

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 103 B

(21) A bejelentés száma: 4663/87
(22) A bejelentés napja: 1987.10.16.
(30) Elsőbbségi adatok:
919 730 1986.10.16. US

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 487/04
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1989.02.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.05.28. SZKV 91/05

(72) Feltalálók:

Brabander, Herbert Joseph, Nanuet, New York (US)
Dusza, John Paul, Nanuet, New York (US)
Epstein, Joseph William, Monroe, New York (US)
Tseng, Shin Shyong, Bridgewater, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

American Cyanamid Co., Stamford,
Connecticut (US)

(54) **Eljárás 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]-pirimidin-
-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények
előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik – ahol

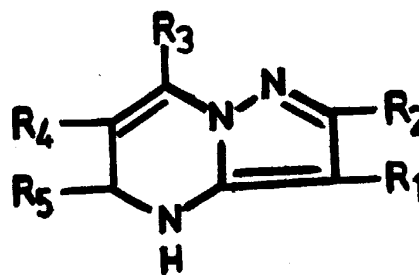
a szaggatott vonal adott esetben jelen lévő kettős kötést jelent, az (Ia) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között kettős kötés van, viszont az (Ib) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között nincsen kettős kötés;

R₁ jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom, karbamoil-, karboxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-csoportot tartalmazó karbalkoxi-, ciano-, –CO₂Na csoport, furán-2-karbonil-, tercier-butil-karbonil- vagy (a) általános képletű csoport, amelyben

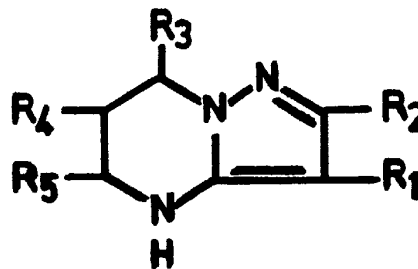
X jelentése hidrogénatom,

R₂, R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése hidrogénatom 1–3 szénatomos alkilcsoport, vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R₇ és R₈ azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, vagy egyikük hidrogénatom, másikuk nitro-, trifluor-metil-, acetyl-amino- vagy N-(1–3 szénatomos alkil)-acetyl-amino-csoport,



(Ia)



(Ib)

A leírás terjedelme: 15 oldal, 3 rajz

HU 203 103 B

- R₃ jelentése továbbá 2-piridil-, 3-piridil- vagy 4-piridil-csoport is lehet, és
 R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek szorongásoldó, vérnyomáscsökkentő és depresszió elleni hatásúak, valamint kognitív zavarok kezelésére alkalmazhatók.

A találmány tárgya eljárás új (Ia) és (Ib) általános képletű 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]-pirimidin-származékok és e vegyületek gyógyászati lag megfelelő savaddíciós sóinak előállítására. E vegyületek szorongásoldó (anxiolitikus), és vérnyomáscsökkentő hatásokkal rendelkeznek, valamint az aggkori elmeegyenség, felismerési (kognitív) zavarok, ezzel kapcsolatos idegrendszeri és viselkedési zavarok kezelésére, továbbá közbelső termékeként alkalmazhatók. Közölebbről a találmány az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek és azok farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására vonatkozik – ahol

a szaggatott vonal adott esetben jelen lévő kettős kötést jelent, az (Ia) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között kettős kötés van, viszont az (Ib) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között nincsen kettős kötés;

R₁ jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom, karbamoil-, karboxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-csoportot tartalmazó karbalkoxi-, ciano-, –CO₂Na csoport, furán-2-karbonil-, terciér-butil-karbonil- vagy (a) általános képletű csoport, amelyben X jelentése hidrogénatom,

R₂, R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése hidrogénatom 1–3 szénatomos alkilcsoport, vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R₇ és R₈ azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, vagy egyikük hidrogénatom, másikuk nitro-, trifluor-metil-, acetyl-amino- vagy N-(1–3 szénatomos alkil)-acetyl-amino-csoport,

R₃ jelentése továbbá 2-piridil-, 3-piridil- vagy 4-piridil-csoport is lehet, és

R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott – alkalmas redukálószerrel, így valamilyen alkálifém-borohidriddel, például lítium-[tetrahidro-borát]-tal, nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal vagy nátrium-[ciano-trihidrido-borát]tal redukálunk; vagy valamilyen katalizátor, például palládium, platina, aktivált nikkel vagy aktivált kobalt jelenlétében hidrogénnel redukálunk,

i) majd kívánt esetben egy kapott (Ia) általános képletű 4,5-dihidro-vegyületet valamilyen trialkil-szilánnal, például trietil-szilánnal protondonor, például trifluor-ecetsav jelenlétében vagy katalitikus hidrogénezéssel tetrahidrová redukálunk, tovább, vagy

ii) kívánt esetben az R₁ helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületeket savas közegben karbamoilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk és/vagy

iii) kívánt esetben az R₁ helyén karbamoilcsoportot

tartalmazó vegyületeket cianocsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk, vagy

10 iv) kívánt esetben az R₁ helyén 2–4 szénatomos karbalkoxi-csoportot tartalmazó vegyületeket karboxicsoprotot tartalmazó vegyületté hidrolizáljuk, és/vagy

15 v) kívánt esetben az R₆ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket alkilezve R₆ helyén 1–3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk, és/vagy

vi) kívánt esetben a kapott vegyületeket gyógyászati lag megfelelő savval kezelve savaddíciós sóvá alakítjuk és/vagy

20 vii) a kapott savaddíciós sókat bázissal kezelve a vegyületeket sóikból felszabadítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szorongásoldó, vérnyomáscsökkentő és antidepresszív (depresszió elleni) hatásokkal rendelkeznek, továbbá közbelső termékeként alkalmazhatók 4-[(szubsztituált alkil)karbonil]-4,5-dihidro- és -4,5,6,7-tetrahidro-7-[(szubsztituált fenil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonitril-származékok előállítására.

30 A találmány tárgyát képezi továbbá olyan gyógyászati készítmények előállítási eljárása is, amelyek hatóanyagként a fentiekben definiált szorongásoldó, vérnyomáscsökkentő vagy antidepresszív hatású, továbbá aggkori elmeegyenség, felismerési (kognitív) zavarok és ezzel kapcsolatos viselkedési zavarok, valamint ezekkel rokon idegrendszeri kórképek kezelésére alkalmas találmány szerinti vegyületeket tartalmazzzák.

A találmány szerint az új 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidinvegyületeket jellemző olvadásponttal és abszorpciós színekkel rendelkező, színtelen-sárgás kristályos anyagok alakjában állítjuk elő. E vegyületek általában oldhatók szerves oldószerekben, például rövidszénláncú alkanolokban, kloroformban, tetrahidrofuranban, dimetil-formamidban, diklór-metánban és acetónban; vízben nem oldódnak.

45 Az új 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidinvegyületeket (a találmány szerinti vegyületeket) a találmány szerint az A) reakcióvázlatban és az 1–63. példákban ismertetett módon állítjuk elő. Az A) reakcióvázlatban R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ és R₆ jelentése a fentiekben meghatározott, és X' halogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületeket – az A) reakcióvázlatban bemutatott módon – úgy állítjuk elő, hogy az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására egy (III) általános képletű pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékot – amely 7-es helyzetben hidrogénatomot, fenilcsoportot, szubsztituált fenilcsoportot vagy heteroalkilcsoportot, és 3-as helyzetben elektronszívó csoportot tartalmaz – a (II) képletű nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal jégecetben, nitrogén atmoszférában, jégfürdőben megközelítőleg 1 órán át, majd utána szobahőmérsékleten 1–12 órán át reagáltatjuk, a csapadékot szűrőre gyűjtjük, vízzel mossuk, majd közömbös oldószerben – például diklór-metánban vagy acetónitrilben – oldjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és a fázisok elkülö-

nítése után a szerves fázisból elkülönítjük az így kapott (Ia) képletű vegyületet, amelyet valamilyen oldószerből, például izopropanolból vagy acetonitrilből vagy valamilyen oldószerkeverékből, például éter-hexán-, kloroform-metanol-, vagy dimetil-formamid-acetonitril-keverékből átkristályosítunk;

az (Ib) általános képletű vegyületeket például úgy állítjuk elő, hogy egy (Ia) általános képletű dihidro-származékot trifluor-ecetsavban 60 °C hőmérsékleten 1–24 órán át trietil-szilánal redukálunk Lanzilotti és munkatársai módszerével [J. Org. Chem. 44, 4809 (1979)], azután a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 9-es pH-értékig enyhén bázisosra állítjuk vizes káliúmgoldattal, az így kapott (Ib) képletű vegyületet elkülönítjük, és kristályosítással vagy kromatográfiásan tisztítjuk;

a megfelelő (Ia) vagy (Ib) képletű vegyületeket, amelyekben R₄ alkilcsoportot jelent, úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő (Ia) általános képletű dihidrovegyületet vagy (Ib) általános képletű tetrahidrovegyületet valamilyen oldószerben – például dimetil-formamidban – oldunk, és nátrium-hidrid hozzáadása után valamilyen alkilezőszerrel, például metil-jodiddal vagy dimetil-szulfáttal reagáltatunk.

A (III) általános képletű pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékokat ismertetik a 4 178 449, 4 236 005 és 4 281 000 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírások, továbbá az 1984. május 24-én benyújtott 612,812 alapszámú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés. E vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy 3-amino-pirazol- vagy szubsztituált 3-amino-pirazol-származékokat 1,3-dikarbonil-vegyületekkel reagáltatunk [lásd: J. Med. Chem. 18 645 (1974); ugyanott 19, 460 (1975); ugyanott 20, 386 (1977); Synthesis, 1982, 673; valamint az ezen közleményekben idézett irodalmi adatok].

Azokat a 7-aril- és 7-heteroaril-pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékokat, amelyek 3-as helyzetben aroil-csoportot tartalmaznak, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő 3-amino-4-aril-pirazol-származékot a megfelelő 1-aril vagy 1-heteroaril-1,3-dikarbonil-vegyületekkel reagáltatjuk.

Azt találtuk, hogy olyan pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékok, amelyek funkciócsoporthoz tartozó halogéneket, nitril-, amid-, észter-, karboxil- vagy aroil-csoportokat tartalmaznak, nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal ecetsavban egyszerűen és regioselektív módon redukálhatók anélkül, hogy a fenti funkciócsoporthoz tartozó redukálódna, és így a megfelelő végtermékek jobb hozammal kaphatók, mint más redukálószer alkalmazásával. Ismert ugyanis, hogy a fenti funkciócsoporthoz tartozó redukálószerrel szemben érzékenyek, s ennek következtében olyan termékkeverékek keletkeznek, amelyek a kívánt termék elkülönítése céljából időrabló elválasztási eljárásokat igényelnek.

Némely esetben a pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékot ecetsavban nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal végzett redukciója a megfelelő tetrahidro-vegyülethez vezet; legtöbb esetben azonban e redukció eredményeként a megfelelő dihidrovegyületet kapjuk.

A (III) általános képletű vegyületek redukciója céljából úgy is eljárhatunk, hogy nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot alkalmazunk jégecetben, ez a módszer azonban

nem szolgáltat a nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal végzett redukcióval összemérhető hozamokat. E különbség azon ténynek tulajdonítható, hogy a nátrium-[ciano-trihidrido-borát] jégecetben sokkal stabilisabb, mint a nátrium-[tetrahidrido-borát]. Megfigyeltük továbbá, hogy ha olyan pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékokat, mint amilyen például a 7-(4-klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril vagy a 7-(3-klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril, nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal reagáltatunk tetrahidro-furán és metanol 1 : 1 arányú elegyében szobahőmérsékleten 24 órán át, majd 55 °C hőmérsékleten 6 órán át keverés közben, akkor a megfelelő tetrahidro-származékok keletkeznek.

A pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékokat és a 4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékokat továbbá katalitikus hidrogénezéssel is redukálhatjuk úgy, hogy a kiinduló anyagot például egy Parr-féle készülékben, valamilyen oldószerben – például etil-acetátban vagy dimetil-formamidban – katalizátor, például 10%-os csontszén palládiumkatalizátor jelenlétében 34–210 kPa kezdeti hidrogénnyomással hidrogénezzük, amíg a hidrogénfelvétel befejeződik, majd az így kapott terméket a szokásos módon elkülönítjük és tisztítjuk.

Egyes új találmány szerinti 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-származékok nem toxikus adagokban központi idegrendszeri hatással rendelkeznek, s így szorongásoldók (anxiolitikus) szereket alkalmazhatók. Laboratóriumi állatokon standard vizsgálati módszerekkel – amelyek jó korrelációban vannak a szorongásoldó hatással – megfelelő biológiai választ váltanak ki. Farmakológiai vizsgálatok során azt találtuk, hogy ezeknek a vegyületeknek anxiolitikus hatású adagjai és toxikus tüneteket kiváltó adagjai között a kívánt, megfelelő terápiás szélesség fennáll.

A találmány szerinti vegyületek szorongásoldó sajátosságait olyan vizsgálati módszerrel mutattuk ki, amelynek során a szorongásoldó hatást pentiléntetrazollal kiváltott görcsökkel szemben mutatott védőhatással igazoltuk. A vizsgálati vegyületeket egy vagy több dózisszinten, orálisan vagy intraperitoneálisan adagoltuk legalább 4 patkányból álló állatcsoportoknak 2%-os keményítődoldatban, amely 0,5 térf./térf. % polietilén-glikolt és 1 csepp polysorbate 80-at tartalmazott; vagy desztillált vizes oldatban, amely 1 csepp polysorbate 80-at tartalmazott. Ezután 30 vagy 60 perccel a patkányokat 23 mg/testsúly-kg (a következőkben röviden: mg/kg) pentiléntetrazollal intravénásan kezeltük. Ez a pentiléntetrazol-adag a nem védett patkányok 99%-ában klonikus görcsöket idéz elő. A vizsgálati vegyületeket akkor tekintettük aktívnak, ha a patkányoknak legalább 50%-át a klonikus görcsök kifejlődésével szemben megvédték. Közölték [R. T. Hill és D. H. Tedeschi: „Animal Testing and Screening Procedures in Evaluating Psychotropic Drugs” a következő helyen: „An Introduction to Psychopharmacology” 237–288. old., kiadók: R. R. Rech és K. E. Moore, Raven Press, New York, 1971], hogy nagyfokú korreláció áll fenn a patkányokon előidézett pentiléntetrazol-görcs antagonizálása és a szorongásoldó hatás között a fejlettebb melegvérű állatokon. Az alábbi I. táblázatban mutatjuk be ezeknek az *in vivo* vizsgálatainknak találmány szerinti reprezentatív vegyületekkel kapott eredményeit:

I. táblázat

A találmány szerinti vegyületek védőhatása a patkányokon pentiléntetrazollal kiváltott klonikus görcsökkel szemben

A vegyület	Dózis mg/kg	A védett patkányok %-os aránya
4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	25	100
4,5-Dihidro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	25	50
4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil-metanon	25	75

A szorongásoldó hatás kiértékelésére alkalmazható, további vizsgálati módszer a nem kondiciált, passzív elhárítási válasz vizsgálata [J. R. Vogel és munkatársai: Psychopharmacologia, 21, 1 (1971)]. E módszer módosításával patkányokon konfliktushelyzetet idéztünk elő, s így vizsgáltunk.

8 db 200–240 g testtömegű, Wistar-törzsrű, hím patkányból álló csoportokat 48 órán át szomjaztattunk. A vizsgálati vegyületeket orálisan, egyszeri vagy több dózisban adagoltunk; a vegyületeket 2% keményítőt, 5% polietilén-glikolt és 1 csepp polysorbate 80 felületaktív szert tartalmazó desztillált vízben oldottuk. A kontrollállatoknak csak vivőanyagot adagoltunk. Az adagolás után 60 perccel a patkányokat egyenként átlásztó, műanyagból készült rekeszekbe helyeztük. Az állatoknak a víz *ad libitum* rendelkezésére állt a főrekesszel érintkező, fekete dobozban elhelyezett tartóban. A rozsdamentes acélból készült rekeszrác és a víztartó között 0,7 milliampere sokkoló váltóáramot vezetünk át. Miután az állatok 20-szor megízlelték a vizet, 2 másodperces sokkoló áramot vezetünk a patkányon át. Így 20, sokkolás nélküli ivást mindig követett egy 2 másodperces tartó áramütés, összesen 3 percig. A 3 perces időtartam során az 1–1 patkány által fogadott áramütések számát feljegyeztük, és összehasonlítottuk a kontrollcsoporttal. A vizsgálati vegyületeket akkor tekintettük hatásosnak, ha a vizsgálati állatcsoportban az eltűrt áramütések száma jelentősen meghaladta a kontrollcsoportban eltűrt áramütések számát (a Mann-Whitney „U” próba alapján értékeltük a szignifikanciát); azaz a vizsgálati vegyületeket akkor tekintettük aktívnak, ha valamivel több, mint kétszeres mennyiségben tűrték az áramütéseket a kezeletlen patkányokhoz viszonyítva. Egy reprezentatív találmány szerinti vegyülettel ebben az *in vivo* kísérletben kapott eredményeinket a II. táblázatban foglaltuk össze.

II. táblázat

A konfliktushelyzet vizsgálata patkányokon

A vizsgálati vegyület	Adag mg/kg	Eredmény (az áramütések száma 3 percenként)
(4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil-metanon	25	19,1

II. táblázat folytatása

A vizsgálati vegyület	Adag mg/kg	Eredmény (az áramütések száma 3 percenként)
4,5-Dihidro-4-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	25	19,0

A szorongásoldó hatás meghatározására további vizsgálatként azt a módszert alkalmaztuk, amelynek során mértük a vizsgálati vegyületnek a gátló képességét tri-cialt benzodiazepin-származékoknak emlősök specifikus agyi receptoraihoz való kötődésére. E célra R. F. Squires és munkatársai [Nature, 266, 732 (1977)] valamint H. Mohler és munkatársai [Science, 198, 849 (1977)] módosított módszerét alkalmaztuk.

E vizsgálatainkban 150–200 g testtömegű, Wistar-törzsrű, hím albínópatkányokat alkalmaztunk. A vizsgálati vegyületeket dimetil-formamidban, ecetsavban, etanolban vagy sósavban oldottuk.

Patkányok teljes agykérgét enyhén homogenizáltuk 20-szoros térfogatú, jég hideg 0,32 M szacharózoldatban, kétszer centrifugáltuk 10 percig 1000 × g sebességgel, majd ismételt centrifugáltuk 20 percig 30 000 × g sebességgel, s így nyers P₂-szinaptoszomális frakciót kaptunk. Ezt a P₂ frakciót úgy dolgoztuk fel tovább, hogy:

(1) reszuszendáltuk az eredeti térfogat kétszeresében vett, hipotóniás 50 mM Tris. HCl-ben (pH 7,4), vagy

(2) reszuszendáltuk az eredeti térfogat felében vett hipotóniás 10 mM Tris-HCl-ben (pH 7,4) és a felhasználás időpontjáig lefagyasztottuk (–20 °C-on). A mérés időpontjában a fagyasztott P₂ készítményeket felolvasztottuk, és az eredeti homogenizáló térfogat négyszeresében szuszpendáltuk.

A kötődési vizsgálatot 300 µl P₂-frakció szuszpenzióval (megfelel 0,2–0,4 mg fehérjének), 100 µl vizsgálati hatóanyaggal és 100 µl ³H-diazepam-mal (1,5 nM végkoncentráció) vagy ³H-flunitrazepam-mal (1,0 nM végkoncentráció) végeztük, amelyeket 1,5 ml 50 mM Tris-HCl-hez (pH 7,4) adtunk. A nem specifikus kötődés kontrollját és a teljes kötődés kontrollját úgy végeztük, hogy a vizsgálati vegyület helyett 100 µl diazepam-ot (3 µM végkoncentráció), illetve 100 µl ionmentesített vizet alkalmaztunk. Az inkubálást 30 percig végeztük jég hideg vízzel, majd üvegrostszűrőn vákuumszűrővel fejeztük be. A szűrőket kétszer mostuk 5 ml jég hideg 50 mM Tris. HCl-vel (pH 7,4), és szcintillációs fiolákba helyeztük. 50–60 °C-on 30 percig tartó szárítás után 10 ml hígítószert adtunk hozzá, és a radioaktivitást szcintillációs számlálóban meghatároztuk.

A kötődés gátlását úgy számítottuk ki, hogy a teljes kötődés és a vizsgálati vegyület jelenlétében megfigyelt kötődés különbségét osztottuk a teljes kötődéssel, és az így kapott mennyiséget 100-zal szoroztuk.

Fiziológiai hatás várható olyan vizsgálati vegyülettel, amely a ³H-benzodiazepin-származék kötődését 12%-kal vagy ennél erősebben gátolja. Ez az *in vitro* hatás biológiai szempontból akkor lényeges, ha a vizsgálati vegyület statisztikai szempontból szignifikáns szorongásoldó hatást is kifejt az *in vivo* vizsgálatokban.

A fenti *in vitro* vizsgálat egyes találmány szerinti

vegyületekkel kapott eredményeit a III. táblázatban foglaltuk össze.

III. táblázat

A vegyületek gátló hatása ³H-benzodiazepin-származéknak patkány specifikus agyi receptoraihoz való kötődésére

A vegyület	Gátlás %-ban
4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	15
4,5-Dihidro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	20
4,5-Dihidro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	54
4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	90
[4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil-metanon	76
Fenil-[4,5,6,7-tetrahidro-7-(4-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-metanon	22
4,5-Dihidro-4-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	12
2,2-Dimetil-1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-propanon	28
7-(3-Fluor-fenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	39
3-Klór-4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin	63
4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin	48
7-(3,4-Diklór-fenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	12

Egyes, találmány szerinti, új 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-vegyületek emlősállatoknak nem toxikus dózisokban adagolva vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki. E vegyületek hatását P. S. Chan és D. W. Poorvin módszerével vizsgáltuk [Clin. and Exp. Hypertension 1, 817 (1979)] az alábbiak szerint:

16 hetes, hím Okamoto-törzsfű, genetikailag hipertóniás (öröklötten magas vérnyomású, nemzetközi rövidítéssel: SH) patkányokat alkalmaztunk, amelyek átlagos artériás vérnyomása $160 \pm 1,5$ Hgmm volt. Minden egyes vegyület vizsgálatára 1-3 patkányt alkalmaztunk. Az állatoknak gyomorszájban keresztül adagoltuk a vizsgálati vegyületet - amelyet 50 mg/ml koncentrációban előre felforralt, 2%-os keményítődoldatban szuszpendáltunk - 100 mg/kg dózisban vagy ennél kisebb adagban, 25 ml/kg 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal (sóterheléssel). Ezt követően 24 óra múlva azonos dózisban adagoltuk a vizsgálati vegyületet, azonban nátrium-klorid terhelés nélkül. Az első dózis után 28 órával az átlagos artériás vérnyomást Chan és Poorvin fentebb idézett módszerével mértük; szükség esetén ezt az eljárást egy második és harmadik patkányon is megismételtük.

Néhány találmány szerinti vegyülettel kapott eredményeinket a IV. táblázatban foglaltuk össze.

IV. táblázat

A vegyületek hatása genetikailag hipertóniás patkányok átlagos artériás vérnyomására

5	A vegyület	Átlagos artériás vérnyomás Hgmm-ben (állatszám)
10	4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	108 (1)
15	4,5-Dihidro-7-(2,5-diklór-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	95 (1)
15	{4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-fenil-metanon	122 (2)
20	Fenil-[4,5,6,7-tetrahidro-7-(4-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-metanon	125 (1)
20	4,5,6,7-Tetrahidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	128 (1)
22	4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	137 (1)
25	2,2-Dimetil-1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-propanon	114 (1)

A találmány szerinti 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-vegyületek melegvérű állatokon depresszió elleni (antidepresszív) hatást mutatnak, amely a „stresszel indukált immobilitás” vizsgálattal igazolható. E vizsgálat során a patkányokat 15 percig 44,5 °C-on tartott felületre zártuk. A kontrollpatkányok 5-6 perc után jellemző viselkedésváltozást mutattak: a lapon mozdulatlanul helyezkedtek el bizonyos ideig. E viselkedési forma időtartamát mértük. Kontrollpatkányokon ez a mozgáshiány átlagosan 200 másodpercig tartott. A vizsgálati vegyületeket 25 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adagoltuk. Egy vegyületet akkor tekintettünk hatásosnak, ha a mozgáshiány időtartama 100 másodpercnél kevesebb (azaz a kontrollérték 50%-ánál kevesebb) volt a patkányoknak több mint 50%-ában.

E vizsgálataink egyes találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeit az V. táblázatban foglaltuk össze.

V. táblázat

A vegyületek hatása a stresszel indukált immobilitási vizsgálatban

50	A vegyület	A választó patkányok száma a vizsgált patkányok számához viszonyítva	Átlagos időtartam mp
55	4,5-Dihidro-6-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4/5	55,0
60	7-(3-Klór-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4/5	75,4

V. táblázat folytatása

A vegyület	A választó patkányok száma a vizsgált patkányok számához viszonyítva	Átlagos időtartam mp
4,5-Dihidro-7-(3-klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	2/3	66,7
7-(4-Klór-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	3/3	4,7

Azokat a találmány szerinti 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidinvegyületeket, amelyek melegvérű állatokon szorongásoldó hatást mutatnak, naponta körülbelül 0,1 mg/kg-tól körülbelül 35,0 mg/kg-ig terjedő mennyiségben adagoljuk. A legjobb eredmények körülbelül naponta 0,5 mg/kg-tól körülbelül 20,0 mg/kg-ig terjedő dózistartományban érhetőek el; ennek értelmében olyan adagolási egységeket alkalmazunk, amelyek a hatóanyagot körülbelül 35 mg-tól körülbelül 1,4 g összes mennyiségben tartalmazzák, 70 kg-os átlagtömeg egyén és 24 órás periódus figyelembevételével.

A találmány szerinti új vegyületeket igen hasznosnak találtuk egyrészt a magas vérnyomás csökkentésére, másrészt depresszió enyhítésére; erre a célra naponta körülbelül 2,5 mg/kg-tól körülbelül 100 mg/kg-ig terjedő mennyiséget adagolunk. A legkedvezőbb eredmények elérése céljából előnyös dózistartomány dózisonként körülbelül 50 mg-tól körülbelül 750 mg-ig terjed. Ennek értelmében olyan adagolási egységeket alkalmazunk, amelyek a hatóanyagot körülbelül 200 mg-tól körülbelül 3,0 g-ig terjedő összes mennyiségben tartalmazzák, 70 kg-os átlagtömegű egyén és 24 órás periódus figyelembevételével.

Az optimális terápiás válasz elérése céljából a fentebb leírt dózistartomány szabályozható. Eljárhatunk például úgy, hogy naponta több, osztott dózist adagolunk; vagy az adag a terápiás igényeknek megfelelően csökkenthető. Gyakorlati szempontból döntő előnyt jelent, hogy ezek a hatásos vegyületek bármilyen célszerű úton – így orálisan, intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután úton – adagolhatók.

A találmány szerinti hatóanyagok adagolhatók orális úton, például közömbös hígítószerrel vagy fogyasztásra alkalmas, asszimilálható vivóanyaggal együttesen. E hatóanyagokat kemény vagy lágy zselatinkapszulákba foglalhatjuk, vagy tablettává préselhetjük, sőt a táplálékkal együtt közvetlenül az étrendbe is beiktathatjuk. Orális terápiás alkalmazás céljából a hatóanyagokat vivóanyagokkal keverhetjük, és például tablettákká, nyelv alatti tablettákká, kapszulákká, pilulákká, elixírekké, szuszpenziókká, szirupokká vagy ostyaformává alakíthatjuk. Ezeknek a készítményeknek legalább 0,1% találmány szerinti hatóanyagot kell tartalmazniuk. A készítmények százalékos hatóanyagtartalma természetesen változtatható; célszerűen az adagolási egység

tömegére vonatkoztatva körülbelül 2–60% lehet. Ezekben a terápiásan alkalmazható készítményekben a hatóanyagot olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely egy célszerű dózissal megfelel. A találmány értelmében e készítményeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy egy orális adagolási egység körülbelül 5 mg-tól körülbelül 200 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazza a találmány szerinti hatóanyagot.

A tabletták, pilulák, kapszulák és pasztillák a hatóanyagon kívül még a következő komponenseket tartalmazhatják: kötőanyagot, így tragantot vagy akácmézet, gabonakeményítőt vagy zselatint; vivóanyagot, például dikalcium-foszfátot; a tabletták szétesését elősegítő (dezintegráló) szert, például gabona-, vagy burgonyakeményítőt vagy alginsavat; tabletták-kezdőanyagot, például magnézium-sztearátot; édesítőszer, így szacharózt, laktózt vagy szacharint; valamint ízesítőszer, például borsmentaolajat, gaultériaolajat vagy cseresznyearomát. Ha az adagolási egység kapszulaalakban van, akkor a fenti típusú anyagokon kívül folyékony vivóanyagot is tartalmazhat. Más anyagokat is alkalmazhatunk bevonatként vagy az adagolási egység fizikai sajátosságainak egyéb módosítása céljából. Így például a tablettákat, pilulákat és a kapszulákat sellakkal, cukorral vagy mindkét anyaggal burkolhatjuk. A szirupok és az elixírek a hatóanyagon kívül édesítőszerként szacharózt, tartósítószerként metil- és propil-parabent, színező és ízesítőszerként cseresznye- vagy narancsaromát tartalmazhatnak. Természetesen az adagolási egység előállításánál alkalmazott összes anyagnak gyógyászati szempontból tisztának és az alkalmazott mennyiségekben lényegében nemtoxikusnak kell lennie.

A találmány szerinti hatóanyagokat készletetett felszabadulást biztosító készítményekké is átalakíthatjuk. A találmány szerinti hatóanyagok parenterálisan vagy intraperitoneális úton is adagolhatók. E célra a hatóanyagokból – a szabad bázisformából vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikból – oldatokat vagy szuszpenziókat készítünk vízben, és ehhez felületaktív szert (nedvesítőszer), például nátrium-lauril-szulfátot, vagy valamilyen emulgeáló- vagy stabilizálószer – így (hidroxipropil)-cellulózt – adunk. Előállíthatunk továbbá diszperziókat glicerinben, folyékony polietilén-glikolokban vagy ezeknek olajokkal alkotott keverékeiben is. A közönséges tárolási és felhasználási körülmények között ezekben a készítményekben tartósítószer alkalmazunk a mikroorganizmusok elszaporodásának megállítására céljából.

Injekciós célra gyógyszerformaként steril vizes oldatokat vagy diszperziókat alkalmazunk, vagy olyan steril porokat használunk, amelyekből a befecskendezhető steril oldatok vagy diszperziók helyben előállíthatók. Ezeknek a gyógyszerformáknak minden esetben sterilnek és megfelelően könnyen folyósnak kell lenniük, hogy a befecskendezés könnyű legyen; továbbá stabilisnak kell lenniük a gyártás és a tárolás körülményei között. E készítményeket a mikroorganizmusok – például baktériumok és gombák – szennyező hatásával szemben védeni, tartósítani kell. A vivóanyag lehet valamilyen oldószer vagy diszperziós közeg, például víz, etanol, valamilyen poliol (így glicerin, propilén-glikol és folyékony polietilén-glikol), vagy azok megfelelő keverékei valamint növényi olajok.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű 1–63. példákban részletesen ismertetjük a 4,5-di-

hidro- és 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-vegyületek vonatkozásában.

1. példa

7-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid előállítás

3,0 g 7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril (ezt az anyagot a 4 236 005 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt módszerrel állítottuk elő) és 150 ml tömény kénsav elegyét szobahőmérsékleten 4 órán át kevertük, s utána jeges vízbe öntöttük óvatosan, keverés közben. Az így kapott, fehér csapadékot szűrtük, és előbb vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semleges kémhatásig mostuk. A szilárd csapadékot 1 liter izopropanollal forraltuk, majd szűrtük, és az így kapott szilárd terméket vákuumban szárítottuk. Így színtelen, szilárd terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 256–258 °C.

2. példa

7-(2,5-Diklór-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid előállítás

31,0 g 2',5'-diklór-acetofenon és 25 ml N,N-dimetilformamid-dimetil-acetál elegyét 6 órán át gőzfürdőn hevítettük, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot hexánal feliszapoltuk, és szűrtük. Így narancsszínű kristályok alakjában 35,3 g 2',5'-diklór-3-(dimetil-amino)-akrilofenont kaptunk, op.: 83–85 °C.

12,2 g 3-amino-4-ciano-5-metil-pirazol 24,4 g 2',5'-diklór-3-(dimetil-amino)-akrilofenon és 250 ml jégecet oldatát gőzfürdőn 4 órán át melegítettük, majd lehűtöttük és szűrtük. Így szürkésfehér kristályok alakjában 21,28 g 7-(2,5-diklór-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk.

A fentebb kapott 21,28 g terméket tömény kénsavban oldottuk, és 5 órán át kevertük, majd a reakcióelegyet óvatosan jégre öntöttük. Az így képződött csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, és levegőn szárítottuk. Így színtelen kristályok alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 234–236 °C.

Az 1. példában leírt eljárással állítottuk elő az alábbi VI. táblázatban felsorolt pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamidokat a megfelelő pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilekből.

A pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril-vegyületeket a 4 178 449, 4 236 005 és 4 281 000 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közölt eljárásokkal állítottuk elő úgy, hogy a megfelelő 3-(dimetil-amino)-akrilofenon közbenső terméket megfelelően szubsztitált 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel reagáltattuk.

VI. táblázat

(III) általános képletű pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamidok, amelyekben R₁ jelentése

–CO–NH₂ csoport, R₄ és R₃ jelentése hidrogénatom

C) reakcióvázlat

A péld. da sor- száma	A vegyület	R ₂	R ₃	Op. °C
3.	7-Fenil-pirazolo[1,5-a]- pirimidin-3-karbonsav- amid	H	Fenil	236–238,5
4.	2-Metil-7-fenil-pirazolo-	CH ₃	Fenil	233–235

VI. táblázat folytatása

A péld. da sor- száma	A vegyület	R ₂	R ₃	Op. °C
5	-[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid			
5.	7-(3-Piridil)-pirazolo- [1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	H	3-piridil	285–286
6.	7-(4-Piridil)-pirazolo- -[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	H	4-piridil	394–396
15	7-(3-Fluor-fenil)-pirazolo- [1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	H	3-Fluor-fenil	247–249
20	8. példa Fenil-{7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon előállítás			
25	1,87 g (3-amino-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanon, 2,43 g 3-(dimetil-amino)-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-propén-1-on és 25 ml jégecet elegyét 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A kristályos maradékot diklór-metán és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlattuk, elkülönítés után a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszártottuk, és hidratált magnézium-szilikátból álló vékony rétegen átszűrtük. A szűrletet forrásba hoztuk, és hexánt adagoltunk hozzá, ekkor kristályosodás indult meg. Lehűtés után a kristályokat szűrtük, s így a cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 148–150 °C.			
30	9. példa Fenil-[7-(4-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon előállítás			
40	A 8. példában leírt általános módszer szerint (3-amino-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanont 3-(dimetil-amino)-1-(4-piridil)-2-propén-1-on-nal reagáltatva állítottuk elő, op.: 185–186 °C.			
45	10. példa 7-(3-Klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás			
50	50,0 g 3-(dimetil-amino)-3'-klór-akrilofenon, 25,0 g 3-amino-pirazol-4-karbonitril és 500 ml jégecet elegyét visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraltuk, miközben előbb tiszta oldat képződött, majd – 1 óra forralás után – csapadék képződése kezdődött. A reakcióelegyet szűrtük, és a kristályos csapadékot alaposan átdolgoztuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, ismét szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. Így színtelen kristályok alakjában 49,0 g cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 238–240 °C.			
55	11. példa 7-(3-Nitro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás			
60	24,4 g 3-(dimetil-amino)-3-nitro-akrilofenon, 13,0 g 3-amino-pirazol-4-karbonitril és 120 ml jégecet elegyét visszafolyató hűtő alatt 7 órán át forraltuk, majd szobahőmérsékleten további 16 órán át kevertük. A csapa-			

dékot szűrtük, alaposan átdolgoztuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, ismét szűrtük, és vízzel mostuk. Az így kapott szilárd terméket alaposan átkevertük acetonitrillel, majd szűrés és szárítás után jutottunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 244–246 °C.

12. példa

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-acetamid előállítás

540 mg 3-amino-pirazol-4-karbonitril, 1,23 g N-[3-(3-(dimetil-amino)-1-oxo-2-propenil)-fenil]-N-metil-acetamid és 50 ml jégecet elegyét visszafolyató hűtő alatt 8 órán át forraltuk, majd az oldószert eltávolítottuk, és a maradékot diklór-metán és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlattuk. Elkülönbítés után a szerves fázist szárítottuk, hidratált magnézium-szilikáttal álló, rövid rétegen vezettük át, és a szűrlethez forralás közben hexánt adagoltunk. Lehűtés után a kristályos terméket szűrtük, s így a cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 195–197 °C.

13. példa

N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamid előállítás

6,0 g 3-amino-pirazol-4-karbonitril, 13,0 g N-[3-(3-(dimetil-amino)-1-oxo-2-propenil)-fenil]-acetamid és 100 ml jégecet elegyét visszafolyató hűtő alatt 4 órán át forraltuk, majd szobahőmérsékleten állni hagytuk. A csapadékot szűrtük, hexánnal, majd étterrel mostuk, és megszártottuk. Az így kapott szilárd terméket acetonitril és dimetil-formamid elegyéből átkristályosítva jutottunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 252–254 °C.

14. példa

7-(3-Klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

50,0 g 3-klór-acetofenon és 75,0 ml N,N-dimetil-acetamid-dimetil-acetál elegyét 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban bepároltuk. Az olajszerű maradékot jégűtés közben hexánnal alaposan átkevertük, és az edény falának kapargatásával indítottuk meg a kristályképződést. Szűrés után vörös kristályok alakjában 60,2 g 3-(dimetil-amino)-1-(3-klór-fenil)-2-bután-1-ont kaptunk, op.: 38–40 °C.

A fenti termékből 30,0 g-ot 14,48 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel 200 ml ecetsavban keverés közben, 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Az így kapott fehér, kristályos csapadékot közömbösítés céljából alaposan átkevertük nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd szűrtük, és a csapadékot bőségesen mostuk vízzel. Szárítás után fehér, kristályos termék alakjában kaptunk a cím szerinti vegyületet, op.: 218–220 °C.

15. példa

7-(4-Klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

25,0 g 4-klór-acetofenon és 40 ml N,N-dimetil-acetamid-dimetil-acetál elegyét 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban bepároltuk. A szilárd, vörös maradékot n-hexánnal alaposan átkevertük, és szűrtük. n-Hexános mosás után 15,6 g 3-(dimetil-amino)-1-(4-klór-fenil)-2-bután-1-ont kaptunk vörös kristályok alakjában, op.: 103–105 °C.

E termékből 15,6 g-ot 150 ml jégecetben 7,53 g

3-amino-pirazol-4-karbonitrillel keverés közben 15 percig visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Előbb oldat képződött, majd csapadék vált ki, amelyet a forralás befejezése után szűrtünk. Az így kapott, enyhén barnás színű, szilárd terméket 7–8 pH-értékig kevergettük telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét szűrtük, és szárítottuk. Így 17,2 g nyers, cím szerinti vegyülethez jutottunk. Ebből 1 g-ot alaposan átdolgoztunk vízzel, és 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd szűrtük, és szárítottuk. Így barna, kristályos terméként kaptunk a cím szerinti vegyületet, op.: 285–287 °C.

16. példa

5-Metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

20,0 g 3-(trifluor-metil)-acetofenon és 20 ml N,N-dimetil-acetamid-dimetil-acetál elegyét 3 órán át keverés közben visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban bepároltuk. Az így kapott vörös, szilárd terméket n-hexánnal alaposan átkeverve szűrtük, a csapadékot n-hexánnal mostuk, és szárítottuk. Így 18,0 g 3-(dimetil-amino)-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-bután-1-ont kaptunk vörös kristályok alakjában, op.: 71–73 °C.

18,0 g így kapott terméket 150 ml jégecetben 7,56 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel keverés közben, 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, és utána vákuumban szárazra pároltuk. Az így kapott sárgásfehér, kristályos terméket átdolgoztuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, szűrtük, a kristályos terméket vízzel mostuk, és szárítottuk. Az így kapott szilárd anyagot 800 ml forró etanolban oldottuk, és jégűtés közben dörzsölgetéssel megindítottuk a kristályosodást. A kristályokat szűrőre gyűjtve és szárítva krémszínű, kristályos terméként kaptunk a cím szerinti vegyületet, op.: 153–155 °C.

17. példa

7-(3-Klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

75,0 g m-klór-propiofenon és 200 ml N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál elegyét keverés közben, 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban bepároltuk. A fekete, olajszerű maradékot üveg-gömbös csőben 67 Pa nyomáson frakcionáltuk, és a 110 °C-on forró párlatot eltávolítottuk. A deszilláció maradékaként fekete, olajszerű termék alakjában 35,0 g 3-(dimetil-amino)-3'-klór-2-metil-akrilofenont kaptunk.

25,0 g így kapott terméket 250 ml jégecetben 11,88 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel keverés közben, visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraltuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. Az így kapott sötétbarna, szilárd maradékot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal átdolgoztuk, szűrtük, a csapadékot metanolal alaposan átkevertük, és ismét szűrtük. Így fehér, kristályos terméként kaptunk a cím szerinti vegyületet, op.: 206–208 °C.

18. példa

7-(4-Klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

50,0 g p-klór-propiofenon 200 ml N,N-dimetil-formamid-dimetilacetállal keverés közben, 28 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban

bepároltuk. Az olaszertí maradékot gömbös csőben desztilláltuk, és az olajszerű desztillációs maradékot hexánnal alaposan átdolgoztuk. A kristályos terméket szűrtük, s így sárga kristályos alakban 21,5 g 3-(dimetil-amino)-4'-klór-2-metil-akrilofenont kaptunk, op.: 45–47 °C.

21,5 g így előállított terméket 250 ml jégecetben 10,368 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrilrel keverés közben 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltunk, majd vákuumban szárazra pároltuk. Az így kapott barna, kristályos maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal alaposan átkevertük, mindaddig, amíg a pH-érték 7–8-ra beállt. Ekkor a csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk. Így enyhén barnás kristályos terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 154–157 °C.

19. példa

4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

6,0 g 7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril (amelyet a 4 236 005 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás 3. példája szerint állítottunk elő) és 100 ml jégecet oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 3,0 g nátrium-[ciano-trihidro-borát]-ot adagoltunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertük. A csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, diklór-metánban oldottuk, ezt az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesre mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, és szűrtük. A szűrletet vákuumban bepárolva fehér, szilárd termék alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet, amely izopropanolból átkristályosítva 175–177 °C-on olvad.

A 19. példában leírt általános módszert követve, a megfelelő pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékot nátrium-[ciano-trihidrid-borát]-tal redukálva állítottuk elő a VII. táblázatban felsorolt, 20–38. példák szerinti dihidroszármazékokat.

VII. táblázat

A példa sor-	A pirazolo[1,5-a]pirimidin-származék	A dihidroszármazék	Op. °C
20.	7-Fenil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-fenil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	169–172
21.	7-Fenil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	4,5-Dihidro-fenil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	109–111
22.	7-[3-(Trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsav-etil-észter	108–110
23.	7-(3-Fluor-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-(3-fluor-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	196–198
24.	7-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsavamid	4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	157–160
25.	7-(2,5-Diklór-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsavamid	4,5-Dihidro-7-(2,5-diklór-fenil)-2-metil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsavamid	93–96
26.	7-Fenil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsav-amid	4,5-Dihidro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-amid	149–152
27.	2-Metil-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	4,5-Dihidro-2-metil-7-fenil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-karbonsavamid	275–277
28.	7-(3-Piridil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	4,5-Dihidro-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	182–184
29.	Fenil-(7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon	Fenil-(4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon	115–117
30.	7-(3-Klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-(3-klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	183–186
31.	7-(3-Nitro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-(3-nitro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	230–233
32.	N-[3-(3-Ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-acetamid	N-[3-(3-Ciano-4,5-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-acetamid	68–71

VII. táblázat folytatása

A példa sor-	A pirazolo[1,5-a]pirimidin-származék-	A dihidroszármazék	Op. °C
33.	N-[3-(3-Ciano-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamid	N-[3-(3-Ciano-4,5-dihidro-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamid	224–227
34.	7-(3-Klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-(3-klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	206–208
35.	7-(4-Klór-fenil)-6-metil-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-7-(4-klór-fenil)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	203–205
36.	5-Metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-5-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	160–163
37.	6-Metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	4,5-Dihidro-6-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril	178–182
38.	7-(3-Fluor-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	4,5-Dihidro-7-(3-fluor-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid	122–125

Az előző példákban leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő például az alábbi vegyületeket:

- 4,5-Dihidro-2-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-2-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid;
 4,5-Dihidro-7-[2-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-2-etil-6-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-2-etil-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-2-etil-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter;
 4,5-Dihidro-2-etil-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter;
 4,5-Dihidro-2,6-dimetil-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril;
 4,5-Dihidro-2-etil-3-klór-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin;
 4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin;
 4,5-Dihidro-3-klór-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin; és
 4,5-Dihidro-3-klór-7-(3-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin.

39. példa

4,5-Dihidro-4-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

1,5 g (19. példa szerint előállított) 4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril, 220 mg 60%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió és 50 ml dimetil-formamid elegyét szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, 3,5 órán át kever-

tük, utána 1 ml metil-jodidot adtunk hozzá, és nitrogén atmoszférában 16 órán át továbbkevertük. Ekkor az elegyet vákuumban bepároltuk, és az olajszerű maradékot n-hexánnal átdolgozva kristályos terméket kaptunk, amelyet etil-acetát és n-hexán 1 : 4 arányú elegyéből átkristályosítottuk. Így sárga kristályok alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 120–122 °C.

40. példa

35 4,5,6,7-Tetrahidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid előállítása

3,44 g (24. példa szerint előállított) 4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid és 40 ml trifluor-ecetsav elegyét keverés közben, nitrogén atmoszférában, olajfürdőben 60 °C-ra melegítettük, 5,0 ml trietil-szilánt adtunk hozzá, és 60 °C-on 24 óráig kevertük. Lehűtés után a reakcióelegyet óvatosan 25%-os vizes káliúmgoldat és tört jég elegyére öntöttük, és a csapadékot kloroformmal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és szűrtük. A szűrletet vákuumban bepároltuk, és a kristályos maradékot toluol és hexán elegyéből átkristályosítva kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 182–184 °C.

41. példa

4,5,6,7-Tetrahidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

1,0 g 4,5,6,7-tetrahidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid, 0,44 g kálium-karbonát és 10 ml etil-(klór-formiát) 30 ml dio-xánnal készült elegyét visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraltuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot diklór-metánnal extraháltuk, a kivonatokat egyesítettük, szűrtük, és bepároltuk. Az így kapott 0,6 g olajszerű terméket éter és hexán keverékével alaposan átkeverve 250 mg fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet preparatív vastagréteg-kromatográfias módszerrel tisztítottunk. A kifejlítéshez kloroform és etanol 10 : 1 arányú elegyét alkalmaztuk. A 0,64 R_f értékű terméket

összegyűjtve és a elkülönítve fehér, szilárd terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 183–185 °C.

42. példa

Fenil-[4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-piridil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-metanon előállítás

20,0 g fenil-[7-(4-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-metanon (előállítását lásd a 9. példában) és 100 ml jégcet szuszpenziójához nitrogén atmoszférában, keverés közben 8,5 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk, és az adagolás közben további 50 ml jégcetet is beadagoltunk. 3 óra elmúltával az oldatot vákuumban szárazra pároltuk, a maradékot diklór-metánban oldottuk, és addig kezeltük telített, vizes, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, amíg a vizes fázis bázisossá vált. Elkülönítés után a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, és bepároltuk. Az így kapott, gumiszzerű terméket izopropanolból átkristályosítva halványsárga szilárd terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 186–189 °C.

43. példa

7-(3-Fluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

5,0 g (23. példa szerint előállított) 7-(3-fluor-fenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril és 50 ml trifluor-ecetsav oldatát nitrogén atmoszférában keverés közben 60 °C-ra melegítettük, és 7,2 ml trietil-szilánt adtunk hozzá, majd 4 órán át folytattuk a melegítést, és után az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ekkor a reakcióelegyet óvatosan egy jéggel hűtött, 150 ml vizet és 40 g kálium-hidroxidot tartalmazó hengerpohárba öntöttük, és a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mostuk, és szárítottuk. Az így kapott terméket diklór-metánban oldottuk, és hidratált magnézium-szilikáton átszűrjük. A szűrlet bepárlása után kapott szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítva kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 146–148 °C.

44. példa

7-(3-klór-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

8,0 g (30. példa szerint előállított) 4,5-dihidro-7-(3-klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril és 65 ml trifluor-ecetsav oldatát nitrogén atmoszférában 55 °C-ra melegítettük, és keverés közben 7,3 ml trietil-szilánt adtunk hozzá. Ezután 60 °C-on 7,5 órán át kevertük, majd lehűlés után óvatosan, jég-hűtés közben 100 ml 25%-os vizes káliúmgoldatba öntöttük. A csapadékot szűrjük, kloroformban oldottuk, és az oldatot telített nátrium-klorid-oldattal való mosás után vízmentes nátrium-szulfáton megszártottuk. A szárítószer kiszűrése után kapott oldatot vákuumban bepárolva 6,8 g fehér, kristályos anyagot kaptunk, amelyet éterrel alaposan átdolgoztunk, az éteres oldatból kivált kristályokat éterrel mosva 2,8 g fehér, kristályos terméket kaptunk, amelyet folyadékkromatográfiásan szilikagél-oszlopon kromatografáltunk. Az eluáláshoz 5% etil-acetátot tartalmazó kloroformot alkalmaztunk. A kivált terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtöttük, és vákuumban bepárolva kristályos terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 148–150 °C.

45. példa

7-(3-Klór-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

A 14. példa szerint előállított 7-(3-klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril egy mintáját mérés nélkül, keverés közben 1 liter tetrahidro-furán és 1 liter metanol elegyében elkevertük, és nitrogén atmoszférában, keverés közben 20,0 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertük, majd 3 napig állni hagytuk. A két részre különült keverékből a felső réteget elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, majd szűrjük. A szűrlet bepárolása után kapott olajszerű, sárga terméket 250 ml kloroformban oldottuk, hidratált magnézium-szilikáton szűrjük és bepároltuk. A sárga, olajszerű maradékot éterrel alaposan átkeverve dörzsölgetés után kristályosodás indult meg. A kristályokat szűrjük, s így fehér, kristályos terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 192–195 °C.

46. példa

7-(4-Klór-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

17,2 g, 15. példa szerint előállított 7-(4-klór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril, 1 liter tetrahidrofurán és 1 liter metanol elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában 10,0 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk, utána a reakcióelegyet 6 órán át 55 °C-on melegítettük, majd vákuumban bepároltuk. A gumiszzerű szilárd maradékot éterrel alaposan átdolgoztuk, szűrjük, és 800 ml metanolból átkristályosítottuk. Így fehér, kristályos terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 215–217 °C.

47. példa

4,5,6,7-Tetrahidro-5-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

14,0 g (16. példa szerint előállított) 5-metil-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril és 250 ml jégcet elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában 29,5 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk, utána vízfürdőn 16 órán át 55–60 °C-on melegítettük, majd vákuumban bepároltuk. A szilárd maradékot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal átkevergetve 7–8-as pH-érték eléréséig közömbösítettük, majd a kristályos csapadékot szűrjük, és forró vízfürdőben melegítve 200 ml absz. etanolban oldottuk. Az oldatot vákuumban bepárolva 10,1 g fehér, kristályos nyerstermékot kaptunk, amelyet folyadékkromatográfiásan tisztítottunk. (Waters Prep. 500A.) Ehhez szilikagél-oszlopot és az eluáláshoz etil-acetát és hexán 35 : 65 arányú elegyét alkalmaztuk. A frakciókat két csúcs szerint gyűjtöttük össze; a második csúcsnak megfelelő frakciót vákuumban bepároltuk, s így fehér, kristályos terméként jutottunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 192–194 °C.

48. példa

4,5,6,7-Tetrahidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

1,5 rész 4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril, 50 rész etil-acetát, 10 rész ecetsav és 0,2 rész 55-ös csontszénes palládium-katalizátor keverékét Parr-féle hidrogénezőben 210 kPa nyomáson, 4,5 órán át ráztattuk, utána szűrjük, az anya-

lúgot bepároltuk és a sárgás, olajszerű maradékot éterrel alaposan átkeverve megkristályosítottuk. Az így kapott kristályos terméket etil-acetátból hexán hozzáadásával átkristályosítottuk. Így 181–183 °C olvadásponttal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

49. példa

4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid előállítás

4,0 g pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril és 200 ml metanol keverékéhez nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten egyszerre 3 pelletnyi nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adtunk, utána a reakcióelegyet több órán át kevertük, majd szobahőmérsékleten állni hagytuk. Szűrés után 1,75 g 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk, op.: 206–207 °C.

E termékből 1,75 g-ot tömény kénsavban oldottunk, és 16 órán át kevertük, majd óvatosan jégre öntöttük, és ammónium-hidroxiddal enyhén meglúgosítottuk. A csapadékot szűrtük, s így szintelen kristályok alakjában jutottunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 247–248 °C.

50. példa

2-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

7,32 g 5-amino-3-metil-pirazolo-4-karbonitril és 10,0 g malonaldehid-bisz(dimetil-acetál) 50 ml jégecettel készült oldatát 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk keverés közben, majd lehűtöttük, és vákuumban bepároltuk. A maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlattuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, és hidratált magnézium-szilikáton vezetjük át. A szűrletet bepárolva 7,65 g 2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk, op.: 179–181 °C.

E termékből 5,0 g-ot 250 ml metanolban elkevertünk, az elegyhez nitrogénatmoszférában, keverés közben nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk, az elegyet szobahőmérsékleten több órán át kevertük, majd bepároltuk. A maradékot diklór-metán és n-hexán elegyből átkristályosítva szintelen, kristályos terméként kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 170–172 °C.

51. példa

2-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsavamid előállítás

1,0 g 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril és 5,0 ml tömény kénsav elegyét 6 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd jégre öntöttük, tömény ammónium-hidroxid-oldattal lúgosítottuk, és szűrtük. Így szintelen, szilárd termék alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet, op.: 234–236 °C.

52. példa

2-Metil-5,7-dipropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

4,88 g 5-amino-3-metil-pirazolo-4-karbonitril, 6,25 g 4,6-nonán-dion és 50 ml jégecet elegyét keverés közben 10 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, s utána az 50. példában leírt módon feldolgoztuk. Így 7,80 g 2-metil-5,7-dipropil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk, op.: 73–74 °C.

2,0 g előbbieken előállított karbonitril és 80 ml metanol elegyéhez nitrogénatmoszférában, keverés

közben 0,33 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk. Egy óra eltelte után az oldószert lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlattuk, majd a fentiekben leírt módon tisztítottuk. Így a cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 98–99 °C.

53. példa

4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észter előállítás

10,88 g 5-amino-4-pirazol-karbonsav-etil-észter, 11,51 g malonaldehid-bisz(dimetil-acetál) és 100 ml jégecet elegyét keverés közben 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az 50. példában leírt módon feldolgoztuk. Így 7,8 g pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észtert kaptunk.

5,0 g előbbieken előállított észter, 200 ml etanol és 100 ml metanol elegyéhez nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten körülbelül 1,0 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk, utána 16 órán át kevertük, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát között megoszlattuk, és elkülönítés után a szerves fázist rövid, hidratált magnézium-szilikátból álló oszlopon bocsátottuk át. Az eluátumhoz n-hexánt adva kristályos terméket kaptunk, amelyet diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítva jutottunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 158–159 °C.

54. példa

Fenil-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon előállítás

1,87 g (3-amino-1H-pirazol-4-il)-fenil-metanon (amelyet az 1984. május 24-én benyújtott, 612,811 alapszámú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírt módon állítottunk elő), 1,64 g malonaldehid-bisz(dimetil-acetál) és 25 ml jégecet elegyét visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraltuk, utána az oldószert lepároltuk, és a maradékot az 50. példában leírt módon feldolgoztuk. Így 1,70 g fenil-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanont kaptunk, op.: 174–175 °C.

3,07 g előbbieken előállított keton, 60 ml dimetil-formamid és 600 mg 10%-os csontszén palládiumkatalizátor keverékét 105 kPa kezdő hidrogénnyomással hidrogénezttük a hidrogénfelvétel megszűntéig. A katalizátort szűréssel eltávolítottuk, és a maradékot szárazra pároltuk. Az így kapott nyersterméket diklór-metán és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlattuk, majd elkülönítés után a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszártottuk, és rövid, hidratált magnézium-szilikátból álló oszlopon vezetjük át. Az eluátumot felforraltuk és n-hexánt adagoltunk hozzá addig, amíg a kívánt termék kristályosodása megindult. Ekkor az oldatot lehűtöttük, a szilárd terméket szűrtük, s így a cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 173–174 °C.

55. példa

(2-Furil)-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanon előállítás

7,08 g (3-amino-1H-pirazol-4-il)-(2-furil)-metanon (amelyet az 1984. május 24-én benyújtott, 612,811 alapszámú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírt módon állítottunk elő), 8,20 g malonaldehid-bisz(dimetil-acetál) és 100 ml jégecet elegyét visszafo-

lyató hűtő alatt 8 órán át forraltuk, majd bepároltuk, és a szilárd maradékot az 50. példában leírt módon feldolgoztuk. Így 4,92 g (2-furil)-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanont kaptunk, op.: 222–224 °C.

1,0 g előbbieken előállított keton, 100 ml dimetil-formamid és 500 mg 10%-os csontszenes palládium-katalizátor keverékét az 54. példában leírt módon hidrogénezük, és a terméket elkülönítettük. Így a cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 138–139 °C.

56. példa

2,2-Dimetil-1-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-propanon előállítása

25,0 g pivaloil-acetonitril és 50 ml N,N-dimetil-formamid-(dimetil-acetál) elegyét szobahőmérsékleten, keverés közben argonatmoszférában 8 órán át kevertük, majd bepároltuk, és a maradékhoz keverés közben n-hexánt adtunk. A csapadékot szűrtük, s így 34,6 g 4,4-dimetil-2-((dimetil-amino)-metilén)-3-oxo-valeronitril kaptunk.

18,0 g előbbieken előállított nitril, 15,0 g aminoguanidin-nitrát, 250 ml etanol és 11,0 ml 10 n nátrium-lúgoidat elegyét visszafolyató hűtő alatt 8 órán át forraltuk, majd bepároltuk, és a maradékhoz vizet adtunk. Az így kapott olajszerű termék dörzsölésre megkristályosodott, ezt a csapadékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és diklór-metán között megoszlattuk, majd az 50. példában leírt módon feldolgoztuk. Így 9,68 g terméket kaptunk. Ebből 1,33 g-t diklór-metán és hexán elegyéből átkristályosítva 1,02 g 1-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2,2-dimetil-1-propanont kaptunk, op.: 159–160 °C.

3,34 g előbbieken előállított termék, 2,50 g malonaldehid-bisz(dimetil-acetál) és 100 ml jégcet elegyét 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, és lehűlés után vákuumban bepároltuk. A maradékot megoszlatuk és feldolgoztuk a fentiekben leírt módon, és így 3,19 g 2,2-dimetil-1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-propanont kaptunk, op.: 130–131 °C.

Ez utóbbi termékből 2,0 g-ot 40 ml dimetil-formamidban 400 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében az 54. példában leírt módon hidrogénezük, és a terméket elkülönítettük. Így a cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 169–170 °C.

57. példa

4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav előállítása

3,37 g 4,5-dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonsav-etil-észtert (amelyet a 22. példa szerint állítottunk elő) adtunk 1,4 g kálium-hidroxid 100 ml etanollal készült oldatához, az elegyét 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, és vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot vízben oldottuk, tömény sósavoldattal 7,0 pH-értékig közömbösítettük, a fehér csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, és vákuumban szárítottuk. Így fehér, szilárd terméként kaptunk a cím szerinti vegyületet, op.: 175–177 °C.

58. példa

4,5-Dihidro-7-(2,5-diklór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítása

98,3 g 2',5'-diklór-3-(dimetil-amino)-akrilofenon, 43,5 g 3-amino-pirazol-4-karbonitril és 1 liter jégcet

elegyét visszafolyató hűtő alatt 6,75 órán át forraltuk, majd lehűtöttük, és vízzel hígítottuk. Az így kapott csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, és vákuumban szárítottuk. Így halványsárga kristályok alakjában 107,6 g 7-(2,5-diklór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril kaptunk, op.: 202–204 °C.

Az így készült nitrilből 59,7 g-ot 600 ml jégcetben oldottunk, és nitrogén atmoszférában 25,9 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-nak körülbelül a felét adagoltuk hozzá, ezután az elegyét forró vízfürdőn folyamatos keverés közben oldódásig melegítettük, majd a melegítést megszüntettük, nitrogén atmoszférában hozzáadtuk a fémhidrid második felét, s utána a reakcióelegyet további 2,5 órán át kevertük. A sárga csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mosva semlegesítettük, majd vákuumban megszártottuk. Így halványsárga, szilárd terméként 41,1 g cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 222–223 °C.

59. példa

4,5-Dihidro-7-(4-klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítása

87,0 g 3-(dimetil-amino)-4'-klór-akrilofenon, 44,9 g 3-amino-pirazol-4-karbonitril és 500 ml jégcet elegyét visszafolyató hűtő alatt 5,5 órán át forraltuk, utána a csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, és szárítottuk. Így 87,7 g szilárd terméket kaptunk. A szűrletet vízzel hígítva további 13,6 g szilárd terméket kaptunk. E két terméket egyesítettük (101,3g), és 1 liter absz. etanollal forraltuk. Az elegyét forrón szűrve 79,7 g 7-(4-klór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril kaptunk, op.: 244–245 °C.

Az így készült nitrilből 46,8 g-ot 1,2 liter jégcetben, nitrogénatmoszférában forró vízfürdőn melegítettünk, és keverés és folyamatos melegítés közben 30,0 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk hozzá, majd a keverést és melegítést a szilárd anyag teljes oldódásáig folytattuk. Ekkor a melegítést megszüntettük, és a keverést folytattuk. Az így kapott szilárd terméket szűrtük, előbb vízzel, majd vizes ammóniaoldattal és ismét vízzel mostuk, és vákuumban megszártottuk. Így fehér, szilárd terméként 29,1 g cím szerinti vegyülethez jutottunk op.: 208–209 °C.

60. példa

4,5-Dihidro-3-klór-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin előállítása

13,3 g 3-klór-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin és 150 ml jégcet elegyéhez keverés közben, nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 7,02 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk, utána az elegyét 24 órán át kevertük, majd vákuumban bepároltuk. Az olajszerű maradékot diklór-metánban oldottuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, elkülönítés után a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk, és a szárítószert kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltuk. Az olajszerű maradékot hexánnal alaposan átkeverve sárga, kristályos terméként 6,7 g cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 89–92 °C.

61. példa

4,5-Dihidro-7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin előállítása

25,0 g 7-[3-(trifluor-metil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]piri-

midin és 250 ml jégceget elegyéhez keverés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 14,92 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk, majd 24 órán át kevertük, és utána vákuumban bepároltuk. Az olajszerű maradékot kloroformban oldottuk, és t-
5 elített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. El-
különítés után a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és a szárítószerszűrése után kapott oldatot vákuumban bepároltuk. A félszilárd maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáltuk, az eluáláshoz
10 25% etil-acetátot és 75% hexánt tartalmazó keveréket alkalmaztunk. A kívánt termékeket tartalmazó frakciókat összegyűjtve és bepárolva narancsszínű kristályok alakjában 6,2 g cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 61–64 °C.

62. példa

7-(2,5-Diklór-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítás

50,0 g 2',5'-diklór-acetofenon és 50 ml N,N-dimetil-acetamid-(dimetil-acetál) elegyét 12,5 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd lehűtés után vákuumban bepároltuk. Az olajszerű maradék dörzsölgetésre sötétvörös
25 terméké szilárdult, amelyet szűrtünk, és hexán-éter-eleggyel mostunk. Így vörös, szilárd terméként 1-(2,5-diklór-fenil)-3-(dimetil-amino)-2-butén-1-on-t kaptunk 58,8 g hozammal.

58,8 g előbbieken előállított ketont 24,5 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel 400 ml jégcegetben körülbelül 5
30 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük, és vízzel hígítottuk. A csapadékot szűrtük, vízzel többször átmostuk, és megszáritottuk. Így halványsárga, szilárd terméként 68,5 g 7-(2,5-diklór-fenil)-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk, op.: 229–230 °C.

Az így kapott nitrilből 68,5 g-ot 1 liter jégcegetben keverés közben forró vízfürdőn melegítettünk, és nitrogénatmoszférában 28,4 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk hozzá. A melegítést és keverést körülbelül 6 órán át folytattunk, majd ismét 21,6 g nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk hozzá, és a keverést és melegítést további 5,5 órán át folytatuk. A reakcióelegyet forrón szűrve 23,1 g oldatlan anyagot („A” termék) kaptunk. A szűrletet jégben hűtve kristályos anyagot kaptunk, amelyet szűrtünk, és vízzel mostuk. Így 21,9 g „B” terméket kaptunk. A „B” termék anyalúját vízzel hígítva további csapadékot kaptunk, amelyet állás után szűrtünk, s így 19,07 g „C” termékhez jutottunk.

10,0 g „A” termék, 10,0 g „B” termék, 10,0 g „C” termék, 150 ml metanol és 500 ml tetrahidrofurán keverékéhez nitrogén atmoszférában, keverés közben 12,44 g nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adagoltunk, utána az elegyet 7 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd forrón szűrtük. A szűrletet szobahőmérsékletre hűtöttük és vizet adtunk hozzá. Az olajos formában elkülönülő terméket kloroformmal extraháltuk, a szerves réteget elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottuk és szűrtük. A szűrletet vákuumban bepárolva szürkésfehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet éter és hexán keverékével alaposan átdolgozva fehér, szilárd terméként 19,4 g cím szerinti vegyülethez jutottunk, op.: 184–185 °C.

63. példa

4,5-Dihidro-7-(3,4-diklór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril előállítása

50,0 g 3',4'-diklór-acetofenon és 75 ml N,N-dimetil-formamid-(dimetil-acetál) elegyét visszafolyatós hűtő
5 alatt 6 órán át forraltuk, majd 16 órán át hűlni hagytuk, a kristályos csapadékot szűrtük, hexánnal mostuk és szárítottuk. A csapadék anyalújához hexánt adva némi további terméket nyertünk, amelyet szintén szűrtünk.
10 A csapadékot egyesítettük, hexánnal mostuk, és vákuumban megszáritottuk. Így 55,0 g 3',4'-diklór-3-(dimetil-amino)-akriflofenont kaptunk világossárga kristályok alakjában.

Az így kapott termékből 55,0 g-ot 24,3 g 3-amino-pirazol-4-karbonitrillel 500 ml jégcegetben 5 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át állni hagyjuk. A kivált szilárd terméket szűrtük, előbb vízzel, utána vizes ammóniaoldattal, majd ismét vízzel mostuk, és vákuumban megszáritottuk. Így sárga, kristályos terméként 62,5 g 7-(3,4-diklór-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitrilt kaptunk.

25 25,0 g így előállított termék és 1 liter ecetsav elegyéhez fölös mennyiségű nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-ot adagoltunk, utána az elegyet 2 napon át nitrogén atmoszférában, forró vízfürdőn kevertük, az oldatból kivált csapadékot etanolból átkristályosítottuk, s így halványsárga, szilárd terméként 12,0 g cím szerinti vegyületet kaptunk, op.: 254–256 °C.

30 A találmány szerint előállított 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-származékok alkalmas közbenső termékek olyan 4,5-dihidro- és 4,5,6,7-tetrahidro-7-(szubsztituált fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karbonitril-származékok előállítására, amelyek (3) általános képletében R₁, R₄, R₅ és R₇ jelentése ugyanaz, mint az (Ia) és (Ib) általános képletekben, s R₆ (c) képletű csoport.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására – ahol
- 45 a szaggatott vonal adott esetben jelen lévő kettőskötést jelent, az (Ia) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között kettőskötés van, viszont az (Ib) általános képletű vegyületekben a 6-os és 7-es helyzetű szénatomok között nincsen kettőskötés;
- 50 R₁ jelentése hidrogén-, bróm- vagy klóratom, karbamoil-, karboxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-csoportot tartalmazó karbalkoxi-, ciano-, –CO₂Na csoport, furán-2-karbonil-, tercier-butil-karbonil- vagy (a) általános képletű csoport, amelyben
- 55 X jelentése hidrogénatom,
- R₂, R₄ és R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,
- R₃ jelentése hidrogénatom 1–3 szénatomos alkilcsoport, vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R₇ és R₈ azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, vagy egyikük hidrogénatom, másikuk nitro-, trifluor-metil-, acetyl-amino- vagy N-(1–3 szénatomos alkil)-acetyl-amino-csoport,
- 65

R₃ jelentése továbbá 2-piridil-, 3-piridil- vagy 4-piridil-csoport is lehet, és

R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott – alkalmas redukálószerrel, így valamilyen alkálifém-borohidriddel, például lítium-[tetrahidrido-borát]-tal, nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal vagy nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal redukálunk; vagy valamilyen katalizátor, például palládium, platina, aktivált nikkel vagy aktivált kobalt jelenlétében hidrogénnel redukálunk,

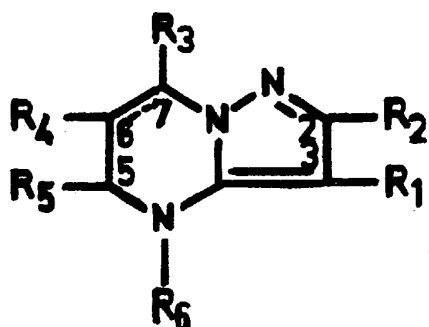
- i) majd kívánt esetben egy kapott (Ia) általános képletű 4,5-dihidro-vegyületet valamilyen trialkil-szilánnal, például trietil-szilánnal protondonor, például trifluor-ecetsav jelenlétében vagy katalitikus hidrogénezéssel tetrahidrová redukálunk, tovább, vagy
- ii) kívánt esetben az R₁ helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületeket savas közegben karbamoilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk és/vagy
- iii) kívánt esetben az R₁ helyén karbamoilcsoportot tartalmazó vegyületeket cianocsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk, vagy
- iv) kívánt esetben az R₁ helyén 2-4 szénatomos karboxi-csoportot tartalmazó vegyületeket karboxi-csoportot tartalmazó vegyületté hidrolizáljuk, és/vagy
- v) kívánt esetben az R₆ helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket alkilezve R₆ helyén 1-3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk, és/vagy
- vi) kívánt esetben a kapott vegyületeket gyógyászati-lag megfelelő savval kezelve savaddíciós sóvá alakítjuk és/vagy
- vii) a kapott savaddíciós sókat bázissal kezelve a vegyületeket sóikból felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet ecetsav jelenlétében, nitrogénatmoszférában, jéghűtés közben körülbelül egy órán át, majd szobahőmérsékleten 1-12 órán át nátrium-[ciano-trihidrido-borát]-tal reagáltatunk, az így kapott csapadékot vízzel mossuk, közömbös oldószerben, például diklór-metánban vagy acetonitrilben oldjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal közömbösítjük és az így kapott (Ia) általános képletű dihidroszármazékot – amelyben R₆ jelentése hidrogénatom – a szerves fázisból elkülönítjük,

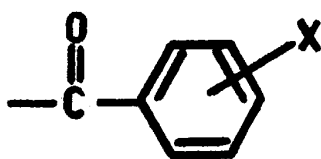
5 majd kívánt esetben a kapott (Ia) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsavban 60 °C hőmérsékleten 1-24 órán át trietil-szilánnal reagáltatva tovább redukáljuk, az így kapott tetrahidroszármazékot vizes kálium-hidroxiid-oldattal 9,0 pH-értéken kicsapjuk, és az (Ib) általános képletű vegyületet – amelyben R₆ jelentése hidrogénatom elkülönítjük,

15 majd – kívánt esetben olyan (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R₆ jelentése alkilcsoport – a kapott (Ia) vagy (Ib) általános képletű származékot valamilyen oldószerben, például dimetil-formamidban oldjuk, és valamilyen alkilezőszerrel, például metil-jodiddal vagy dimetil-szulfáttal nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatjuk.

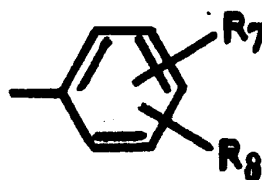
25 3. Eljárás szorongásoldó (anxiolitikus), vérnyomáscsökkentő és depresszió elleni gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen, az 1. igénypont vagy 2. igénypont szerint előállított (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületet – ahol a képletekben R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját a 30 gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és vivőanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.



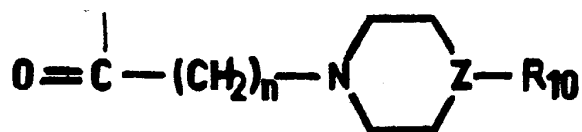
(1a) vagy (1b)



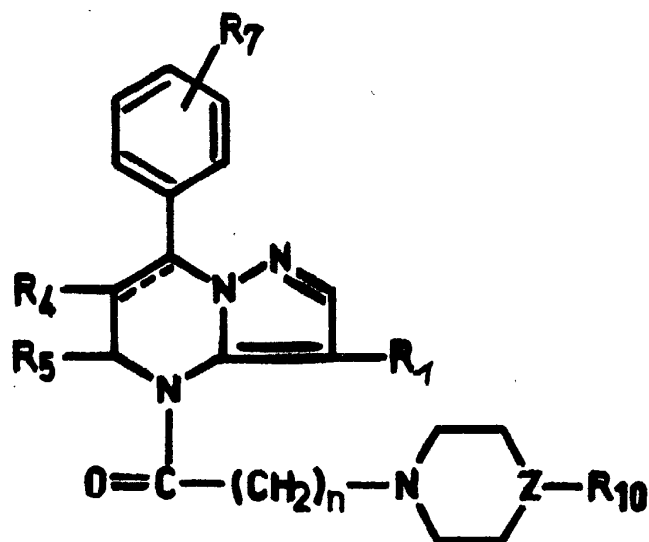
(a)



(b)



(c)



(3)

C reakcióvázlat

