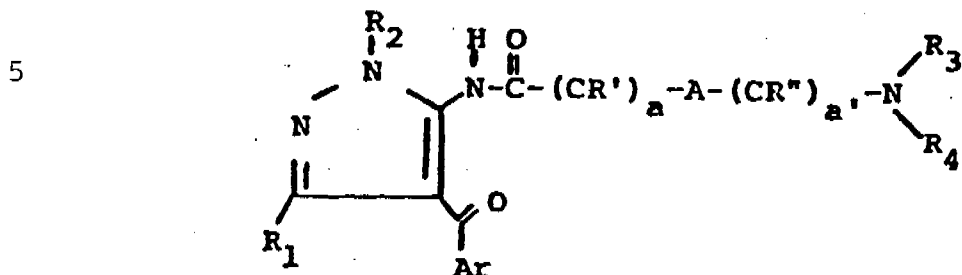


jossa R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A ja a' ovat vaatimuksessa 1 määritellyjä ja a'' on 0-5.

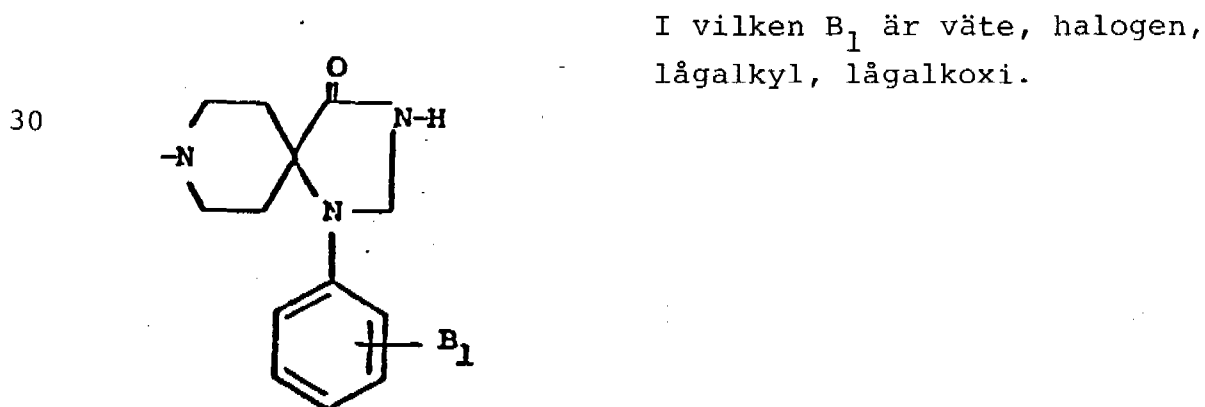
10. Psykoosin hoitoon soveltuva farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että seos sisältää oleellisenä osana vaatimuksessa 1 määritellyä yhdistettä tai niiden seosta sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Patentkrav:

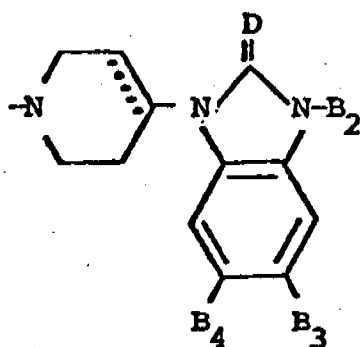
1. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att
dess formel är



- 10 i vilken R' och R'', som kan vara lika eller olika, är
väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, R₁ är väte eller
alkyl med 1-6 kolatomer, R₂ är alkyl med 1-6 kolatomer,
R₃ är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-12
kolatomer, aryl eller alkaryl, R₄ är väte, alkyl med
15 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-12 kolatomer, aryl,
alkaryl, cykloalken med 5-7 kolatomer, som eventuellt kan
vara substituerad med 1 eller 2 alkylgrupper med 1-3
kolatomer, eller cykloalkenon med 5-7 kolatomer, som
eventuellt kan vara substituerad med 1 eller 2 alkyl-
20 grupper med 1-3 kolatomer, R₃ och R₄ kan tillsammans
med kväveatomen, med vilken de är bundna, bilda en
dihydropyridin-, tetrahydropyridin-, piperazin-, pyrroli-
din- eller morfolinring, av vilka var och en kan even-
tueellt vara substituerade med 1 eller 2 alkylgrupper med
25 1-6 kolatomer, med fenyl eller bensyl, eller de kan
bilda en av följande substituenten

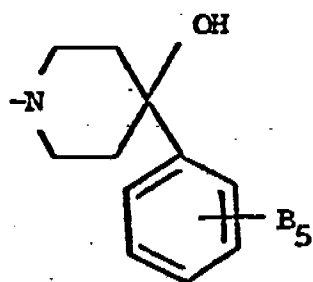


5



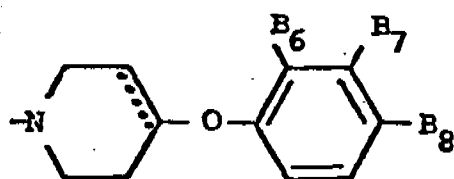
I vilken den brutna linjen be-
tecknar en eventuell dubbel-
bindning. D är syre eller
svavel. B₂ är väte eller
lågalkyl, B₃ är väte, halogen,
lågalkyl, lågalkoxi eller
trifluormetyl, B₄ är väte, halo-
gen, lågalkyl, lågalkoxi eller
trifluormetyl,

10



I vilken B₅ är väte, halogen,
lågalkyl eller trifluormetyl,

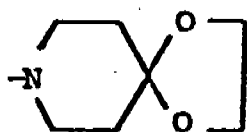
15



20

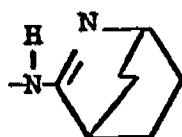
I vilken den brutna linjen be-
tecknar en eventuell dubbel-
bindning, B₆ är väte, halogen,
lågalkyl, lågalkoxi eller tri-
fluormetyl, B₇ är väte, halogen,
lågalkyl, lågalkoxi eller tri-
fluormetyl, B₈ är väte, halogen,
lågalkyl, lågalkoxi eller tri-
fluormetyl.

25



eller

30



eller

Ar är fenyl, fenyl substituerad med halogen, alkyl med
35 1-3 kolatomer, alkoxi med 1-3 kolatomer eller trifluor-
metyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2- eller 3-tienyl, A är

en bindning, OCH_2CH_2 , SCH_2CH_2 eller NR_6 , i vilken R_6 är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, a och a' är 0-6, varvid R' måste vara väte när a är 1, och deras farmaceutiskt acceptabla salter.

5 2. Föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att R_1 och R_2 är metylgrupper, och
deras farmaceutiskt acceptabla salter.

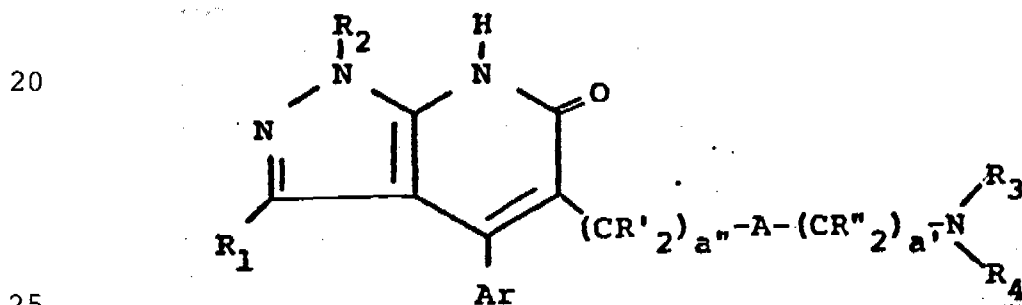
3. Föreningar enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a d e därav, att Ar är 2-fluorofenyl, och
10 deras farmaceutiskt acceptabla salter.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c -
n a d därav, att den är N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-di-
metyl-1H-pyrazol-5-yl]-1-pyrrolidinacetamid, N-[4-(3-
fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-1-pyrrolidin-
15 acetamid, N-[4-(4-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-
5-yl]-1-pyrrolidinacetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-
dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2,5-dimetyl-1-pyrrolidinacet-
amid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-
yl]-1-piperidinacetamid, 2-(dietylamino)-N-[4-(2-fluoro-
20 bensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]acetamid, N-[4-(2-
fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-metyl-1-
aziridinacetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-
1H-pyrazol-5-yl]-3-[[2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)metyl]
amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-
25 pyrazol-5-yl]-3-azabicyklo-[3,2,2]-nonan-3-acetamid,
N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-
2-(bicyklo-[2,2,1]hept-2-ylamino)acetamid, N-[4-(2-fluoro-
bensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[[3-(2-oxo-1-
pyrrolidiny)propyl]amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobenzoyl)-
30 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-(tricyklo-[3.3.1.1^{3,7}]-
dek-1-yl)amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-di-
metyl-1H-pyrazol-5-yl]-4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro-
[4,5]dekan-8-acetamid, N-(4-bensoyl-1,3-dimetyl-1H-py-
razol-5-yl)-2-(dietylamino)acetamid, N-[4-(2-klorobensoyl)-
35 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-(dietylamino)acetamid,
2-(dietylamino)-N-[1,3-dimetyl-4-(3-tienylkarbonyl)-1H-
pyrazol-5-yl]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-di-

- metyl-1H-pyrazol-5-yl]-1-pyrrolidinopropanamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-[2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)metyl] amino]propanamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-metyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, 2-[3-(dimetyl-amino)-propyl]-N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2,6-dimetyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, 4-(2-klorofenyl)-N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl] 1H-pyrazol-5-yl]-1-piperazinacetamid, 4-(2-metylphenyl)-N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-1-piperazinacetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H9-pyridiny)etyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(4-metyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(3-metyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2,5-dimetyl-1-pyrrolidiny)propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-metyl-1-piperidiny)-propyl]-N-metyl-amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-etyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(t-butyl-amino)-propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(1-piperidiny)-propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(3-etyl-6-metyl-1-piperidiny)propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[2-(1-piperidiny)etyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(4-(morfoliny)-propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(4-(2-hydroxyetyl-1-piperaziny)-propyl] amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[2-(3-metyl-1-piperidiny)etyl] amino]

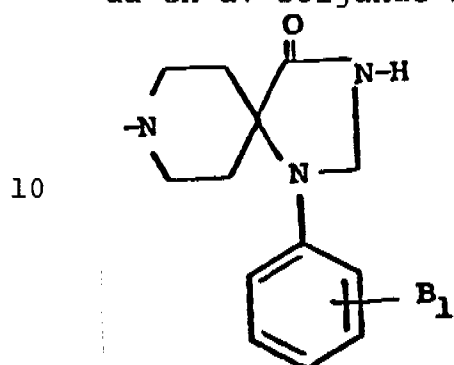
acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[metyl[2-[(2-metyl-3-oxo-1-cyklopenten-1-yl)amino]etyl]amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-[(5,5-dimetyl-3-oxo-1-cyklohexen-1-yl)amino]propyl]metylamino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-1-(4-fluorofenyl)spiro[3H-oxazolo[3,4-a]pyridin-3,4'-piperidin]-1'acetamid, d(-)-N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-metyl-1-piperidiny)propyl]amino]acetamid, d(+)-N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-metyl-1-piperidiny)propyl]amino]acetamid, N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[3-(2-metyl-1-piperidiny)propyl]tio]acetamid eller N-[4-(2-fluorobensoyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl]-2-[2-(4-morfoliny)etyl]tio]acetamid, och deras farmaceutiskt acceptabla salter.

5. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att dess formel är

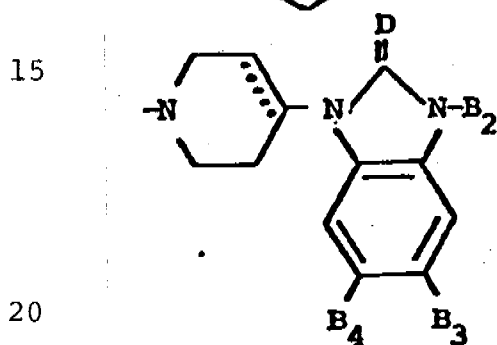


i vilken R' och R'', som kan vara lika eller olika, är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, R₁ är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, R₂ är alkyl med 1-6 kolatomer, R₃ är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-12 kolatomer, aryl eller alkaryl, R₄ är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-12 kolatomer, aryl, alkaryl, cykloalken med 5-7 kolatomer, som eventuellt kan vara substituerad med 1 eller 2 alkylgrupper med 1-3 kolatomer, eller cykloalkenon med 5-7 kolatomer, som eventuellt kan vara substituerad med 1 eller 2 alkylgrupper med 1-3 kolatomer, R₃ och R₄ kan tillsammans

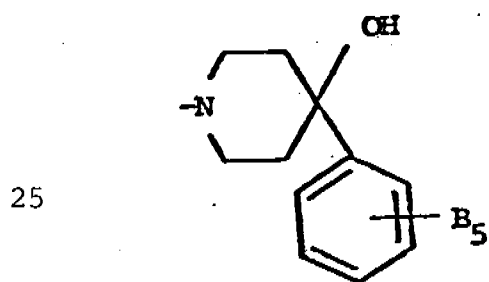
med kväveatomen, med vilken de är bundna, bilda en dihydropyridin-, tetrahydropyridin-, piperazin-, pyrrolidin- eller morfolinring, av vilka var och en eventuellt kan vara substituerade med 1 eller 2 alkylgrupper med 1-6 kolatomer, med fenyl eller bensyl, eller de kan bilda en av följande substituenten



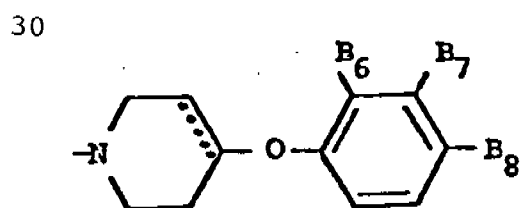
I vilken B_1 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi.



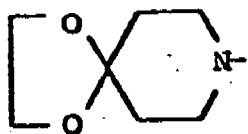
I vilken den brutna linjen betecknar en eventuell dubbelbindning. D är syre eller svavel, B_2 är väte eller lågalkyl, B_3 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi eller trifluormetyl, B_4 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi eller trifluormetyl.



I vilken B_5 är väte, halogen, lågalkyl eller trifluormetyl,



I vilken den brutna linjen betecknar en eventuell dubbelbindning, B_6 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi eller trifluormetyl, B_7 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi eller trifluormetyl, B_8 är väte, halogen, lågalkyl, lågalkoxi eller trifluormetyl.



eller

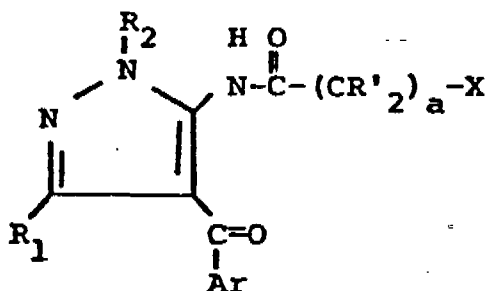


eller

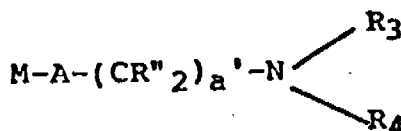
Ar är fenyl, fenyl substituerad med halogen, alkyl med 1-3 kolatomer, alkoxi med 1-3 kolatomer eller trifluor-metyl, 2-, 3- eller 4- pyridyl, 2- eller 3-tienyl, A
 10 är en bindning, OCH_2CH_2 , SCH_2CH_2 eller NR_6 , i vilken R_6 är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, a' är 0-6, a'' är 0-5, och deras farmaceutiskt acceptabla salter.

6. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k -
 nad därav, att den är 4-(2-fluorofenyl-1,3-dimetyl-5-
 15 $[(3-(2\text{-metyl-1-piperidiny})\text{propyl})\text{amino}]$ -1H-pyrazolo[3,
 4-d]pyridin-6-ol och dess farmaceutiskt acceptabla sal-
 ter.

7. Förfarande för framställning av föreningarna en-
 ligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 20 en förening med formeln



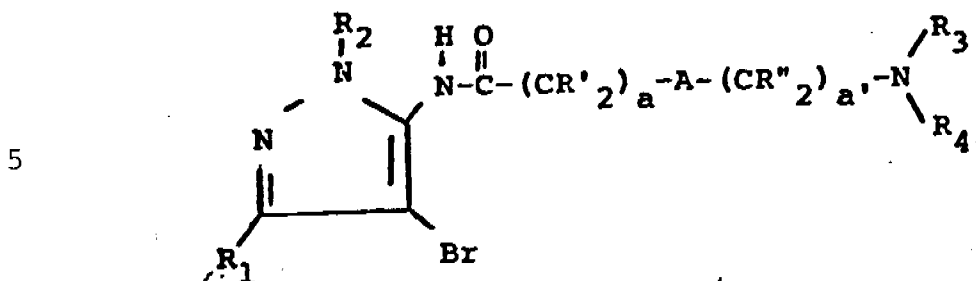
omsättes med en förening med formeln



i vilka R_1 - R_4 , R' , R'' , Ar, A a och a' är definierade
 i patentkravet 1, M är väte eller alkalimetall och X är
 halogen.

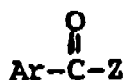
8. Förfarande för framställning av föreningarna en-
 ligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att

en förening med formeln



omsättes med en förening med formeln

10

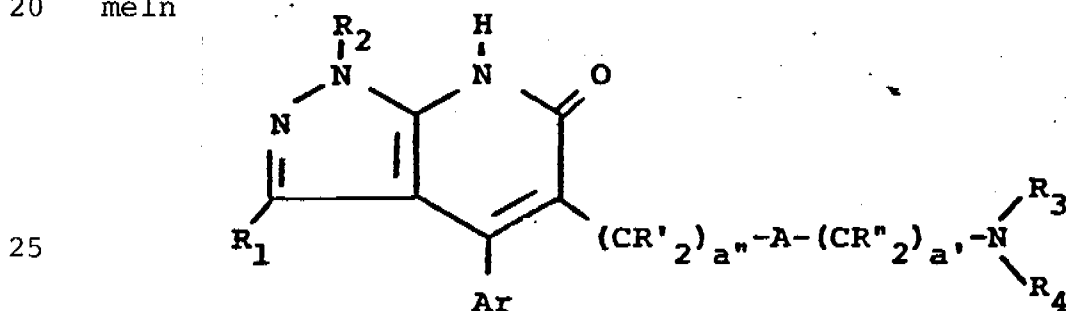


i vilka R_1-R_4 , R' , R'' , Ar , A , a och a' är definierade i patentkravet 1 och Z är halogen, alkoxi eller deras ek-

15 vivlent.

9. Förfarande för framställning av föreningarna enligt patentkravet 1, i vilka kolatomen i alfaställningen i förhållande till amidkarbonylgruppen är metylen, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med for-

20 meln



i vilken R_1-R_4 , R' , R'' , Ar , A och a är definierade i patentkravet 1 och a'' är 0-5, behandlas med en bas.

30 10. Farmaceutisk komposition för behandling av psykos, k ä n n e t e c k n a d därav, att kompositionen innehåller en förening enligt patentkravet 1 eller deras blandningar som väsentlig komponent samt ett farmaceutiskt acceptabelt bärmedel.