

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 940696 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **940696**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D241/26
C07D401/12
C07D403/12
C07D405/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.07.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.02.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.02.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **31.07.1992 PCT/EP1992/001738**
Internationell ansökan - International
application

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

16.08.1991 DE 4127026 13.09.1991 DE 4130461

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim KG, Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Köppe, Herbert, BRD, SAKSA, (DE)
2 •Speck, Georg, Germany, SAKSA, (DE)
3 •Stockhaus, Klaus, BRD, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

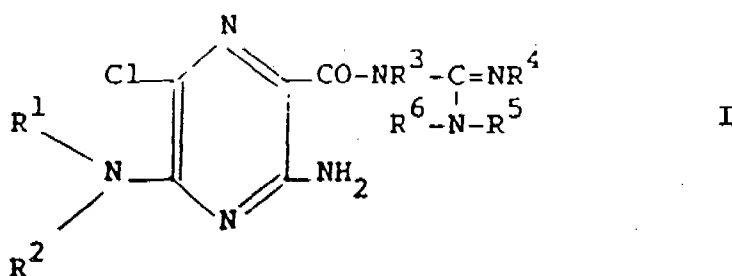
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Uudet pyratsiinijohdannaiset, niiden valmistus ja käyttö
Nya pyrazinderivat, deras framställning och användning**

Uudet pyratsiini johdannaiset, niiden valmistus ja käyttö. - Nya pyrazinderivat, deras framställning och användning.

Keksintö koskee uusia moninkertaisesti substituoituja pyratsiini johdannaisia, niiden valmistusta tavanomaisin menetelmin ja niiden käyttöä valmistettaessa lääkeaineita tai lääkkeitä.

Uudet yhdisteet ovat kaavan I mukaisia



ja voivat olla emäksinä, tai happona suolojen kanssa.

Kaavassa I - toisistaan riippumatta -

R¹ on C₁₋₈-alkyyyliryhmä.

R² on 1-morfolinyyliryhmä,

haaroittunut tai haaroittumaton C₁₋₈-alkyyliketju, joka voi olla substituoitu:

- a) substituoitulla tai substituoimattomalla N,O,S-heterosyklillä,
- b) fenyyli ryhmällä, jossa on mahdollisesti yksi tai useita C₁₋₄-alkoksiryhmäsubstituentteja, jotka puolestaan voi olla funktionalisoitu hydroksyyli- tai kaavan II mukaisella alkyliaminoryhmällä



jossa R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä;

- c) kaavan III mukaisella aminokarbonyyli-ryhmällä



jossa R^7 ja R^8 ovat edellä määritellyt;

- d) toisistaan riippumatta yhdellä tai usealla C_{1-4} -alkoksi-ryhmällä, hydroksyyli- tai hydroksyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä tai fenoksi-ryhmällä, joka voi puolestaan olla substituoitu yhdellä tai usealla halogeenilla (F, Cl), syaaniryhmällä, C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, C_{1-4} -alkoksilla, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä;

- e) kaavan IV mukaisella aminoryhmällä



jossa ryhmät R^9 ja R^{10} toisistaan riippumatta vety, yksi- tai moni-tyminen N,O,S-heterosykli, yhdellä tai usealla, sekoitetusti tai homogeenisesti halogeenilla (F, Cl), C_{1-4} -alkyyli- tai sulfonamidi-ryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, N,O-heterosyklinen asyyli-ryhmä, amidi-ryhmällä substituoitu di- tai trikloorifenyyli-sulfonyli-ryhmä, tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, jotka voivat olla

muista riippumatta substituoituja hydroksiryhmällä, tai mahdollisesti yhdellä tai usealla halogeenilla (F, Cl), hydroksiryhmällä, C₁₋₄-alkyyllillä tai C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli-substituoidulla fenyyli-ryhmällä, tai R⁹ ja R¹⁰ muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ja happi-atomin kanssa morfoliini-reen-kaan;

4-piperidinyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-asemaan:

- a) alifaattisen, alisyklisen, aromaattisen tai heteroaromaattisen karboksyyli-ahapon asyyli-ryhmällä;
- b) C₁₋₈-alkyyli-ketjulla, jopka puolestaan on muista riippumatta substituoitu hydroksiryhmällä tai C₁₋₄-alkoksi- tai C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli-substituoidulla fenoksi-ryhmällä tai α-naftoksi-ryhmällä;

kaavan V mukainen amidinoryhmä



jossa R¹¹ on yksin- tai moninkertaisesti halogeenilla (F, Cl) tai yhdellä C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä;

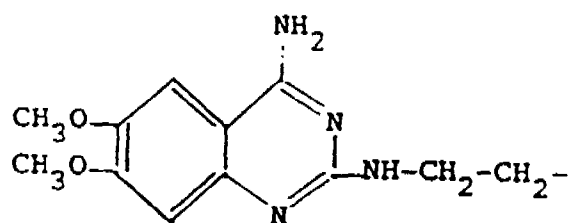
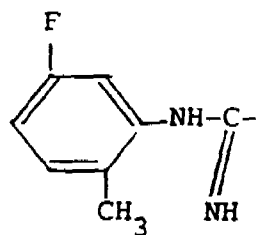
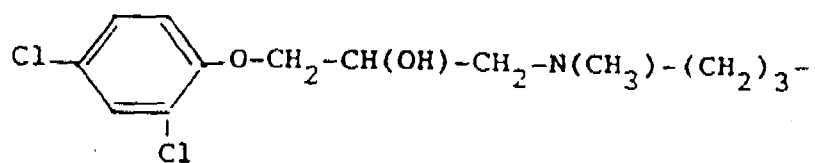
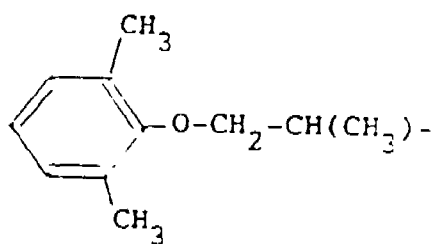
R¹ ja R² ovat yhdessä myös - yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, piperatsiini-rengas, joka voi olla substituoitu

- a) N,O,S-heterosyklillä,
- b) alifaattisen, alisyklisen, aromaattisen tai heterosyklisen karboksyyli-ahapon asyyli-ryhmällä,
- c) C₁₋₈-alkyyli-ketjulla, joka puolestaan voi olla muista riippumatta substituoitu hydroksiryhmällä tai C₁₋₄-

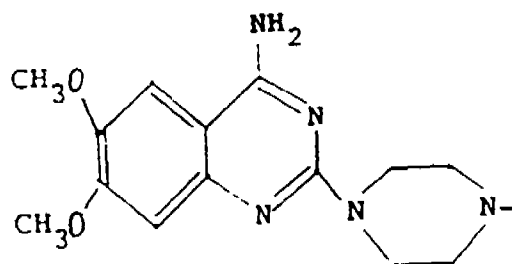
alkoksi- tai C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli-substituoidulla fenoksiryhmällä tai α-naftoksiryhmällä;

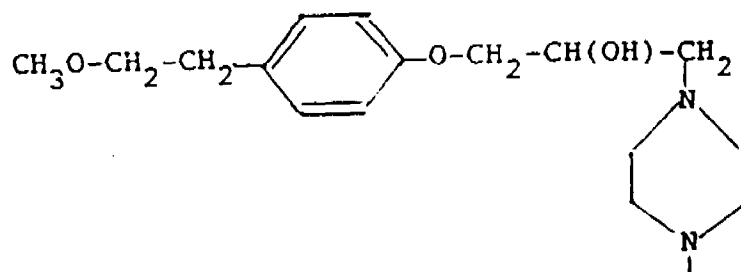
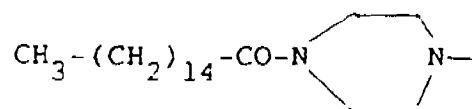
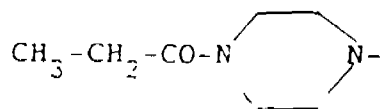
ryhmät R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ on samoja tai erilaisia ja ovat vety, C₁₋₈-alkyyli tai bentsyyli.

"N,O,S-heterosyklillä" tarkoitetaan sellaisia rengasjärjestelmiä, jotka sisältävät yhden tai useita, samoja tai erilaisia mainitun tyyppisiä heteroatomeja. "Moniyttimisillä heterosykleillä" ymmärretään myös sellaiset rengasjärjestelmät, jotka koostuvat heterosyklisistä ja hiilisyklisistä renkaista, kuten kinoliini, kinatsoliini. Tällaiset rengasjärjestelmät voivat sisältää yhden tai useita substituentteja kuten C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi ja/tai amino. Samoin käsittää "N,O-heterosykli" niin puhtaat N-heterosyklit kuten piperidiinin, piperatsiinin kuin myös morfoliinin. Sikäli kuin alkyyli-ryhmät edellä olevissa määritelmässä voivat sisältää jopa 8 C-atomia, ovat edullisia sellaiset, joissa on jopa 4 C-atomia; C₁₋₄-alkyyli- tai -alkoksiryhmistä ovat edullisia ne, jotka sisältävät enintään 3 C-atomia. Substituentteina fenyyli- tai fenoksiryhmässä on korostettava alkyyli- tai alkoksiryhmiä, joissa on 1 tai myös 2 C-atomia, samoin kuin F ja Cl. R³ ja R⁵ ovat edullisesti vety, R⁴ ja R⁶ ovat edullisesti vety, metyyli tai etyyli, toinen molemmista ryhmistä myös butyyli tai bentsyyli. Alifaattisten karboksyylihappojen asyyli-ryhmät sisältävät enintään 18 C-atomia, alisyklisen karboksyylihappojen asyyli-ryhmät enintään 8 C-atomia. Lyhytketjuiset alifaattiset karboksyylihapot voi olla substituoitu myös fenyyllillä tai heteroaryyllillä, aromaattiset karboksyylihapot sisältävät mahdollisesti substituoidun fenyylin, heteroaromaattiset karboksyylihapot ovat peräisin monosyklisistä N:ää, O:ta ja/tai S:ää sisältävistä heterosykleistä. R¹:n ollessa edullisesti vety tai metyyli on R² mieluummin suurempia ryhmiä, kuten selliaisia, jotka sisältyvät seuraaviin taulukkoihin, esimerkiksi



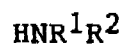
tai R^1 ja R^2 muodostavat typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, substituoidun heterosyklin, kuten





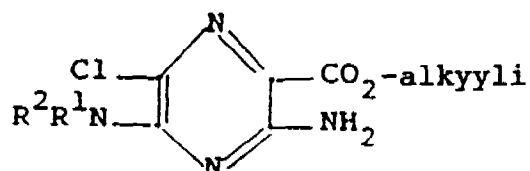
Menetelmät uusien yhdisteiden valmistamiseksi ovat ammattimiehen tuntemia:

- 1) 3-amino-5,6-diklooripyratsiini-2-karboksyylihapon alempi alkyyliesteri saatetaan vedettömissä olosuhteissa reagoimaan kaavan VI mukaisen amiinin kanssa



VI

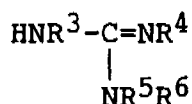
jossa R^1 ja R^2 ovat edellä esitetyt, ja saatu kaavan VII mukainen yhdiste



VII

(alkyyli = C_{1-4} -alkyyli)

muutetaan halutuksi lopputuotteeksi kaavan VIII mukaisen guanidin kanssa



VIII

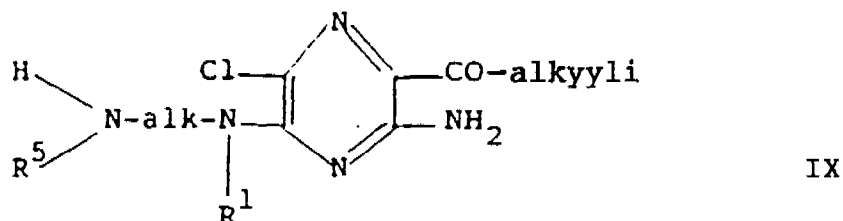
jossa $\text{R}^3 - \text{R}^6$ ovat edellä esitetyt.

3-amino-5,6-diklooripyratsiini-2-karboksylihapoesterin reaktio kaavan VI mukaisen amiinikomponentin kanssa yleisen kaavan VII mukaisiksi välituoteyhdisteiksi tapahtuu kirjallisuuden tuntemilla menetelmillä inertissä liuottimessa korotetussa lämpötilassa happoa sieppaavan aineen läsnä ollessa. Amiinikomponenttia käytetään yleensä ekvimolaarinen määrä. Mutta on myös mahdollista käyttää amiinikomponenttia happoa sieppaavana aineena ja liuottimena. Edullisesti liuottimena käytetään kuitenkin dimetyyliformamidia ja dimetyyli-sulfoksidi tai näiden seoksia. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Yleensä reaktio suoritetaan kulloinkin käytetyn amiinin reaktiivisuuden mukaan lämpötilavälillä 80 - 100 °C. Näissä olosuhteissa reaktio on edennyt loppuun noin 1 - 2 tunnin kuluttua. Happia sieppaavina aineina on käyttöä orgaanisilla ja epäorgaanisilla emäksillä. Edullisesti käytetään tertiäärisiä amiineja kuten pyridiini, N-metyylipiperidiini, dimetyylianiiliini tai trietyyliamiini.

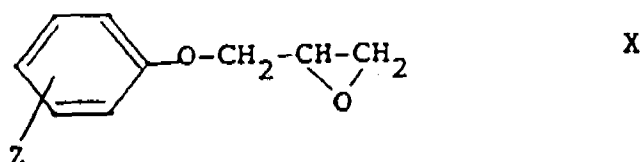
Haluttaessa tällä tavalla valmistetut kaavan VII mukaiset 3,5-diaminopyratsiinikarboksylihapoesterit voidaan alistaa jälkikäsitteilylle, esimerkiksi asylointi- tai alkylointi-reaktiolle.

Asylointi tapahtuu tunnetuilla menetelmillä esimerkiksi saattamalla kaavan VII mukaisen diamiinin reagoimaan reaktiivisen karboksylihapojohdannaisen kanssa.

Alkyloinnilla on käyttöä esimerkiksi vastaavia fenoksi-
sipropanoliamiinijohdannaisia valmistettaessa. Tätä
varten kaavan VII alirakenteen IX mukainen diaminoyh-
diste:



(alk = C₁₋₈-alkyleeni, alkyyli, R⁵ kuten edellä)
saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa esimerkiksi
yleisen kaavan X mukaisen fenoksipropyleenioksidin
kanssa



Z = C₁₋₄-alkoksi, C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli

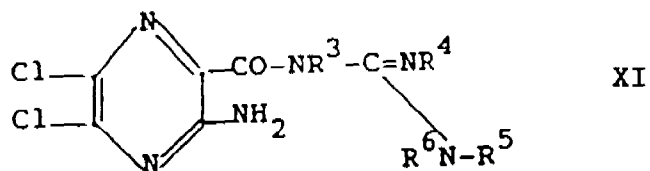
huoneenlämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilas-
sa. Yleensä reaktio on edennyt loppuun noin 0,5 - 1
tunnissa.

Edullinen on kuitenkin edellä kuvattu suora synteesi-
reitti.

Kaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi
kaavan VII mukaiset 3,5-diaminopyratsiinikarboksyyli-

happoesterit saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa lämmössä kaavan VIII mukaisen guanidin kanssa. Liuottimiksi soveltuvat erityisesti yksinkertaiset alkoholit. Edullisesti reaktio suoritetaan metanolissa kiehumislämpötilassa. Näissä olosuhteissa reaktio on yleensä edennyt loppuun noin 30 - 90 minuutin kuluttua.

2) Kaavan XI mukainen pyratsiini johdannainen



jossa $R^3 - R^6$ ovat edellä esitetyt,

saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen amiinin kanssa



jossa R^1 ja R^2 ovat edellä esitetyt.

Reaktio tapahtuu edullisesti korotetussa lämpötilassa poolisessa, mahdollisuuksien mukaan vedettömässä liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyyli-sulfoksidissa.

Kaavan XI mukaiset lähtöaineyhdisteet saadaan tavallisilla menetelmillä. Ne voidaan saada esimerkiksi menetelmää 1) vastaavasti, kun käytetään pyratsiinikarboksyylihappoestereitä, jotka ovat rakenteeltaan analogisia kaavan VII mukaiselle esterille, mutta sisältävät kuitenkin 5-asemassa NR^1R^2 :n sijasta klooriatomin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia vaikuttavina aineina lääkkeissä, tai niillä voi olla käyttöä välituotteina

tällaisten vaikuttavien aineiden valmistuksessa. Uudet yhdisteet estävät mm. Na^+/H^+ - ja Na^+/Li^+ -vaihtoa. Keksinnön mukaisia vaikuttavia aineita voidaan hyödyntää liiallista verenpainetta alentavina aineina, limaa irrottavina aineina, diureetteina ja syövän kehittymistä estävinä aineina; lisäksi niitä voidaan käyttää sairauksissa, joilla on yhteyttä iskemioiden kanssa (esimerkkejä: sydäme, aivojen, ruoansulatuskanavan, keuhkojen, munuaisten iskemia, maksan iskemia, luurankoli hasten iskemia). Vastaavia sairauksia ovat esimerkiksi sepelvaltimosairaus, Angina pectoris, keuhkoverenkierron veritulppa, akuutti tai krooninen munuaisten toiminnan lakkaaminen, krooninen munuaisten vajaatoiminta, aivoinfarkti, aivojen krooniset läpivirtaushäiriöt. Iskeemisen sydämen reperfuusiossa (esimerkiksi Angina pectoris-kohtauksen tai sydäninfarktin jälkeen) voi kohteena olevalla alueella esiintyä sydänlikassolujen palautumattomia vaurioita. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan hyödyntää mm. tällaisessa tapauksessa sydämen suojaamiseen.

Iskemia-käyttöalueella on mukaan luettava mukaan myös elintensiirron yhteydessä veren vajavaisesta läpivirtauksesta johtuvien vaurioiden esto.

Lääkkeiden käyttöön soveltuvat tavalliset formulaauti olajit, kuten tabletit, rakeet, kapselit, granulaatit, injektio liuokset, mahdollisesti myös nasaalisesti annettavat valmisteet, jolloin vaikuttavaa ainetta annetaan yksittäisessä annossa yleensä määrä 1 - 200 mg, erikoisesti 20 - 100 mg. Näiden lääkemuotojen valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla.

Esimerkit

1. Tabletit (koostumus)

Esimerkin mukainen yhdiste	40,0 mg
Maissitärkkelys	144,0 mg
sek. kalsiumfosfaatti	115,0 mg
Magnesiumstearaatti	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

2. Gelatiinikapselit

Yhden kapselin sisältö koostuu 50,0 mg:sta keksinnön mukaista yhdistettä ja 150,0 mg:sta maissitärkkelystä.

Huomautus: Sarakkeessa "Muoto" ilmoitetaan seuraavissa taulukoissa, onko kyseessä suola (HCl = hydrokloridi, $2 \cdot \text{HCl}$ = dihydrokloridi ja niin edelleen) vai emäs (BS).

Esimerkki 1

a) 3-amino-6-kloori-5-(2-[1-(2,6-dimetyyli-fenoksi)]-propyyli-amino)-pyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteri

4,44 g (20 mmol) 3-amino-5,6-diklooripyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteriä, 3,6 g (20 mmol) 2-amino-1-(2,6-dimetyyli-fenoksi)propania ja 2,2 g (22 mmol) trietyyliamiinia kuumentaan 40 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia 1,5 tunnin ajan 95 - 100 °C:seen. Liuottimen tyhjössä pois tislauksen jälkeen jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetatti:isopropanoli: NH_3 (70:30:1)).

Saanto 7,3 g

b) N-amidino-3-amino-6-kloori-5-(2-[1-(2,6-dimetyylifenoksi)]-propyyliamino)pyratsiini-2-karboksamidi-hydrokloridi

7,3 g (0,02 mmol) pyratsiinikarboksyylihappoesteriä esimerkistä 1a) liuotettuna 50 ml:aan metanolia kuumentetaan 80 ml:n kanssa 1 M metanolista guanidiiniliuosta 45 min ajan kiehuvalle vesihautteella. Liuotun tislataan pois tyhjössä, jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetatti:isopropanoli: NH_3 (70:30:5)), ja valmistetaan lopputuotteen hydrokloridi. Saanto 4,9 g; sp. 267 - 270 °C.

Esimerkki 2

a) 3-amino-6-kloori-2-[N'-(5-fluori-2-metyyli)fenyyli]-guanidinopyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteri

13,3 g (60 mmol) 3-amino-5,6-diklooripyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteriä, 15 g (90 mmol) (5-fluori-2-metyyli)-fenyyli-guanidiinia ja 6 g trietyyliamiinia sekoitetaan 100 ml:ssa DMSO:ta 2 tunnin ajan 90 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen sekoitetaan mukaan 100 ml CH₂Cl₂:ta. Lisätään tipoittain jäähdyttäen 100 ml vettä, CH₂Cl₂-faasi erotetaan, vesifaasi uutetaan 150 ml:lla CH₂Cl₂:ta. Kerätyt CH₂Cl₂-faasit pestään vedellä, kuivataan MgSO₄:llä ja konsentroidaan. Jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetaatti:isopropanoli (95:5)).
Saanto: 12,6 g

b) N-amidino-3-amino-6-kloori-2-[N'-(5-fluori-2-metyyli)fenyyli]-guanidino-pyratsiini-2-karboksamidi

5,5 g pyratsiinikarboksyylihappo-2-metyyliesteriä esimerkistä 2a) liuotetaan 25 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia, sekoitetaan 50 ml:n kanssa 1,2 M metanolista guanidiiniliuosta ja keitetään 30 min ajan palautusjäähdyttimellä. Tämän jälkeen metanoli tislataan pois ja jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetaatti:isopropanoli:NH₃ (70:30:5)), ja reaktiotuote muutetaan hydrokloridiksi.
Saanto: 8,7 g; sp. 242 °C.

Esimerkki 3

N-amidino-3-amino-6-kloori-5-(4-[2-(3-metoksifenoksi)etyyli]-1-piperatsinyyli)-pyratsiini-2-karboksamidi-dihydrobromidi

858 mg (3 mmol) N-amidino-3-amino-5,6-diklooripyratsiini-2-karboksamidia, 924 (3 mmol) N-[2-(3-metoksifenoksi)-etyyli]-piperatsiinia ja 1,2 g (12 mmol) trietyyliamiinia kuumennetaan 75 min ajan 95 - 100 °C:seen. Liuotin tislataan pois tyhjässä,

jäännös puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetaatti:isopropanoli:NH₃ (7:3:1)), ja saatu reaktiotuote muutetaan dihydrobromidiksi.

Saanto: 1,13 g; sp. 159 - 162 °C.

Esimerkki 4

a) 3-amino-6-kloori-5-[N-(2-pyrrolikarboxyyliamino)etyyli-N-metyyliamino]pyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteri

2,73 g (10 mmol) 3-amino-6-kloori-5-[N-(2-amino)-etyyli-N-metyyli]aminopyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteriä, 1,35 g (10 mmol) 1-hydroksi-1H-bentstriatsoli-hydraattia ja 1,11 g (10 mmol) pyrroli-2-karboksyylihappoa liuotettuna 50 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania sekoitetaan jäällä jäähdyttäen 2,06 g:n (10 mmol) kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä 15 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktiotuote eristetään tavalliseen tapaan ja puhdistetaan silikageelillä (eluentti: etyyliasetaatti:isopropanoli (7:3)).

Saanto: 3,09 g

b) N-amidino-3-amino-6-kloori-5-[N-[2-(pyrrolyylikarboxyyliamino)etyyli]-N-metyyli]aminopyratsiini-2-karboksamidi-hydrokloridi

Valmistus esimerkille 1 analogisesti.

3,09 g:sta (10 mmol) esimerkin 3 pyratsiini-2-karboksyylihappometyyliesteriä saadaan 1,65 g otsikkoyhdistettä; sp. 181 - 184 °C.

Esimerkki 5

N-amidino-3-amino-6-kloori-5-[4-[(4-amino-6,7-dimetoksi)-2-kinatsolinyyli]-1-piperatsinyyli]-pyratsiini-2-karboksamidi-dihydrokloridi

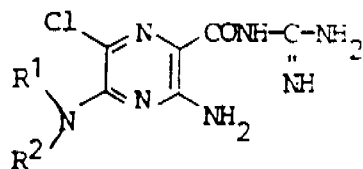
13,1 g (45,3 mmol) N-[(4-amino-6,7-dimetoksi)-2-kinatsolinyyli]-piperatsiinia, 10 g (45,3 mmol) 3-amino-5,6-diklootipyratsiini-2-karboksyliihappometyyliesteriä ja 7 ml trietyyliamiinia saatetaan reagoimaan 2 tunnin ajan 60 ml:ssa dimetyylisulfoksidia 80 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktiotuote saostetaan lisäämällä 100 ml vettä, suodatetaan imupullolla, kuivataan ja muutetaan lopputuotteeksi ilman lisäpuhdistusta esimerkissä 1a) kuvatulla menetelmällä guanidiinin kanssa reagoimaan saattamalla.

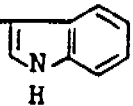
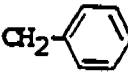
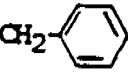
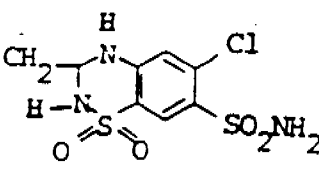
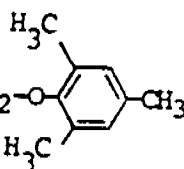
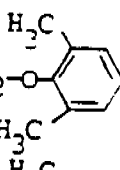
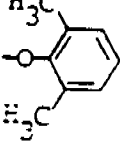
Saanto: 10,5 g; sp. >290 °C.

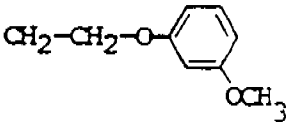
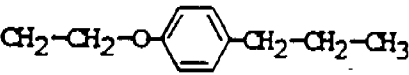
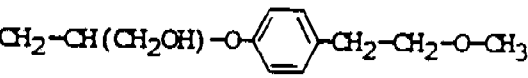
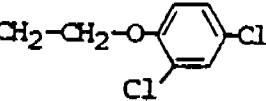
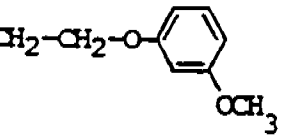
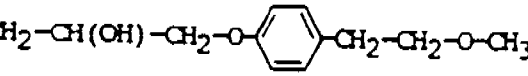
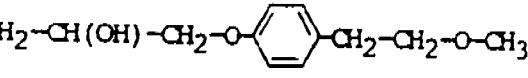
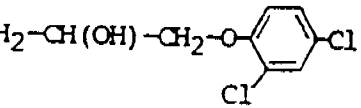
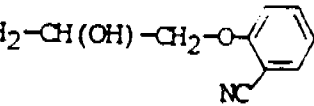
Seuraavissa taulukoissa esitetyt yhdisteet voidaan saada esimerkkien ja kuvauksen esitysten kanssa analogisesti. Jos yhdisteet ovat emäksinä, sarakkeessa "Muoto" ilmoitetaan BS, muuten ilmoitetaan happo, jolla suolanmuodostus tapahtui.

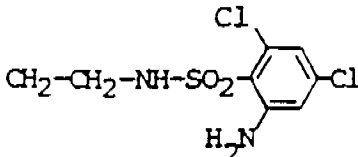
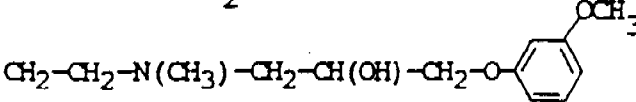
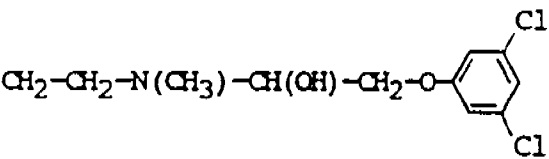
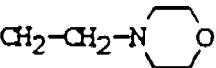
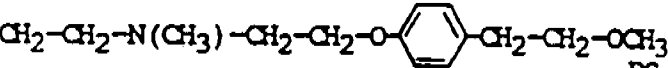
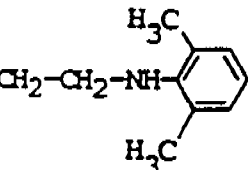
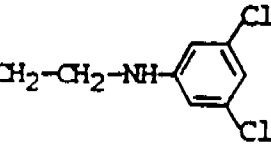
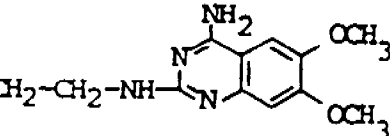
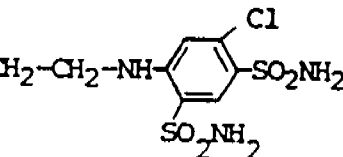
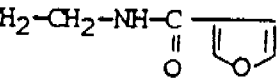
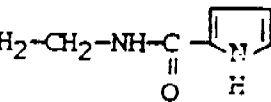
Taulukko 1

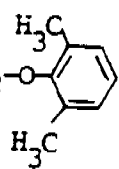
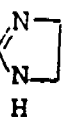
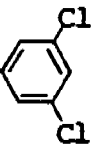
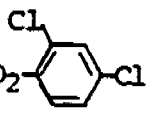
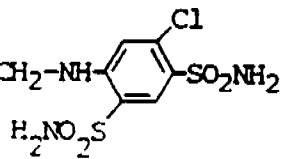
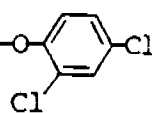
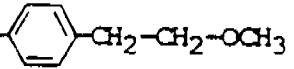
Yhdisteet, joilla on kaava



No.	R ¹	R ²	Muoto	Sp. [°C]
1	CH ₃	CH ₃	HCl	>280
2	H	CH ₂ -CH ₂ - 	BS	188-189
3	H	CH ₂ -CH ₂ -C(=O)-N(CH ₃) ₂	HCl	262-264
4	H	CH ₂ -  -O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	2 · HCl	amorf.
5	H	CH ₂ -  -OCH ₃	2 · HCl	amorf.
6	H		HCl	252-253
7	H	CH(CH ₃)-CH ₂ -O- 	HCl	250-253
8	H	CH(CH ₃)-CH ₂ -O- 	HCl	278
9	CH ₃	CH(CH ₃)-CH ₂ -O- 	HCl	232-235

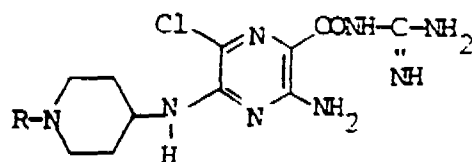
No.	R ¹	R ²	Muoto	Sp. [°C]
10	H		HCl	145-148
11	H		HCl	117-119
12	H		HCl	197-200
13	H		2 · HCl	122-125
14	CH ₃		HCl	141-143
15	H	$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$	BS	205-207
16	CH ₃		HCl	amorf.
17	H		HCl	116-119
18	CH ₃		HCl	112-115
19	CH ₃		BS	207-209

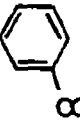
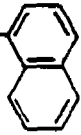
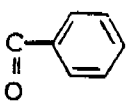
No.	R ¹	R ²	Muoto	Sp. [°C]
20	H		HCl	187-191
21	H		2 · HCl	118-120
22	H		BS	83-87
23	H		BS	200-202
24	CH ₃		BS	95-97
25	H		BS	210-215
26	H		BS	225-228
27	H		2 · HCl	230-235
28	H		2 · HCl	>250
29	CH ₃		BS	140-142
30	CH ₃		HCl	183-186

No.	R ¹	R ²	Muoto	Sp. [°C]
31	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-O-}$ 	2 · HCl	amorf.
32	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	2 · HCl	>270
33	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$ 	3 · HCl	195-200
34	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}$ 	2 · HCl	168-171
35	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}$ 	HCl	250-252
36	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$ 	HCl	211-215
37	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	2 · HCl	268-270
38	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-O-}$ 	BS	amorf.
39	H	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-O-}$ 	2 · HCl	amorf.

Taulukko 2

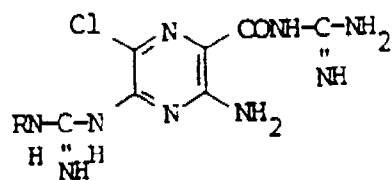
Yhdisteet, joilla on kaava



No.	R	Muoto	Sp. [°C]
1	$\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-O-}$  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$	BS	184-187
2	$\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-O-}$  -OCH_3	BS	163-167
3	$\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-O-}$ 	BS	amorf.
4		BS	187-190
5	$\text{C(=O)-CH(CH}_3)_2$	BS	218-220

Taulukko 3

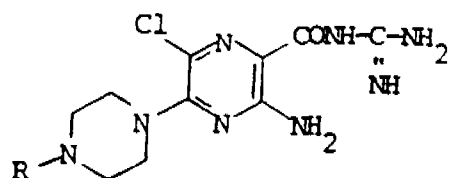
Yhdisteet, joilla on kaava



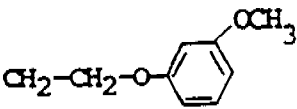
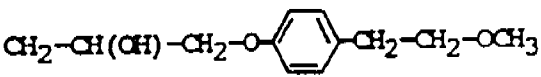
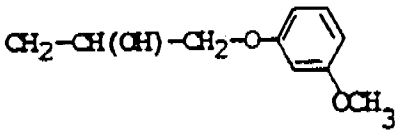
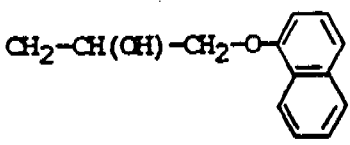
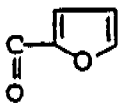
No.	R	Muoto	Sp. [°C]
1		2 · HCl	237-240
2		2 · HCl	264-267
3		2 · HCl	239-242
4		2 · HCl	242
5		BS	177-180

Taulukko 4

Yhdisteet, joilla on kaava

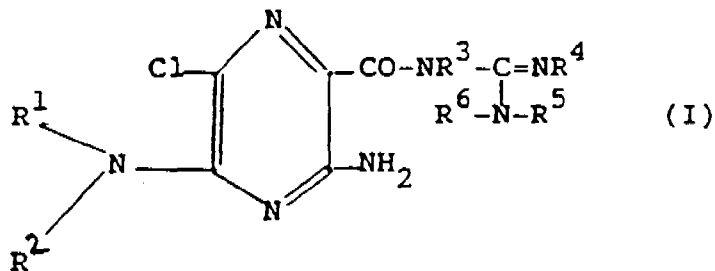


No.	R	Muoto	Sp. [°C]
1		2 · HCl	274
2		2 · HCl	225-230
3		HCl	211-213
4		BS	143-145
5		HCl	231-233
6		2 · HCl	165-167
7		HCl	181-184
8		BS	210-213
9	H	2 · HCl	>290

No.	R	Muoto	Sp. [°C]
10		2 · HBr	159-162
11		BS	180-182
12		2 · HCl	268-270
13		2 · HCl	287-290
14		BS	196-198

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste



jossa

R^1 on H tai C_{1-8} -alkyyli-ryhmä,

R^2 on 1-morfolinyylirest, haaroittunut tai haaroittumaton C_{1-8} -alkyyli- ketju, joka voi olla substituoitu:

- a) substituoitulla tai substituoimattomalla N,O,S-hetero- syklillä,
- b) fenyyli-ryhmällä, jossa on mahdollisesti yksi tai useita C_{1-4} -alkoksi-ryhmä-substituentteja, jotka puolestaan voi olla funktionalisoitu hydroksyyli- tai tai kaavan (II) mukaisella alkyyliaminoryhmällä



jossa R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä;

- c) kaavan (III) mukaisella aminokarbonyli-ryhmällä



jossa R^7 ja R^8 ovat edellä määritellyt;

- d) toisistaan riippumatta yhdellä tai usealla C_{1-4} -alkoksiryhmällä, hydroksyyli- tai hydroksyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä tai fenoksiryhmällä, joka voi puolestaan olla substituoitu yhdellä tai usealla halogeenilla (F, Cl), syaaniryhmällä, C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyllillä;
- e) kaavan (IV) mukaisella aminoryhmällä



jossa ryhmät R^9 ja R^{10} toisistaan riippumatta vety, yksi- tai moniyttiminen N,O,S-heterosykli, yhdellä tai usealla, sekoitetusti tai homogeenisesti halogeenilla (F, Cl), C_{1-4} -alkyyli- tai sulfonamidiryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, N,O-heterosyklinen asyyli-ryhmä, amidiryhmällä substituoitu di- tai trikloorifenyyli-sulfonyyli-ryhmä, tai C_{1-4} -alkyylikeju, jotka voivat olla muista riippumatta substituoituja hydroksiryhmällä, tai mahdollisesti yhdellä tai usealla halogeenilla (F, Cl), hydroksiryhmällä, C_{1-4} -alkyyllillä tai C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-substituoidulla fenyyli-ryhmällä, tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ja happi-atomin kanssa morfoliini-riengkaan;

4-piperidinyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-asemaan:

- a) alifaattisen, alisyklisen, aromaattisen tai heteroaro-
maattisen karboksyylihapon asyylliryhmällä;
- b) C₁₋₈-alkyyliketjulla, jopka puolestaan on muista riip-
pumatta substituoitu hydroksiryhmällä tai C₁₋₄-alkoksi-
tai C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli-substituoidulla fenoksi-
ryhmällä tai α-naftoksiryhmällä;

kaavan (V) mukainen amidinoryhmä



jossa R¹¹ on yksin- tai moninkertaisesti halogeenilla (F, Cl)
tai yhdellä C₁₋₄-alkyylliryhmällä substituoitu fenyylliryhmä;

R¹ ja R² ovat yhdessä myös - yhdessä tyypiatomin kanssa, johon
ne ovat liittyneet, piperatsiinirengas, joka voi olla substi-
tuoitu

- a) N,O,S-heterosyklillä,
- b) alifaattisen, alisyklisen, aromaattisen tai heterosyk-
lisen karboksyylihapon asyylliryhmällä,
- c) C₁₋₈-alkyyliketjulla, joka puolestaan voi olla muista
riippumatta substituoitu hydroksiryhmällä tai C₁₋₄-
alkoksi- tai C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli-substituoidulla
fenoksiryhmällä tai α-naftoksiryhmällä;

emästen muodossa tai happoadditiosuolojen muodossa,

siinä suhteessa,

- (a) että kun R¹, R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ ovat vety,
R² ei ole alkyyli, fenyyli, kloorifenyyli, bentsyyli,
metyyli-, fluori- tai klooribentsyyli, fenetyyli, fur-

furyyli-, pikolyyli, hydroksietyyli, amino- tai dime-
tyyliaminoetyyli tai $\text{HO}-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2$;

ja

- (b) että kun R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat vety ja R^1 on C_{1-3} -alkyyli,

R^2 ei ole C_{1-4} -alkyyli;

ja

- (c) että kun R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat vety,

R^1 ja R^2 eivät yhdessä ole $\text{CH}_3-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$; ja

- (d) että kun R^3 ja R^4 ovat vety, R^5 ja R^6 ovat metyyli ja R^1 on vety tai C_{1-2} -alkyyli,

R^2 ei ole alkyyli.

2. N-amidino-3-amino-6-kloori-5-[4-[(4-amino-6,7-dimetoksi)-2-kinatsolinyyli]-1-piperatsinyyli]-pyratsiini-2-karboksamidi ja sen happoadditiosuolat.

3. N-amidino-3-amino-6-kloori-2-[N'-(5-fluori-2-metyyli)fenyyli]guanidinopyratsiini-2-karboksamidi ja sen happoadditiosuolat.

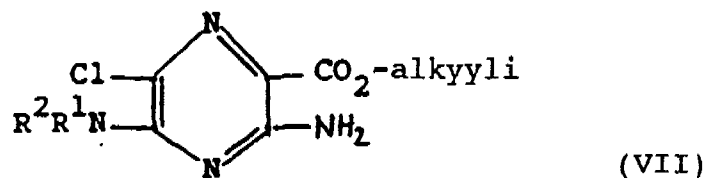
4. N-amidino-3-amino-6-kloori-5-[2-[1-(2,6-dimetyylifenoksi)-]propyyliamino]pyratsiini-2-karboksamidi ja sen happoadditiosuolat.

5. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tavallisten apu- ja/tai apuaineiden ohella yhden patenttivaatimuksista 1 - 4 mukaista yhdistettä.

6. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukaisten yhdisteiden käyttö valmistettaessa lääkkeitä, joilla on liiallista verenvainetta alentavaa, limaa irrottavaa, diureettista, syövän kehittymistä estävää ja PAF-antagonistista vaikutusta.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (VII) mukainen pyratsiinikarboksyylihappoesteri



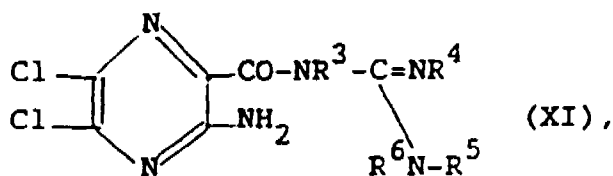
(alkyyli = C₁₋₄-alkyyli)

saatetaan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen guanidin kanssa



tai että

b) kaavan (XI) mukainen pyratsiinijohdannainen



jossa R³ - R⁶ ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan kaavan (VI) mukaisen amiinin kanssa



jossa R¹ ja R² ovat edellä esitetyt,

ja saadut kaavan (I) mukaiset emäkset muutetaan haluttaessa happoadditiosuoloiksi.