



C (15) Patenti myönnetty
Patenttihallitus 11.01.1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 487/04 // (C 07D 487/04, 231:00, 239:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	874547
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.10.87
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	15.10.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.04.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
16.10.86 US 919730 P	16.10.86 US 919731 P

(71) Hakija - Sökande

1. American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, N.J. 07470, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Tseng, Shin Shyong, 232 Windmill Court, Bridgewater, N.J. 08807, USA, (US)
 2. Dusz, John Paul, 24 Convent Road, Nanuet, N.Y. 10950, USA, (US)
 3. Epstein, Joseph William, 19 Briarwood Avenue, Monroe, N.Y. 10950, USA, (US)
 4. Brabander, Herbert Joseph, 10 Robert Place, Nanuet, N.Y. 10954, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

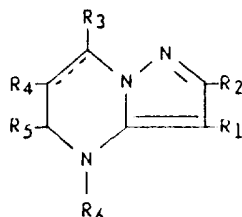
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4,5-dihydro- ja
 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo/1,5-a/pyrimidiini johdannaisten valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4,5-dihydro- och
 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo/1,5-a/pyrimidinderivater

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

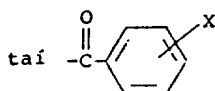
DE A 2741763 (C 07D 487/04), EP B 25819, EP B 129847 (C 07D 487/04),
 US A 4521422 (C 07D 487/04), US A 4576943, US A 4654347 (A 61K 31/505)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

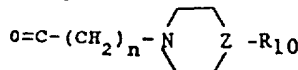
Keksintö koskee 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo-
 /1,5-a/pyrimidiinien valmistusta, joiden kaava on



jossa R₁ on vety, bromi, kloori, karbamoyyli, karboksamido,
 etyylikarboksylaatti, karboksyyli, karboksialkoholi, syano,
 -CO-CF₃, COONa, -CO-, -CO-C(CH₃)₃



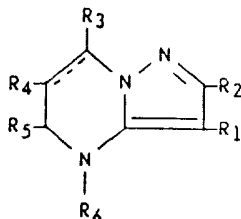
R₂, R₄ ja R₅ tarkoittavat vetyä tai alkyylia, R₃ on vety, alkyylia,
 substituoitu tai substituoimaton fenyyli, 3-tienyyli tai 2-pyridi-
 nyyli-, 3-pyridinyyli- tai 4-pyridinyyliryhmä, joka voi olla
 substituoitu, ja R₆ on vety, alkyylia tai



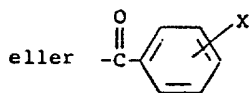
jossa n on kokonaisluku 1-4 ja Z on CH-, N- tai O.

Keksintö koskee myös ko. yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttä-
 vien additiosuolojen valmistamista. Keksinnön mukaiset yhdisteet
 ovat käyttökelpoisia lääkeaineina.

Uppfinningen avser framställningen av 4,5-dihydro- och 4,5,6,7-tetrahydropyrazol[1,5-a]pyrimidiner med formeln



vari R_1 är väte, brom, klor, karbamoyl, karboxamido, etylkarboxilat, karboxyl, karboxialkoxi, cyan, $-\text{CO}-\text{CF}_3$, COONa , $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$



R_2 , R_4 och R_5 betecknar väte eller alkyl, R_3 är väte, alkyl osubstituerad eller substituerad fenyl, 3-tienyl eller en 2-pyridinyl-, 3-pyridinyl- eller 4-pyridinylgrupp, vilken kan vara substituerad, och R_6

är väte, alkyl eller $\text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Z} \end{array} -\text{R}_{10}$

vari n är ett heltal 1-4 och Z är $\text{CH}-$, $\text{N}-$ eller O .

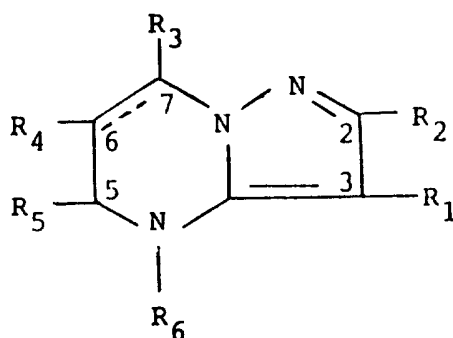
Uppfinningen avser även framställningen av farmakologiskt godtagbara additionssalt av dessa föreningar. Föreningarna enligt uppfinningen är användbara som läkemedel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien orgaanisten yhdisteiden, erityisesti uusien 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia rauhoittavina aineina, verenpainetta alentavina aineina sekä aineina, joita käytetään hoidetta-

10 essa vanhuuden tylsistymistä, havaintokykyyn liittyviä ongelmia ja vastaavia hermostollisia käyttäytymisongelmia, ja antidepressiivisinä aineina nisäkkäissä.

Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetaan yhdisteitä, joilla on kaava



(I)

jolloin

symboli $\equiv$ merkitsee C₆- ja C₇-asemien välistä vaihtoehtoista yksinkertaista tai kaksoissidosta;

R₁ on vety, kloori, karbamoyyli, karboksyyli, C₁₋₃-alkoksi-

karbonyyli, syaani, $-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ tai $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$,

30 R₂, R₄, R₅ ja R₆ voivat kukin olla vety tai C₁₋₃-alkyyli;

R₃ on vety, C₁₋₃-alkyyli, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_7)_2(\text{R}_8)$, jossa R₇ ja R₈ voivat

35 olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin vety, halogeeni, C₁₋₃-alkyyli, nitro, C₁₋₃-alkoksi, trifluorimetyyli, asetyyliamino tai N-alkyyliasetyyliamino, jossa alkyyyliryhmä

lääsnä ollessa kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_6 on C_{1-3} -alkyyli;

iii) hydrolysoidaan saatu 3-syaanijohdannainen vastaavaksi karboksiamidiksi, tai

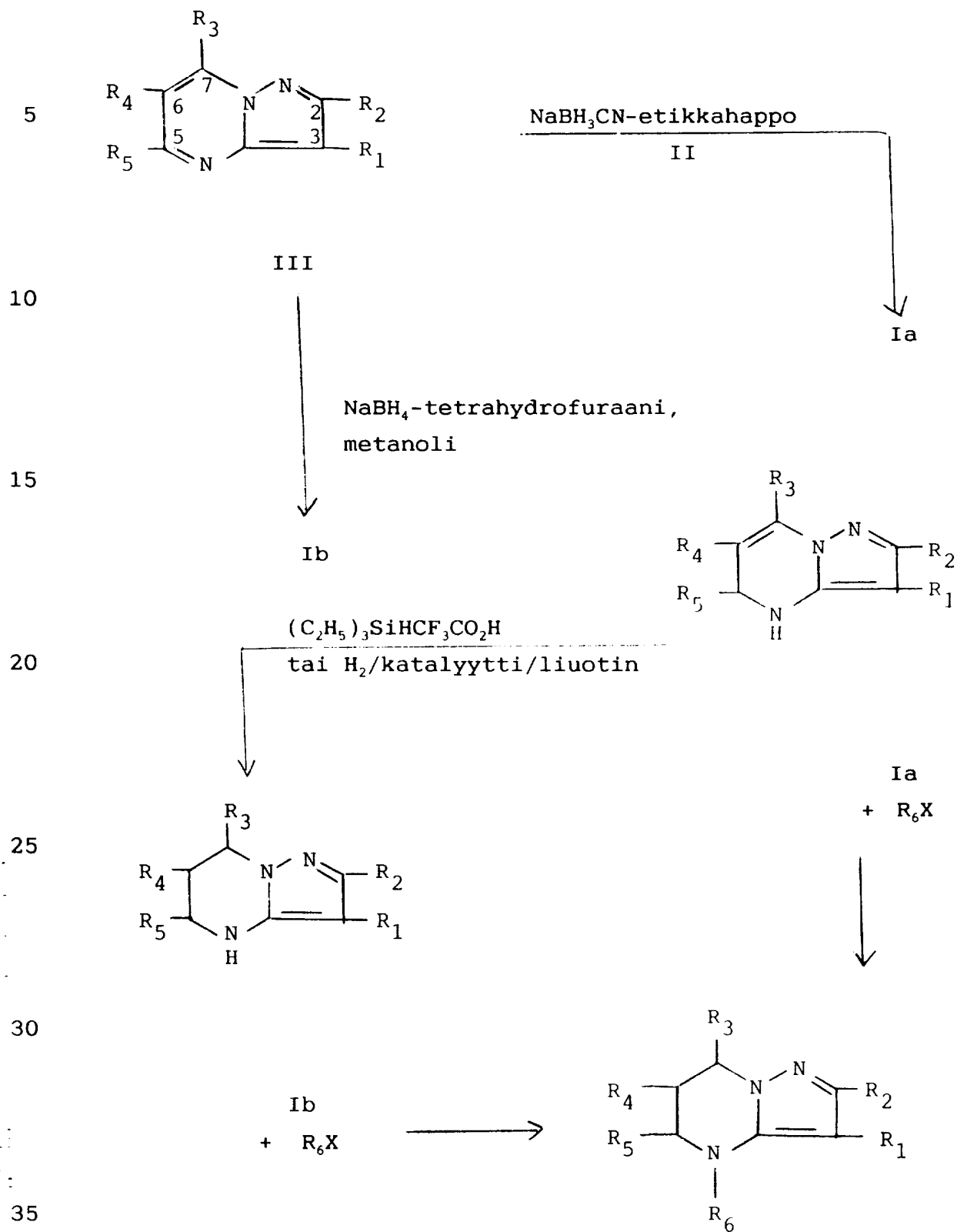
5 iv) dehydratoidaan saatu 3-karbamoyylijohtannainen vastaavaksi karbonitriiliksi, tai

v) hydrolysoidaan saatu 3-alkoksikarbonyylijohtannainen vastaavaksi karboksyylihapoksi.

10 Uudet kaavan I mukaiset 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinit saadaan kiteisinä aineina, jotka ovat väriltään värittömästä keltaiseen ja joilla on tunnusomaiset sulamispisteet ja absorptiospektrit. Ne liukenevat tavallisesti orgaanisiin liuottimiin, kuten alempiin alkanoleihin, kloroformiin, tetrahydrofu-
15 raaniin, N,N-dimetyyliformamidiin, dikloorimetaaniin, asetoniin ja vastaaviin, mutteivät tavallisesti liukene veteen.

Seuraavat reaktiokaaviot ja esimerkit 1 - 63 valaisevat yksityiskohtaisemmin keksinnön mukaista menetelmää
20 uusien kaavan I mukaisten 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinijohtannaisten valmistamiseksi.

Kaaviossa 1 kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa symboli $\equiv$ merkitsee kaksoissidosta, on merkitty kaavalla Ia ja vastaavasti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa symboli --- merkitsee yksinkertaista sidosta, on merkitty kaavalla Ib.
25

Kaavio 1

missä R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 ovat edellä määritellyjä ja X on halogeeni.

5 Kuten edellä kaaviossa 1 on esitetty, pyratsolo-[1,5-a]pyrimidiini III, jonka 7-asemassa on vety-, fenyyli-, substituoitu fenyyli- tai heteroaryyliryhmä, sekä elektroneja puoleensa vetävä ryhmä C-3-asemassa, saatetaan reagoimaan natriumsyaaniboorihydridin II kanssa sekoittaen jääetikassa typen läsnä ollessa, jäähauteessa noin tunnin ajan ja sitten huoneen lämpötilassa 1 tunnista 12 tuntiin. 10 Syntynyt sakka otetaan talteen ja pestään vedellä, sitten se liuotetaan inertiin liuottimeen, kuten dikloorimetaniin tai asetonitriiliin tai vastaavaan, ja pestään kylälästetyllä natriumbikarbonaatilla. Erottamalla ja haihduttamalla orgaaninen faasi, saadaan käsittelemätön dihydro- 15 tuote Ia, joka kiteytetään uudelleen liuottimesta, kuten isopropyylialkoholista tai asetonitriilistä tai vastaavasta, tai liuotinseoksesta, jossa on eetteri/heksaania, kloroformi/metanolia tai N,N-dimetyyliformamidi/asetonitriiliä tai vastaavia.

20 Dihydrotuote Ia pelkistetään trietyylisilaanilla trifluorietikkahapossa 60 °C:ssa 1 - 24 tunnin ajan menetelmän mukaisesti, jonka ovat kuvanneet Lanzilotti et al.; J. Org. Chem. 44 (1979), s. 4 809. Reaktioseos tehdään ympäristön lämpötilassa heikosti emäksiseksi (pH 9) natriumhydroksidin vesiliuoksella tuotteen Ib saostamiseksi 25 ja sitten tuote eristetään ja puhdistetaan kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Saattamalla dihydrotuote Ia tai tetrahydrotuote Ib, jotka ovat liuotettuina N,N-dimetyyliformamidiin tai vastaavan kaltaiseen liuottimeen, reagoimaan alkyloivan aineen kanssa, kuten metyylijodidin tai dimetyylisulfaatin tai vastaavan kanssa natriumhydridin läsnä ollessa, saadaan vastaava tuote, jossa R_6 on alkyyli. 30

Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinejä III esitetään US-patenteissa 4 178 449, 4 236 005 ja 4 281 000 sekä patentti- 35 hakemuksessa, jonka sarjanumero on 612 812, tehty

25.5.1984. Yhdisteet valmistetaan kondensoimalla 3-amino-pyratsoleja ja substituoituja 3-aminopyratsoleja 1,3-dikarbonyyliyhdisteillä julkaisuissa J. Med. Chem. 18 (1974), s. 645; J. Med. Chem. 18 (1975), s. 460; J. Med. Chem. 20 (1977), s. 386; ja Synthesis (1982), s. 673 ja niihin liittyvissä viitteissä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

7-aryyli- ja 7-heteroaryyli[1,5-a]pyrimidiinejä, joissa on 3-aroyyliryhmä, valmistetaan kondensoimalla 1-aryyli- tai 1-heteroaryyli-1,3-dikarbonyyliyhdisteitä 3-amino-4-aroyylipyratsolien kanssa.

On todettu, että käyttämällä natriumsyaaniboorihydridiä etikkahapossa, saadaan yksinkertainen, tarkoituksenmukainen, paikkaselektiivinen keino pelkistää pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinejä ja niiden johdannaisia, joissa on funktionaalisia ryhmiä, kuten halogeenejä, nitriilejä, amideja, amidiinejä, estereitä, karboksyylihappoja ja aroyyliketoneja, pelkistämättä näitä ryhmiä ja lopulliset tuotteet saadaan parempana saantona kuin muiden pelkistävien aineiden kanssa. Itse asiassa tiedetään, että tiettyihin edellä kuvattuihin funktionaalisiin ryhmiin vaikuttaa muiden pelkistävien aineiden käyttö, jolloin tuotteiden seosten muodostumisen vuoksi tarvitaan aikaa vieviä erotusmenetelmiä halutun tuotteen saamiseksi.

Joissakin harvoissa tapauksissa pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannaisten pelkistäminen natriumsyaaniboorihydridillä jääetikassa johtaa täydelliseen pelkistymiseen tetrahydromuotoon, kun taas pääasiallisesti pelkistysmenetelmän avulla saadaan dihydrotuote.

Toinen tehokas tapa pelkistää pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinejä koskee natriumboorihydridin käyttöä jääetikassa. Tämän menetelmän avulla ei tehokkuudestaan huolimatta saada saantoja, jotka olisivat suuruudeltaan vastaavia kuin natriumsyaaniboorihydridiä käytettäessä saadut saannot. Ero voi johtua siitä, että natriumsyaaniboorihydridi on natriumboorihydridiä stabiilimpi jääetikassa. On myös

todettu, että kun natriumboorihydridi saatetaan reagoimaan pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinijohdannaisen kanssa, kuten 7-(4-kloorifenyyli)-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriilin tai 7-(3-kloorifenyyli)-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriilin kanssa tetrahydrofuraani/metanolissa (1:1), sekoittaen huoneen lämpötilassa 24 tuntia tai 55 °C:ssa 6 tuntia, saadaan vastaava tetrahydrodiste.

Vielä eräs keino pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien pelkistämiseksi tai 4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien lisäpelkistämiseksi 4,5,6,7-tetrahydromuotoon on yhdisteen katalyyttinen hydraus, joka tapahtuu ravistelemalla sopivassa laitteessa, kuten Parr-ravistimessa, liuottimen, kuten etyyliasetaatin, N,N-dimetyyliformamidin tai vastaavan kanssa, katalyytin, kuten 10-%:inen palladium/hiili-katalyytin läsnä ollessa alkuperäisessä vetypaineessa, joka on 34,5 - 207 kPc:a, kunnes vedyn talteenotto on päättynyt, ja sen jälkeen pelkistystuote erotetaan ja puhdistetaan tunnetuilla tavoilla.

Tietyt keksinnön mukaisesti valmistetut 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinit vaikuttavat keskushermostoon annettaessa myrkyttöminä annoksina ja ne ovat sellaisenaan käyttökelpoisia rauhoittavina aineina. Yhdisteet reagoivat tietyllä tavalla laboratorio-eläimillä suoritettavissa standardikokeissa, joiden tiedetään vastaavan hyvin tuskan lievittämistä ihmisessä. Kun yhdisteitä testattiin farmakologisesti, todettiin, että rauhoittavan vaikutuksen tuottavien annosten ja myrkyllisyysoireita aiheuttavien annosten välillä oli pitkä välimatka.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen uusien 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien tuskaa lievittävät ominaisuudet todistettiin kokeella, joka osoittaa rauhoittavan vaikutuksen penteenitetratso- lilla aiheutetuista kohtauksista suojautumisen määrän avulla.

Yksittäiset tai jaetut annospitoisuudet koeyhdisteitä annettiin ryhmille, joissa oli vähintään 4 rottaa, suun kautta tai vatsakalvon sisäpuolelle koeyhdisteiden ollessa 2-%:isessa tärkkelysapuaineessa, joka sisälsi 0,5 tilavuus-% polyeteeniglykolia ja tipan polysorbaatti-80:tä tai tislattua vettä ja yhden tipan polysorbaatti-80:tä. 30 minuutin tai 60 minuutin kohdalla rotat käsiteltiin suonensisäisesti penteenitetratsolilla annoksena, joka oli 23 mg/kg kehonpainoa. Tämän annoksen arvioidaan aiheuttavan kloonisia taudinkohtauksia 99 %:lle suojaamattomista rotista. Koeyhdisteiden katsotaan vaikuttavan, jos ne suojaavat rotista 50 % tai enemmän kloonisilta taudinkohtauksilta. R. T. Hill ja D. H. Tedeshi ovat selostaneet artikkelissaan "Animal Testing and Screening Procedures in Evaluating Psychotropic Drugs" teoksessa "An Introduction to Psychopharmacology", ss. 239 - 288 (toim. R. R. Rech ja K. E. Moore, Raven Press, New York, 1971), että rotissa esiintyvä penteenitetratsolilla aiheutettujen kohtauksien vastavaikutus ja korkeimmissa lämminverisissä eläimissä esiintyvät tuskaa lievittävät vaikutukset vastaavat suuresti toisiaan. Näiden vastaavilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä suoritettujen in vivo -kokeiden tulokset esitetään taulukossa I. Taulukossa I on esitetty myös kahdella rakenteeltaan läheisellä tunnetulla yhdisteellä saadut tulokset.

Taulukko I

Suoja penteenitetratsolin aiheuttamia kloonisialta taudinkoh-
tauksia vastaan rotissa

	Yhdiste	Annos (mg/kg)	Rotista suojattu (%)
5	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)- fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini- 3-karbonitriili	25	100
10	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karboksiamidi	25	50
	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)- fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3- yyli]fenyylietanoni	25	75
15	7-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini- 3-karbonitriili	50 3	75 - 90 30 - 80
	7-fenyylipyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karboksiamidi	25	0
20			

Toinen koe, jota käytetään tuskaa lievittävien vai-
kutusten arvioimiseksi on ei-ehdollisen, passiivisen vält-
telyn menetelmä, jonka ovat kuvanneet J. R. Vogel, B. Beer
ja D. E. Cody artikkelissa "A Simple and Reliable Conflict
Procedure for Testing Antianxiety Agents", Psychopharmaco-
logia 21 (1971), ss. 1 - 7. Ristiriitatilanne aiheutetaan
rotille tämän menetelmän muunnelman mukaisesti.

Ryhmille, joissa oli 8 tavallista, Wistar-suvun
urospuolista rottaa, joista kukin painoi 200 - 240 g, ei
annettu vettä 48 tuntiin. Koeyhdisteet annettiin yksittäi-
sinä tai jaettuina, suun kautta annettavina annoksina sus-
pendoituina seokseen, jossa oli 2 % tärkkelystä ja 5 % po-
lyeteeniglykolia tislatussa vedessä sekä yksi tippa poly-
sorbaatti-80:tä. Kontrollieläimet saivat yksistään apuai-
netta. 60 minuutin kohdalla kukin rotta asetettiin yksit-

täiseen, kirkkaasta muovista valmistettuun lokeroon. Vesi-
johtovettä oli saatavilla ad libitum suuttimesta, joka
sijaitsi jonkin matkan päässä päälokerosta olevassa mus-
tassa laatikossa. 0,7 milliamperin vaihtojännitteinen,
5 sysäyksittäinen sähkövirta asetettiin ruostumattomasta
teräksestä valmistetun verkkolattian ja vesihanan välille.
Kunkin 20 sähköiskuttoman vesikulauksen jälkeen rotille
annettiin 2 sekunnin sähköisku. 20 sähköiskuttoman vesiku-
lauksen ja sitä seuraavan 2 sekunnin sähköiskun suhde si-
10 sältyi kokonaisaikaan, joka oli 3 minuuttia. Kunkin rotan
vastaanottamien sähköiskujen määrä 3 minuutin aikana tal-
lennettiin ja sitä verrattiin kontrolliryhmään. Koeyhdis-
teiden katsotaan vaikuttavan, mikäli koeryhmän saamien
sähköiskujen määrä on merkittävästi suurempi kuin kontrol-
15 liryhmän Mann-Whitney'n U-kokeella. Ts. koeyhdisteiden
katsotaan vaikuttavan, mikäli kokeessa ilmenee, että käsi-
telty rotta kestää hiukan enemmän kuin kaksinkertaisen
määrän sähköiskuja verrattuna käsittelemättömään rottaan.
Tulokset tästä in vivo -kokeesta, joka suoritettiin kah-
20 della esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetulla
yhdisteellä, annetaan taulukossa II.

Taulukko II

Ristiriitamenetelmä rotissa

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Tulos Sähköisku- jen luku- määrä/3min
4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)- 30 fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3- yyli]fenyyli]metanoni	25	19,1
4,5-dihydro-4-metyyli-7-[3-trifluori- metyyli]fenyyli]pyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karbonitriili	25	19,0

Vielä eräässä toisessa kokeessa, jota käytetään rauhoittavan vaikutuksen määrittämiseksi, mitataan koeyhdisteen kykyä inhiboida trituroidun bentsodiatsepiinin sitoutuminen nisäkkäiden aivoille spesifisiin reseptoreihin.

5 Käytettiin menetelmää, joka on muunnelma mentelmistä, jotka on kuvattu julkaisuissa R. F. Squires et al., Nature 266(21) (1977), s. 732, ja Mohler et al., Science 198 (1977), s. 849.

10 Käytettiin Wistar-sukuista urospuolisia albinorotia, jotka painoivat kukin 150 - 200 g. Koeyhdisteet liuotettiin dimetyyliformamidiin, etikkahappoon, etanoliin ja suolahappoon.

Rottien koko aivokuori homogenoitiin varovasti 20 tilavuuteen jääkylmää 0,32 M sakkaroosia, sentrifugoitiin kahdesti 1 000 g:ssä 10 minuutin ajan ja sitten uudelleen 15 30 000 g:ssä 20 minuutin ajan, jolloin muodostui käsittelemätön P_2 -synaptosomaalinen fraktio. P_2 -fraktio joko (1) suspendoitiin uudelleen hypotoniseen, 50 mM Tris.HCl:iin (pH 7,4), jota oli alkuperäiseen tilavuuteen 20 verrattuna kaksinkertainen määrä, tai (2) suspendoitiin uudelleen hypotoniseen, 10 mM Tris.HCl:iin (pH 7,4), jota oli puolet alkuperäisestä tilavuudesta, ja jäähdytettiin (-20 °C), kunnes se otettiin käyttöön. 25 Jäätäneet P_2 -preparaatit sulatettiin ja suspendoitiin uudelleen nelinkertaiseen homogenointitilavuuteen koehetkelä.

Sitoutumiskoe koostui 300 µl:sta P_2 -fraktiosuspensiota (0,2 - 0,4 mg proteiinia), 100 µl:sta koelääkeainetta 30 ja 100 µl:sta ^3H -diatsepaamia (1,5 nM, lopullinen pitoisuus) tai ^3H -flunitratsepaamia (1,0 nM, lopullinen pitoisuus), joka lisättiin 1,5 ml:aan 50 nM Tris.HCl:a (pH 7,4). Epäspesifisen sitoutumisen kontrollit ja kokonaissitoutumisen kontrollit saivat 100 µl diatsepaamia 35 (lopullinen pitoisuus 3 µM) ja vastaavasti 100 µl deionisoitua vettä koeyhdisteen sijaan. Näytteitä inkuboitiin

jäissä 30 minuuttia ja inkubointi päätettiin suodatukseen tyhjössä lasikuitusuodattimen läpi. Suodattimet pestiin kahdesti 5 ml:lla jääkylmää 5 mM Tris.HCl:a (pH 7,4) ja laitettiin ampulleihin tuikelaskentaa varten. Kun oli
5 kuivattu 50 - 60 °C:ssa 30 minuutin ajan, lisättiin 10 ml laimenninta ja radioaktiivisuus määritettiin nestetuikelaskimella.

Sitoutumisen ehkäisy laskettiin kokonaissitoutumisen ja koeyhdisteen läsnä ollessa tapahtuvan sitoutumisen välisenä erotuksena jaettuna kokonaissitoutumiselle kerrottuna sadalla.
10

Fysiologinen vaikutus voidaan osoittaa koeyhdisteellä, joka inhiboi ³H-bentsodiatsepiini-sitoutumista 12 % tai enemmän. Tällainen in vitro -vaikutus on biologisesti merkityksellinen, kun koeyhdiste osoittaa myös tilastollisesti merkittävää rauhoittavaa vaikutusta in vivo -kokeissa.
15

Tulokset tästä in vitro -kokeesta, joka suoritettiin esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetuilla edustavilla yhdisteillä, annetaan taulukossa III.

Taulukko III

³H-bentsodiatsepiinin aivoille ominaisiin reseptoreihin
sitoutumisen ehkäiseminen rotissa

5	Yhdiste	Ehkäisy %
10	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	15
	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karbonitriili	20
	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	54
15	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	90
	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]fenyyli- metanoni	76
	Fenyyli-[4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-pyridinyyli)- pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]metanoni	22
20	4,5-dihydro-4-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)- fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbo- nitriili	12
	2,2-dimetyyli-1-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo- [1,5-a]pyrimidin-3-yyli)-1-propanoni	28
	7-(3-fluorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,4-a]- pyrimidiini-3-karboksiamidi	39
25	3-kloori-4,5-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini	63
	4,5-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini	48
	7-(3,4-dikloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo- [1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	12
30		

Tiettyt kaavan I mukaisista uusista 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiineistä ovat aktiivisia verenpainetta alentavia aineita annettaessa myrkyttöminä annoksina nisäkkäille. Näiden yhdisteiden

5 verenpainetta alentava vaikutus tutkittiin menetelmällä, jonka ovat esittäneet P. S. Chan ja D. W. Poorvin, Clinical and Experimental Hypertension 1(6) (1979), ss. 817 - 830. Kokeessa käytetään urospuolisia, 16 viikkoa vanhoja, luonnollisesti kohonneen verenpaineen omaavia Okamoto-suvun rottia, joiden keskimääräinen valtimon keskiarvoveren-

10 paine on $160 \pm 1,5$ mmHg. 1 - 3 rottaa käytetään koeyhdistettä varten. Rotalle annetaan letkun avulla koeyhdistettä, joka on suspendoituna 2-%:iseen esikeitettyyn tärkkelykseen pitoisuutena 50 mg/ml, annoksena 100 mg/kg kehon painoa tai vähemmän, yhdessä 0,9-%:isen natriumkloridin kanssa, jota oli 25 ml/kg kehon painoa. Toinen samanlainen annos koeyhdistettä ilman natriumkloridia annetaan 24 tun-

15 tia myöhemmin. 28 tunnin kuluttua alkuperäisen annoksen antamisesta valtimon keskiarvoverenpaine mitataan Chanin ja Poorvinin menetelmällä vide supra. Menetelmä toistetaan tarvittaessa toisella ja kolmannella rotalla.

20

Tulokset tästä kokeesta, jossa käytettiin esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettuja edustavia yhdisteitä, ilmenevät taulukosta IV.

Taulukko IV

Valtimon keskiarvoverenpaineen alentaminen luonnollisesti korkean verenpaineen omaavissa rotissa

5	Yhdiste	VKVP/mm HG (rottien lkm)
	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	108 (1)
10	7-(2,5-dikloorifenyyli)-4,5-dihydro-2- metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3- karboksiamidi	95 (1)
	[4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-yyli]fenyyli- metanoni	122 (2)
15	Fenyyli-[4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-pyridyyli)- pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-yyli]metanoni	125 (1)
	4,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)- fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3- karbonitriili	128 (1)
20	4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini- 3-karboksiamidi	137 (1)
	2,2-dimetyyli-1-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo- [1,5-a]pyrimidin-3-yyli)-1-propanoni	114 (1)
25	Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut 4,5- dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinit ovat aktiivisia antidepressiivisinä aineina lämminverisis- sä eläimissä, kuten niiden tulokset osoittavat testattaes- sa niitä "stressin aiheuttama liikkumattomuus" -kokeella. Tässä kokeessa rottia pidettiin lämpimällä (44,5 °C) mutta vastenmielisellä pinnalla 15 minuuttia. 5 - 6 minuutin ku- luttua kontrollirotat alkoivat käyttäytyä hetkittäin si- ten, että ne olivat pitkällään ja liikkumattomina tietyn ajanjakson. Tähän käyttäytymiseen kulunut kokonaisaika mi- tattiin. Liikkumattomuutta kesti kontrollirotissa keski-	
30		
35		

määrin 200 sekuntia. Koeyhdisteet annettiin vatsakalvon sisäpuolelle määränä, joka oli 25 mg/kg kehon painoa. Yhdisteen katsottiin vaikuttavan, mikäli maksimikesto-aika oli <100 sekuntia (vähemmän kuin 50 % kontrolliarvosta)

5 useammassa kuin 50 %:ssa rotista.

Tulokset tästä kokeesta, jossa käytettiin edustavia kaavan I mukaisia yhdisteitä, ilmenevät taulukosta V.

Taulukko V

10 Stressillä aiheutettu liikkumattomuus -koe

		Reagoivien rottien/ Testattavien rottien	Keston keski-
Yhdiste		lukumäärä	arvo, s
15	4,5-dihydro-6-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4/5	55,0
20	7-(3-kloorifenyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4/5	75,5
	7-(3-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	2/3	66,7
25	7-(4-kloorifenyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	3/3	4,7

30 Uudet kaavan I mukaiset 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinit, jotka ovat tehokkaita lievitettäessä levottomuutta lämminverisissä eläimissä, annetaan määrinä, jotka ovat noin 0,1 - 35,0 mg/kg kehon painoa päivässä. Edulliset annostusohjeet optimaalisten

35 tulosten saamiseksi olisivat noin 0,5 - 20,0 mg/kg kehon painoa päivässä ja tällaiset annostusyksiköt annetaan si-

ten, että kokonaismäärä, noin 35 mg - 1,4 g aktiivista yhdistettä, annetaan 70 kg kehon painoltaan olevalle kohteelle 24 tunnin aikana.

5 Tiettyjen kaavan I mukaisten uusien 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien on todettu olevan erittäin käyttökelpoisia alentamaan kohonnutta verenpainetta tai lievittämään masennusta nisäkkäissä, kun yhdisteet annetaan määränä, joka on noin 2,5 - 100 mg/kg kehon painoa päivässä. Edullinen annostusohje optimaalisten tulosten saavuttamiseksi olisi noin 50 - 750 mg annosta kohden. Tällaiset annostusyksiköt annetaan siten, että kokonaismäärä noin 100 mg - 3,0 g aktiivista ainetta annetaan noin 70 kg painavalle kohteelle 24 tunnin aikana.

15 Annostusohje voidaan edellä selostettuihin tarkoituksiin sovittaa siten, että saadaan optimaalinen terapeuttinen vaikutus. Esimerkiksi voidaan antaa useampiin osiin jaetut annokset päivittäin tai annosta voidaan suhteellisesti vähentää terapeuttisen tilanteen osoittaman vaatimuksen mukaisesti. Eräs selvä käytännöllinen etu on se, että nämä yhdisteet voidaan antaa millä tahansa tunnetulla tavalla, kuten suun kautta, suonensisäisesti, lihakseen tai ihon alle.

20 Aktiiviset yhdisteet voidaan antaa suun kautta esimerkiksi yhdessä inertin laimentimen tai syötäväksi kelpaavan kantaja-aineen kanssa. Ne voidaan laittaa koviin tai pehmeäkuorisiin gelatiinikapseleihin tai ne voidaan puristaa tableteiksi tai valmistaa muuhun tavanomaiseen antomuotoon. Ne voidaan myös sisällyttää suoraan ruokavaliin.

30 Tällaisten antomuotojen tulisi sisältää vähintään 0,1 % aktiivista yhdistettä. Määrä voi luonnollisesti vaihdella ja se voi tarkoituksenmukaisesti olla noin 2 - 60 % yksikön painosta. Edullinen suun kautta annettava annostusyksikkömuoto sisältää noin 5 - 200 mg aktiivista yhdistettä.

35

Tabletit, kapselit ja vastaavat voivat sisältää myös tavallisia lisäaineita, kuten sitovaa ainetta, apuainetta, hajottavaa ainetta, voiteluainetta, makeuttavaa ainetta tai makua antavaa ainetta. Luonnollisesti kaikkien annostusyksikkömuotojen valmistamiseen käytettävien aineiden tulee olla farmaseuttisesti puhtaita ja pääasiallisesti myrkyttömiä käytettävänä määrinä. Lisäksi nämä aktiiviset yhdisteet voidaan sisällyttää pitkitetysti vapautuviin valmisteisiin ja formulaatioihin.

Nämä aktiiviset yhdisteet voidaan antaa myös ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tai vatsakalvon sisäpuolelle. Liuokset ja suspensiot, joissa nämä aktiiviset yhdisteet ovat vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana, voidaan valmistaa veteen, sopivasti sekoittamalla pinta-aktiivisen aineen, kuten natriumlauryylisulfaatin kanssa, tai emulsoivan tai stabiloivan aineen, kuten hydroksipropyyliselluloosan kanssa. Dispersiot voidaan myös valmistaa glyseroliin, nestemäisiin polyeteeniglykoleihin sekä niiden öljyissä oleviin seoksiin.

Injektoitaviksi sopiviin farmaseuttisiin muotoihin kuuluvat steriilit vesiliuokset tai dispersiot ja steriilit jauheet, joita käytetään steriilien injektoitavien liuosten tai dispersioiden ennalta valmistamattomiin valmisteisiin.

Seuraavat ei-rajoittava esimerkit 1 - 63 valaisevat keksinnön mukaista menetelmää 4,5-dihydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiinien valmistamiseksi, jolloin esimerkit 1 - 18 kuvaavat lähtöaineiden valmistusta.

Esimerkki 1

7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]-pyrimidiini-3-karboksiamidi

Seosta, jossa oli 3,0 g 7-[α,α,α -trifluori-m-tolyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (valmistettu US-patenttijulkaisussa 4 236 005 kuvatulla tavalla) ja 150 ml väkevää rikkihappoa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Sitten liuos kaadettiin varovasti jääve-

teen samanaikaisesti sekoittaen. Muodostunut valkoinen saostuma otettiin talteen, pestiin vedellä ja sitten kyl-
lästetyllä natriumbikarbonaatilla, kunnes se oli neutraa-
lia. Kiinteää ainetta kuumennettiin 1 litran kanssa iso-
propyylialkoholia ja suodatettiin. Valkoinen kiinteä aine
5 kuivattiin tyhjässä ja näin saatiin esimerkin tuote värit-
tömänä kiinteänä aineena; sp. 256 - 258 °C.

Esimerkki 2

7-[2,5-dikloorifenyyli]-2-metyylipyratsolo[1,5-a]-
10 pyrimidiini-3-karboksiamidi

Seosta, jossa oli 31,0 g 2',5'-diklooriasetofenonia
ja 25 ml N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaalua, kuumen-
nettiin höyryhauteella 6 tuntia, minkä jälkeen se haihdu-
tettiin kuiviin tyhjässä. Jäännös suspendoitiin heksaaniin
15 ja suodatettiin ja näin saatiin 35,3 g 2',5'-dikloori-3-
dimetyyliaminoakrylofenonia oranssinvärisinä kiteinä; sp.
83 - 85 °C.

Seosta, jossa oli 12,2 g 3-amino-4-syaani-5-metyyli-
pyratsolia ja 24,4 g 2',5'-dikloori-3-dimetyyliaminoakry-
lofenonia 250 ml:ssa jäätikkää, kuumennettiin höyryhau-
teella 4 tuntia. Seos jäähdytettiin, jolloin saatiin 21,28
20 g 7-(2,5-dikloorifenyyli)-2-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
imidiini-3-karbonitriiliä harmahtavanvalkoisina kiteinä.

Edellä mainittu tuote (21,28 g) liuotettiin väkevään
25 rikkihappoon ja liuosta sekoitettiin 5 tuntia. Liuos kaa-
dettiin varovasti jäihin. Muodostunut saostuma otettiin
talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja ilmakeivattiin,
jolloin saatiin otsikon tuote värittöminä kiteinä; sp. 234
- 236 °C.

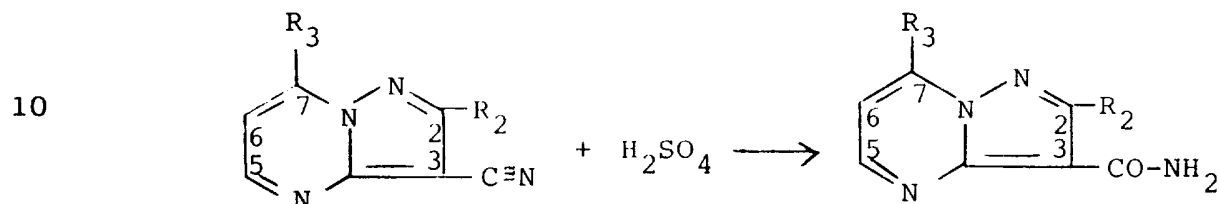
30 Muut pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-1-karboksiamidit,
jotka valmistettiin vastaavista pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-
3-karbonitriileistä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, on
lueteltu taulukossa VI.

35 Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriilit val-
mistettiin menetelmillä, jotka on selostettu US-patentti-
julkaisuissa 4 178 449, 4 236 005 ja 4 281 000, saattamal-

la sopiva 3-(dimetyyliamino)akrylofenonivälituote reagoi-
maan sopivasti substituoidun 3-aminopyratsoli-4-karbonit-
riilin kanssa.

Taulukko VI

Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamideja



15

	Esim.	Yhdiste	R ₂	R ₃	Sp. °C
	3	7-fenyylipyratsolo[1,5-a]- pyrimidiini-3-karboksiamidi	H		236 - 238,5
20	4	2-metyyli-7-fenyylipyratsolo- [1,5-a]pyrimidiini-3- karboksiamidi	CH ₃		233 - 235
	5	7-(3-pyridinyyli)pyratsolo- [1,5-a]pyrimidiini-3- karboksiamidi	H		285 - 286
25	6	7-(4-pyridinyyli)pyratsolo- [1,5-a]pyrimidiini-3- karboksiamidi	H		394 - 396
30	7	7-(3-fluorifenyyli)pyratsolo- [1,5-a]pyrimidiini-3- karboksiamidi	H		247 - 249

Esimerkki 8Fenyyli-(7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo-
[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)metanoni

Reaktioseosta, jossa oli 1,87 g (3-amino-1H-pyratsol-4-yyli)fenyyylimetanonia ja 2,43 g 3-dimetyyliamino-1-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-2-propen-1-onia 25 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 6 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiteinen jäännös. Tämä jäännös jaettiin kyl-
lästetyn natriumbikarbonaatin vesiliuoksen ja dikloorime-
taanin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä
natriumsulfaatilla ja sitten se kaadettiin ohuen vesipi-
toisen magnesiumsilikaattikerroksen läpi. Lisäämällä hek-
saania palautusjäähdytyslämpötilassa olevaan eluaattiin
saatiin kiteytyminen aikaan. Jäähdyttämisen jälkeen halut-
tu tuote otettiin talteen kiteinä; sp. 148 - 150 °C.

Esimerkki 9Fenyyli-[7-(4-pyridinyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-
3-yyli]metanoni

Seuraamalla esimerkin 8 yleistä menetelmää ja saat-
tamalla (3-amino-1H-pyratsol-4-yyli)fenyyylimetanoni rea-
goimaan 3-dimetyyliamino-1-(4-pyridinyyli)-2-propen-1-
onin kanssa saatiin haluttu tuote; sp. 185 - 186 °C.

Esimerkki 107-(3-kloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-
3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 50,0 g 3'-kloori-3-dimetyyliamino-
akrylofenonia, 25,0 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja
500 ml jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpöti-
lassa 2 tuntia. Kuumennettaessa seoksesta tuli liuos ja
saostuma muodostui, kun seos oli ollut tunnin palautus-
jäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin ja kiteet
otettiin talteen ja jauhettiin hienoksi kyllästetyssä nat-
riumbikarbonaatin vesiliuoksessa, suodatettiin, pestiin
vedellä ja kuivattiin sitten, jolloin saatiin 49,0 g esi-
merkin tuotetta värittöminä kiteinä; sp. 238 - 240 °C.

Esimerkki 117-(3-nitrofenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 24,4 g 3-dimetyyliamino-3'-nitro-akrylofenonia, 13,0 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 120 ml jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 7 tuntia ja sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Saostuma otettiin talteen, jauhettiin hienoksi kyllästetyssä natriumbikarbonaatin vesiliuoksessa, suodatettiin ja pestiin vedellä. Sitten kiinteä aine jauhettiin hienoksi asetonitriilissä, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin haluttu tuote; sp. 244 - 246 °C.

Esimerkki 12N-[3-(3-syaanipyratsolo[1,5-a]pyrimidin-7-yyli)-fenyyli]-N-metyyliasetamidi

Seosta, jossa oli 540 mg 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä, 1,23 g N-{3-[3-(dimetyyliamino)-1-okso-2-propenyyli]fenyyli}-N-metyyliasetamidia ja 50 ml jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 8 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin. Jäännös jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin, kaadettiin vesipitoisen magnesiumsilikaattikerroksen läpi ja palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuneeseen suodokseen lisättiin heksaania tuotteen kiteyttämiseksi. Seos jäähdytettiin ja kiinteä aine otettiin talteen, jolloin saatiin haluttu tuote; sp. 195 - 197 °C.

Esimerkki 13N-[3-(3-syaanipyratsolo[1,5-a]pyrimidin-7-yyli)-fenyyli]asetamidi

Seosta, jossa oli 6,0 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä, 13,0 g N-{3-[3-(dimetyyliamino)-1-okso-2-propenyyli]fenyyli]asetamidia ja 100 ml jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 4 tuntia. Seisotettaessa huoneen lämpötilassa muodostui saostuma. Saostuma eristettiin, pestiin heksaanilla ja sitten eetterillä ja kui-

vattiin. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin asetonitriili-N,N-dimetyyliformamidista ja näin saatiin otsikon tuote; sp. 252 - 254 °C.

Esimerkki 14

5 7-(3-kloorifenyyli)-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
 imidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 50,0 g 3-klooriasetofenonia ja 75,0 ml N,N-dimetyyliasetamididimetyyliasetaalaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia. Seos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä. Öljy jauhettiin hienoksi heksaanissa samanaikaisesti jäähauteessa jäähdyttäen. Kiteiden muodostuminen saatiin aikaan hankaamalla. Kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 60,2 g 1-(3-kloorifenyyli)-N-(dimetyyliamino)-2-buten-1-onia punaisina kiteinä; sp. 38 - 40 °C.

Seosta, jossa oli 30,0 g edellä mainittua yhdistettä, 14,48 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 200 ml jääetikkaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 2 tuntia, jolloin muodostui kiinteää ainetta. Seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen se suodatettiin. Valkoista kiteistä saostumaa jauhettiin hienoksi natriumbikarbonaatin kanssa seoksen neutraloimiseksi ja sitten se suodatettiin. Kiteet pestiin runsaalla vedellä ja sitten ne kuivattiin, jolloin saatiin esimerkin tuote valkoisina kiteinä; sp. 218 - 220 °C.

Esimerkki 15

7-(4-kloorifenyyli)-5-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
imidiini-3-karbonitriili

30 Seosta, jossa oli 25,0 g 4-klooriasetofenonia ja 40 ml N,N-dimetyyliasetamididimetyyliasetaalaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Seos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin punaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi n-heksaanissa ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 15,6 g 1-(4-kloorife-

nyyli)-3-(dimetyyliamino)-2-buten-1-onia punaisina kiteinä; sp. 103 - 105 °C.

Seosta, jossa oli 15,6 g edellä mainittua yhdistettä, 7,53 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 150 ml jääetikkaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 15 minuuttia. Seoksesta tuli liuos ja sitten palautusjäähdytyslämpötilassa kuumentamisen aikana muodostui saostuma. Seos suodatettiin, jolloin saatiin vaaleanruskeaa kiinteää ainetta. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa, kunnes pH oli 7 - 8, sitten se otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 17,2 g käsittelemätöntä tuotetta. 1 g tuotetta jauhettiin hienoksi vedessä ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin ja kiinteä aine kuivattiin, jolloin saatiin haluttu tuote ruskeina kiteinä; sp. 285 - 287 °C.

Esimerkki 16

5-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo-[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 20,0 g 3-trifluorimetyyliasetofenonia ja 20 ml N,N-dimetyyliasetamididimetyyliasetaalaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin punaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi n-heksaanissa ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 18,0 g 3-(dimetyyliamino)-1-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-2-buten-1-onia punaisina kiteinä; sp. 71 - 73 °C.

Seosta, jossa oli 18,0 g edellä mainittua yhdistettä, 7,56 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 150 ml jääetikkaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin keltaisenvalkoisia kiteitä. Kiteet jauhettiin hienoksi kyllästetyn natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kanssa ja sitten seos suodatettiin. Kiteet pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine liuotet-

tiin 80 ml:aan kuumaa etanolia ja jäähdytettiin jäähau-
teessa samalla hangaten kiteytymisen aikaansaamiseksi.

Tuote otettiin talteen suodattamalla ja kuivaamalla ja
näin saatiin tuote vaaleankermanvärisinä kiteinä; sp. 153

5 - 155 °C.

Esimerkki 17

7-(3-kloorifenyyli)-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
imidiini-3-karbonitriili

10 Seosta, jossa oli 75,0 g m-klooripropiofenonia ja
200 ml N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaalua, sekoitet-
tiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 16 tuntia.

Seos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin mustaa öljyä.
Öljylle suoritettiin Kugelrohrin tislauk 0,5 mmHg:ssa ja
110 °C:ssa kiehuu-
15 nös otettiin talteen, jolloin saatiin 35,0 g 3'-kloori-3-
dimetyyliamino-2-metyyliakrylofenonia mustana öljynä.

Seosta, jossa oli 25,0 g edellä mainittua yhdistet-
tä, 11,88 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 250 ml
jääetikkaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdy-
20 tyksellä 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyh-
jössä, jolloin saatiin tummanruskeaa kiinteää ainetta.
Kiinteä aine jauhettiin hienoksi kyllästetyn natriumbikar-
bonaatin vesiliuoksen kanssa ja sitten seos suodatettiin,
jolloin saatiin otsikon tuote valkoisina kiteinä; sp. 206
25 - 208 °C.

Esimerkki 18

7-(4-kloorifenyyli)-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
imidiini-3-karbonitriili

30 Seosta, jossa oli 50,0 g p-klooripropiofenonia ja
200 ml N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaalua, sekoitet-
tiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 28 tuntia.

Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kel-
taista öljyä. Öljylle suoritettiin Kugelrohrin tislauk.
Tislauksesta jäljelle jäänyt öljy otettiin talteen ja jau-
35 hettiin hienoksi heksaanissa, jolloin saatiin kiteitä.
Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja näin saa-

tiin 21,5 g 4'-kloori-3-dimetyyliamino-2-metyyliakrylofenonia keltaisina kiteinä; sp. 45 - 47 °C.

Seosta, jossa oli 21,5 g edellä mainittua yhdistettä, 10,368 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä ja 250 ml jääetikkaa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 24 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeita kiteitä. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi kyllästetyn natriumbikarbonaatin vesiliuoksen kanssa pH:n saamiseksi arvoon 7 - 8, ja sitten seos suodatettiin. Kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivatettiin, jolloin saatiin haluttu tuote vaaleanruskeina kiteinä; sp. 154 - 157 °C.

Esimerkki 19

4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Liuokseen, jossa oli 6,0 g 7-(α,α,α -trifluori-m-tolyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (US-patenttijulkaisu 4 236 005, esimerkki 3) 100 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin vähitellen 3,0 g natriumsyaaniboorihydridiä huoneen lämpötilassa typen läsnä ollessa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja sitten se liuotettiin dikloorimetaaniin. Orgaaninen liuos neutraloitiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote valkoisena kiinteänä aineena. Tuote uudelleenkiteytettiin isopropyylialkoholista; sp. 175 - 177 °C.

Esimerkin 19 yleistä menetelmää seuraten ja saattamalla sopiva pyratsolo[1,5-a]pyrimidiinijohdannainen reagoimaan natriumsyaaniboorihydridin kanssa, saatiin taulukossa VII luetellut, esimerkkien 20 - 38 dihydrotuotteet.

Taulukko VII

Esim.	Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannainen	Dihydrotuote	sp. °C
20	7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	169 - 172
21	7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	109 - 111
22	7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri	108 - 110
23	7-(m-fluorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	7-(3-fluorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	196 - 198
24	7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	157 - 160
25	7-(2,5-dikloorifenyyli)-2-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	7-(2,5-dikloorifenyyli)-4,5-dihydro-2-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	93 - 96

(jatkuu...)

Esim.	Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannainen	Dihydrotuote	sp. °C
26	7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	4,5-dihydro-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	149 - 152
27	2-metyyli-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	4,5-dihydro-2-metyyli-7-fenyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	275 - 277
28	7-(3-pyridyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	4,5-dihydro-7-(3-pyridyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	182 - 184
29	fenyyli-[7-[3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]metanoni	4,5-dihydro-7-[3-(trifluori)-metyyli]fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]fenyyli]metanoni	115 - 117
30	7-(3-kloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	7-(3-kloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	183 - 186
31	7-(3-nitrofenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4,5-dihydro-7-(3-nitrofenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	230 - 233
32	N-[3-(3-syaanipyratsolo[1,5-a]pyrimidin-7-yyli)fenyyli]-N-metyyliasetamidi	N-[3-(3-syaani-4,5-dihydro-pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)fenyyli]-N-metyyliasetamidi	68 - 71

(jatkuu...)

Esim.	Pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini johdannainen	Dihydrotuote	sp. °C
33	N-[3-(3-syaanipyratsolo[1,5-a]pyrimidin-7-yyli)fenyli]asetamidi	N-[3-(syaani-4,5-dihydro-pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-7-yyli)fenyli]asetamidi	224 - 227
34	7-(3-kloorifenyli)-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	7-(3-kloorifenyli)-4,5-dihydro-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	206 - 208
35	7-(4-kloorifenyli)-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	7-(4-kloorifenyli)-4,5-dihydro-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	203 - 205
36	5-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4,5-dihydro-5-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	160 - 163
37	6-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	4,5-dihydro-6-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili	178 - 182
38	7-(3-fluorifenyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	7-(3-fluorifenyli)-4,5-dihydro-pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi	122 - 125

Esimerkki 394,5-dihydro-4-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

5 Seosta, jossa oli 1,5 g 4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (esimerkki 19) ja 220 mg 60-%:ista natriumhydridiä m-
neraaliöljydispersiona 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen läsnä ollessa 3,5
10 tuntia. Sitten lisättiin 1 ml jodimetaania ja reaktioseosta sekoitettiin typen läsnä ollessa 16 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä. Öljy kiteytyi n-heksaanissa hienoksi jauhettaessa, jolloin saatiin tuote, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/-
15 hekseenistä (1:4) ja näin saatiin haluttu tuote keltaisina kiteinä; sp. 120 - 122 °C.

Esimerkki 404,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi

20 Liuosta, jossa oli 3,44 g 4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidia (esimerkki 24) 40 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin typen läsnä ollessa ja kuumennettiin 60 °C:seen öljyhauteella. Sitten lisättiin 5,0 ml trietyylisilaania ja seosta sekoitettiin 60 °C:ssa 24 tuntia. Reaktioseos
25 jäähdytettiin ja kaadettiin varovasti dekantterilasiin, jossa oli 25-%:ista kaliumhydroksidin vesiliuosta ja murskattua jäätä. Saostunut tuote uutettiin kloroformiin. Kloroformi pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiteitä, jotka uudelleenkiteytettiin
30 tolueeni/heksaanista ja näin saatiin haluttu tuote: sp. 152 - 154 °C.

Esimerkki 414,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

35 Seosta, jossa oli 1,0 g 4,5,6,7-tetrahydro-7-[3-

(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidia, 0,44 g kaliumkarbonaattia ja 10 ml etyyliklooriformiaattia 30 ml:ssa p-dioksaania, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Seos haihdutettiin 5 kuiviin tyhjössä. Jäännös uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt uutteen suodatettiin ja sitten haihdutettiin ja näin saatiin 0,6 g öljyä. Öljy jauhettiin hienoksi eetteri/heksaanilla, jolloin saatiin 250 mg valkoista kiinteää ainetta. Kiinteälle aineelle suoritettiin preparatiivinen 10 paksukerroskromatografointi käyttäen kloroformi/etanolia (10:1). Tuote, jonka R_f -arvo oli 0,64, otettiin talteen ja erotettiin, jolloin saatiin esimerkin tuote valkoisena kiinteänä aineena; sp. 183 - 185 °C.

Esimerkki 42

15 Fenyyli-[4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-pyridinyyli)-pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]metanoni

20,0 g:n annokseen fenyyli-[7-(4-pyridinyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli]metanonia (valmistettu esimerkiksi 9 kuvatulla tavalla), jota suspendoitiin ja sekoitettiin 20 100 ml:ssa jääetikkaa typen läsnä ollessa, lisättiin vähitellen 8,5 g natriumsyaaniboorihydridiä ja tämän lisäyksen aikana lisättiin vielä 50 ml jääetikkaa. 3 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja sitä käsiteltiin kyllästetyllä 25 natriumbikarbonaatilla, kunnes se oli emäksinen. Orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Haihduttamalla saatiin kumimaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin isopropyylialkoholista, jolloin saatiin haluttu tuote vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; sp. 186 - 189 °C.

Esimerkki 43

7-(3-fluorifenyyli)-4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

35 5,0 g:n annokseen, jossa oli 7-(3-fluorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (valmistettu esimerkisissä 23 kuvatulla tavalla) 50 ml:ssa

trifluorietikkahappoa ja jota sekoitettiin typen läsnä ollessa ja kuumennettiin 60 °C:seen, lisättiin 7,2 ml trietyylisilaania. Kuumennusta jatkettiin 4 tuntia, sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos kaadettiin varovasti jäillä jäähdytettyyn dekantterilasiin, jossa oli 150 ml vettä ja 40 g kaliumhydroksidia. Muodostunut saostuma otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine liuotettiin dikloorimetaaniin ja suodatettiin vesipitoisen magnesiumsilikaatin läpi. Haihduttamalla suodos saatiin valkoista kiinteää ainetta. Uudelleenkiteyttämällä isopropyylialkoholista saatiin haluttu tuote; sp. 146 - 148 °C.

Esimerkki 44

7-(3-kloorifenyyli)-4,5,6,7-tetrahydropyratsolo-
[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

8,0 g:n annokseen 7-(3-kloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (valmistettu esimerkissä 30 kuvatulla tavalla), joka oli 65 ml:ssa trifluorietikkahappoa ja jota sekoitettiin typen läsnä ollessa ja kuumennettiin 55 °C:seen, lisättiin 7,3 ml trietyylisilaania. Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin 60 °C:ssa 7,5 tuntia. Sitten seos kaadettiin varovasti jäillä jäähdytettyyn dekantterilasiin, jossa oli 100 ml 25-%:ista vesipitoista kaliumhydroksidia. Muodostunut saostuma otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin kloroformiin. Kloroformiliuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja näin saatiin 6,8 g valkoisia kiteitä. Kiteet jauhettiin hienoksi eetterissä. Eetteri otettiin talteen ja kiteitä muodostui. Kiteet pestiin eetterillä, jolloin saatiin 2,8 g valkoisia kiteitä. Käsittelemätön tuote (2,8 g) kromatografoitiin neste-kromatografilla käyttäen silikageelikolonnia ja eluoimiseen 5-%:ista etyyliasetaatti/kloroformia. Haluttua tuotetta sisältänyt fraktio otettiin talteen ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiteitä; sp. 148 - 150 °C.

Esimerkki 457-(3-kloorifenylyli)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyyli-pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Punnitsemattomaan määrään 7-(3-kloorifenylyli)-5-metyylipyrratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (valmistettu esimerkissä 14 kuvatulla tavalla), joka oli sekoitetussa seoksessa, jossa oli 1 litra tetrahydrofuraania ja 1 litra metyylialkoholia typen läsnä ollessa, lisättiin vähitellen 20,0 g natriumboorihydridiä. Seosta sekoitettiin 8 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten sen annettiin seistä 3 päivää, jolloin saatiin kaksi kerrosta. Päällimäinen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista öljyä. Öljy liuotettiin 250 ml:aan kloroformia ja suodatettiin vesipitoisen magnesiumsilikaatin läpi ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Öljy jauhettiin hienoksi eetterissä ja kiteitä muodostui haggattaessa. Kiteet otettiin talteen ja näin saatiin haluttu tuote valkoisina kiteinä; sp. 192 - 195 °C.

Esimerkki 467-(4-kloorifenylyli)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyyli-pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

17,2 g:n annokseen 7-(4-kloorifenylyli)-5-metyylipyrratsolo[1,5-a]pyrimidiinikarbonitriiliä (valmistettu esimerkissä 15 kuvatulla tavalla), joka oli sekoitetussa seoksessa, jossa oli 1 litra tetrahydrofuraania ja 1 litra metyylialkoholia, lisättiin vähitellen typen läsnä ollessa 10,0 g natriumboorihydridiä. Seosta kuumennettiin 55 °C:ssa 6 tuntia ja sitten se haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kumimaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi eetterissä, minkä jälkeen se otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin haluttu tuote valkoisina kiteinä; sp. 215 - 217 °C.

Esimerkki 47

4,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenylyli]-pyrratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 14,0 g 5-metyyli-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä (valmistettu esimerkissä 16 kuvatulla tavalla) 250 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin typen läsnä ollessa 29,5 g natriumsyaaniboorihydridiä. Seosta kuumennettiin 55 - 60 °C:ssa vesihauteessa 16 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta. Kiinteä aine jauhettiin hienoksi kyllästetyssä natriumbikarbonaatissa seoksen neutraloimiseksi pH-arvoon 7 - 8. Kiteet otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin 200 ml:aan absoluuttista etanolia kuumentamalla höyryhauteella. Liuos haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 10,1 g valkoisia kiteitä. Käsittelemätön tuote kromatografoitiin Waters Prep. 500A Liquid Chromatograph-nestekromatografilla käyttäen silikageelikolonnia ja eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla (35:65) ja kahden piikin fraktiot kerättiin. Toisen piikin fraktio haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin esimerkin tuote valkoisina kiteinä; sp. 192 - 194 °C.

Esimerkki 48

4,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 1,5 osaa 4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä, 50 osaa etyyliasetaattia, 10 osaa etikkahappoa ja 0,2 osaa 5-%:inen palladium/hiili -katalyyttiä, ravisteltiin Parr-hydrauslaitteessa noin 207 kPa:n vety-paineessa 4,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja emäliuos väkevöitiin liuottimen poistamiseksi. Saatu keltainen öljy kiteytettiin jauhamalla hienoksi eetterissä. Kiteinen tuote uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista lisäämällä heksaania. Tuote, 4,5,6,7-tetrahydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili, sulii lämpötilassa 181 - 183 °C.

Esimerkki 494,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi

5 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 4,0 g pyratsolo-
[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä 200 ml:ssa metyyli-
koholia, lisättiin typen läsnä ollessa huoneen lämpötilas-
sa yhtenä annoksena 3 natriumboorihydridinappia. Seosta
sekoitettiin useita tunteja ja sitten sen annettiin seistä
huoneen lämpötilassa. Tuote otettiin talteen suodattamalla
10 ja näin saatiin 1,75 g 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5a]-
pyrimidiini-3-karbonitriiliä; sp. 206 - 207 °C.

Edellä mainittu tuote (1,75 g) liuotettiin väkevään
rikkihappoon ja sekoitettiin 16 tuntia. Reaktioseos kaa-
dettiin varovasti jäihin ja tehtiin heikosti emäksiseksi
15 ammoniumhydroksidilla. Saostuma otettiin talteen suodatta-
malla, jolloin saatiin esimerkin tuote värittöminä kitei-
nä; sp. 247 - 248 °C.

Esimerkki 50

20 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyylipyratsolo[1,5-a]pyr-
imidiini-3-karbonitriili

25 Sekoitettua seosta, jossa oli 7,32 g 5-amino-3-me-
tyylipyratsoli-4-karbonitriiliä ja 10,0 g malonialdehydi-
bis(dimetyyliasetalia) 50 ml:ssa jääetikkaa, kuumennet-
tiin palautusjäähdytyslämpötilassa 8 tuntia. Reaktioseos
jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös jaettiin
kyllästetyn natriumbikarbonaatin ja dikloorimetaanin kes-
ken. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsul-
faatilla ja kaadettiin magnesiumsilikaatin läpi. Eluentti
haihdutettiin ja näin saatiin 7,65 g 2-metyylipyratsolo-
30 [1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä; sp. 179 - 181 °C.

35 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 5,0 g edellä mai-
nittua tuotetta 250 ml:ssa metyylialkoholia typen läsnä
ollessa, lisättiin natriumboorihydridiä. Seosta sekoitet-
tiin huoneen lämpötilassa useita tunteja ja sitten se vä-
kevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin dikloorimetaani/-
n-heksaanista, jolloin saatiin haluttu tuote värittöminä
kiteinä; sp. 170 - 172 °C.

Esimerkki 514,5,6,7-tetrahydro-2-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksiamidi

1,0 g:n annos 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyylipyratsolo-
5 [1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä liuotettiin sekoit-
taen 5,0 ml:aan väkevää rikkihappoa. Seosta sekoitettiin 6
tuntia huoneen lämpötilassa, sitten se kaadettiin jäihin.
Tämä seos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksi-
dilla ja suodatettiin sitten, jolloin saatiin esimerkin
10 tuote värittömänä kiinteänä aineena; sp. 234 - 236 °C.

Esimerkki 524,5,6,7-tetrahydro-2-metyyli-5,7-dipropyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Sekoitettua seosta, jossa oli 4,88 g 5-amino-3-me-
15 tyylipyratsoli-4-karbonitriiliä ja 6,25 g 4,6-nonaanidio-
nia 50 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytys-
lämpötilassa 10 tuntia. Palautusjäähdytyslämpötilassa pi-
tämisen jälkeen reaktioseosta käsiteltiin esimerkissä 50
kuvatulla tavalla ja näin saatiin 7,80 g 2-metyyli-5,7-
20 dipropyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä;
sp. 73 - 74 °C.

2,0 g:n annokseen edellä mainittua yhdistettä, joka
oli 80 ml:ssa metyylialkoholia typen läsnä ollessa, lisät-
tiin vähitellen 0,33 g natriumboorihydridiä samanaikaises-
25 ti liuosta sekoittaen. Tunnin kuluttua liuotin haihdutet-
tiin ja jäännös jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaatin
ja dikloorimetaanin kesken ja puhdistettiin tässä edellä
selostetulla tavalla ja näin saatiin esimerkin tuote; sp.
98 - 99 °C.

Esimerkki 534,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo, etyyliesteri

Sekoitettua seosta, jossa oli 10,88 g 5-amino-4-
pyratsolikarboksyylihappoetyyliesteriä, 11,51 g malonial-
35 dehydibis(dimetyyliasetaalina) ja 100 ml jääetikkaa, kuu-
mennettiin palautusjäähdytyksellä 16 tuntia, sitten sitä

käsiteltiin esimerkissä 50 selostetulla tavalla ja näin saatiin 7,8 g pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyyliahappoetyyliesteriä.

5 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 5,0 g edellä mainittua tuotetta 200 ml:ssa etyylialkoholia sekä 100 ml metyylialkoholia, lisättiin typen läsnä ollessa huoneen lämpötilassa vähitellen noin 1,0 g natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia ja sitten haihdutettiin tyhjössä. Jäännös jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen 10 kerros kaadettiin lyhyen, vesipitoista magnesiumsilikaattia sisältävän kolonnin läpi ja n-heksaania lisättiin eluenttiin tuotteen kiteyttämiseksi. Uudelleenkiteyttämällä dikloorimetaani/heksaanista saatiin haluttu tuote; sp. 15 158 - 159 °C.

Esimerkki 54

Fenyyli-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)metanoni

20 Seosta, jossa oli 1,87 g (3-amino-1H-pyratsol-4-yyli)fenyyylimetanonia (valmistettu US-patenttihakemuksessa sarjanumero 612 811, jätetty 24.5.1984, selostetulla tavalla), 1,64 g malonialdehydibis(dimetyyliasetaalina) ja 25 ml jäätikkää, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 6 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja kiinteää ainetta 25 käsiteltiin esimerkissä 50 selostetulla tavalla ja näin saatiin 1,70 g fenyyli-pyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyylimetanonia; sp. 174 - 175 °C.

30 Seosta, jossa oli 3,07 g edellä mainittua yhdistettä (valmistettu edellä selostetulla tavalla), 60 ml N,N-dimetyyli-formamidia ja 600 mg 10-%:inen palladium/hiili -katalyyttiä, hydrattiin alkuperäisessä vetypaineessa, joka oli 103 kPa, kunnes vetyä ei enää absorboitunut. Syntynyt seos suodatettiin katalyytin poistamiseksi ja haihdutettiin kuiviin. Käsittelemätön tuote jaettiin dikloorimetaanin ja 35 kyllästetyn natriumbikarbonaattivesiliuoksen kesken ja erottamisen jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin vedettö-

mällä natriumsulfaatilla ja kaadettiin lyhyen, vesipitoista magnesiumsilikaattia sisältävän kolonnin läpi. Eluentia kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa höyryhau-
teella lisäten vähitelleen n-heksaania. Kun kiteytyminen
5 havaittiin, liuos jäähdytettiin ja kiinteä aine otettiin
talteen suodattamalla, jolloin saatiin haluttu tuote; sp.
173 - 174 °C.

Esimerkki 55

2-furanyyli-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]-
10 pyrimidin-3-yyli)metanoni

Seosta, jossa oli 7,08 g (3-amino-1H-pyratsol-4-
yyli)-2-furanyylimetanonia (valmistettu US-patenttihak-
muksessa sarjanumero 612 811, jätetty 24.5.1984, seloste-
tulla tavalla), 8,20 g malonialdehydibis(dimetyyliasetaa-
15 lia) ja 100 ml jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdy-
tyslämpötilassa 8 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja
kiinteää ainetta käsiteltiin esimerkissä 50 selostetulla
tavalla, jolloin saatiin 4,92 g 2-furanyylipyratsolo-
[1,5-a]pyrimidin-3-yyylimetanonia; sp. 222 - 224 °C.

20 Seosta, jossa oli 1,0 g edellä mainittua yhdistettä,
100 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 500 mg 10-%:inen palla-
dium/hiili -katalyyttiä, hydrattiin ja eristettiin esimer-
kissä 54 kuvatulla tavalla ja näin saatiin 2-furanyyli-
(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)metano-
25 nia; sp. 138 - 139 °C.

Esimerkki 56

2,2-dimetyyli-1-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo-
[1,5-a]pyrimidin-3-yyli)-1-propanoni

Seosta, jossa oli 25,0 g pivaloyyliasetonitriiliä 50
ml:ssa N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaalina, sekoitet-
30 tiin huoneen lämpötilassa 8 tuntia argonin läsnä ollessa,
minkä jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännökseen lisät-
tiin n-heksaania sekoittaen. Tuote otettiin talteen suo-
dattamalla ja näin saatiin 34,6 g 2-[(dimetyyliamino)mety-
35 leeni]-4,4-dimetyyli-3-oksopentaaninitriiliä.

Seosta, jossa oli 18,0 g edellä mainittua yhdistettä, 15,0 g aminoguanidiininitraattia, 250 ml etyylialkoholia ja 11,0 ml 10 N natriumhydroksidia, kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 8 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja
5 jäännökseen lisättiin vettä, jolloin saatiin öljyinen saostuma, joka kiteytettiin hankaamalla. Saostuma jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaatin ja dikloorimetaanin kesken ja sitä käsiteltiin esimerkissä 50 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 9,69 g tuotetta. 1,33 g tätä ainetta
10 uudelleenkiteytettiin dikloorimetaani/heksaanista ja näin saatiin 1,02 g 1-(3-amino-1H-pyratsol-4-yyli)-2,2-dimetyyli-1-propanonia; sp. 159 - 160 °C.

Sekoitettua seosta, jossa oli 3,34 g edellä mainittua yhdistettä (valmistettu edellä selostetulla tavalla),
15 3,50 g malonialdehydibis(dimetyyliasetaaalia) ja 100 ml jäätikkoa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjössä ja jaettiin ja käsiteltiin tässä edellä selostetulla tavalla ja näin saatiin 3,19 g 2,2-dimetyyli-1-pyratsolo-
20 [1,5-a]pyrimidin-3-yyli-1-propanonia; sp. 130 - 131 °C.

Seosta, jossa oli 2,0 g edellä mainittua yhdistettä, 40 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 400 mg 10-%:inen palladium/hiili -katalyyttiä, hydrattiin ja eristettiin esimerkissä 54 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 2,2-dimetyyli-
25 1-(4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]pyrimidin-3-yyli-1-propanoni; sp. 169 - 170 °C.

Esimerkki 57

4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo

30 3,37 g 4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)-fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä (valmistettu esimerkissä 22 kuvatulla tavalla) lisättiin liuokseen, jossa oli 1,4 g kaliumhydroksidia 100 ml:ssa etanolia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 5 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin veteen ja
35

liuos tehtiin neutraaliksi pH-arvoon 7,0 väkevällä suolahapolla. Muodostunut saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 2,5 g haluttua tuotetta valkoisena kiinteänä aineena; sp. 175 -177 °C.

Esimerkki 58

7-(2,5-dikloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo-
[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 98,3 g 2',5'-dikloori-3-dimetyyliaminoakrylofenonia ja 43,5 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä 1 litrassa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 6 3/4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin ja näin saatu saostuma otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 107,6 g 7-(2,5-dikloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä vaaleankeltaisina kiteinä; sp. 202 - 204 °C.

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 59,7 g edellä mainittua tuotetta 600 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin typen läsnä ollessa vähitellen noin puolet 25,9 g:sta natriumsyaaniboorihydridiä. Sitten seosta lämmitettiin höyryhauhteella jatkuvasti sekoittaen, kunnes saatiin liuos. Lämmitys poistettiin, jäljelle jäänyt osa natriumsyaaniboorihydridistä lisättiin typen läsnä ollessa ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 2,5 tuntia. Muodostunut keltainen saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja neutraloitiin sitten pesemällä sitä kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Saostuma kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 41,1 g esimerkin tuotetta vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; sp. 222 - 223 °C.

Esimerkki 59

7-(4-kloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]-
pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 87,0 g 4'-kloori-3-dimetyyliaminoakrylofenonia ja 44,9 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä 500 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 5,5 tuntia ja saostunut tuote otettiin talteen

suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 87,7 g kiinteää ainetta. Edellä oleva suodos laimennettiin vedellä ja näin saatiin vielä saostumaan 13,6 g kiinteää ainetta. Yhdistetyt tuotteet (101,3 g) yhdistettiin 1 litraan absoluuttista alkoholia ja seos kuumennettiin kiehumispisteeseen, minkä jälkeen seos suodatettiin kuumana ja saatiin 79,7 g 7-(4-kloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä; sp. 244 - 245 °C.

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 46,8 g 7-(4-kloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä 1,2 litrassa jääetikkaa, lisättiin typen läsnä ollessa ja höyryhauteessa kuumentaen vähitellen 30,0 g natriumsyaaniboorihydridiä ja kuumennusta ja sekoitusta jatkettiin, kunnes kaikki kiinteä aine oli liuennut. Lämmitys poistettiin ja sekoitusta jatkettiin. Muodostui kiinteä aine, joka otettiin talteen suodattamalla. Kiinteä aine pestiin vedellä, sitten vesipitoisella ammoniakilla ja vielä kerran vedellä. Kiinteä aine kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 29,1 g esimerkin tuotetta valkoisena kiinteänä aineena; sp. 208 - 209 °C.

Esimerkki 60

3-kloori-4,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 13,3 g 3-kloori-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 150 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin vähitellen typen läsnä ollessa huoneen lämpötilassa 7,02 g natriumsyaaniboorihydridiä. Seosta sekoitettiin 24 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä, joka sitten jauhettiin hienoksi heksaanissa. Muodostuneet kiinteet otettiin talteen suodattamalla ja näin saatiin 6,7 g haluttua tuotetta keltaisina kiteinä; sp. 89 - 92 °C.

Esimerkki 614,5-dihydro-7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 25,0 g 7-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]pyratsolo[1,5-a]pyrimidiiniä 250 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin vähitellen typen läsnä ollessa huoneen lämpötilassa 14,92 g natriumsyaaniboorihydridiä. Syntynyttä liuosta sekoitettiin 24 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjässä öljyksi. Öljy liuotettiin kloroformiin ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin puolikiinteää ainetta, joka kromatografoitiin silikageelikolonnissa käyttäen liuotinsysteeminä etyyliasetaattia (25 %) ja heksaania (75 %). Tuotefraktio otettiin talteen ja haihdutettiin, jolloin saatiin 6,2 g haluttua tuotetta oranssinvärisinä kiteinä; sp. 61 - 64 °C.

Esimerkki 627-(2,4-dikloorifenyyli)-4,5,6,7-tetrahydro-6-metyylipyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 50,0 g 2,5-diklooriasetofenonia ja 50 ml N,N-dimetyyliasetamididimetyyliasetaaliala, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 12,5 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin öljyä, joka kiteytettiin hankaamalla, ja näin saatiin tummanpunaista kiinteää ainetta. Tämä otettiin talteen ja pestiin heksaani/eetterillä, jolloin saatiin 58,8 g 1-(2,5-dikloorifenyyli)-3-(dimetyyliamino)-2-buten-1-onia punaisena kiinteänä aineena.

Seosta, jossa oli 58,8 g edellä mainittua tuotetta ja 24,5 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä 400 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa noin 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä ja muodostunut saostuma otettiin talteen suodattamalla. Tämä pestiin useita kertoja vedellä ja kuivattiin,

jolloin saatiin 68,5 g 7-(2,5-dikloorifenyyli)-5-metyyli-pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; sp. 229 - 230 °C.

5 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 68,5 g edellä mainittua tuotetta 1 litrassa jäätikkoa ja jota lämmitettiin höyryhauteella, lisättiin vähitellen typen läsnä ollessa 28,4 g natriumsyaaniboorihydridiä. Lämmitystä ja sekoitusta jatkettiin noin 6 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vielä 21,6 g natriumsyaaniboorihydridiä ja lämmitystä ja sekoitusta jatkettiin 5,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin kuumana liukenemattoman aineen poistamiseksi, jollaista oli yhteensä 23,1 g (A). Suodos jäähdytettiin jäähauteessa kiinteän aineen kiteyttämiseksi ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 15 219,9 g (B):tä. Suodos (B):stä laimennettiin vedellä, ja näin saatiin vielä sakkaa, joka otettiin talteen seisottamisen jälkeen ja josta saatiin 19,07 g (C):tä.

20 Seosta, joka koostui 10,0 g:sta (A):ta, 10,0 g:sta (B):tä ja 10,0 g:sta (C):tä, sekoitettiin 150 ml:ssa metanolia ja 500 ml:ssa tetrahydrofuraania typen läsnä ollessa ja sitten lisättiin vähitellen 12,44 g natriumboorihydridiä. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 7 tuntia ja suodatettiin sitten kuumana. Suodos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin vettä, jolla erotettiin öljy, joka uutettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin harmahtavan valkoista kiinteää ainetta, joka jauhettiin hienoksi eetteri/heksaanissa, ja näin saatiin 19,4 g esimerkin tuotetta valkoisena kiinteänä aineena; sp. 184 - 185 °C.

Esimerkki 63

7-(3,4-dikloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo-
[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

35 Seosta, jossa oli 50,0 g 3,4-diklooriasetofenonia ja 75 ml N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaalua, kuumennet-

tiin palautusjäähdytyslämpötilassa 6 tuntia, minkä jälkeen sen annettiin jäähtyä 16 tuntia. Kiteinen saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin heksaanissa ja kuivatettiin. Lisättäessä heksaania edellä mainittuun suodokseen, saostui jonkin verran lisää tuotetta, joka otettiin talteen suodattamalla. Sakat yhdistettiin, pestiin heksaanilla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 55,0 g 3',4'-dikloori-3-dimetyyliaminoakrylofenonia kirkkaan keltaisina kiteinä.

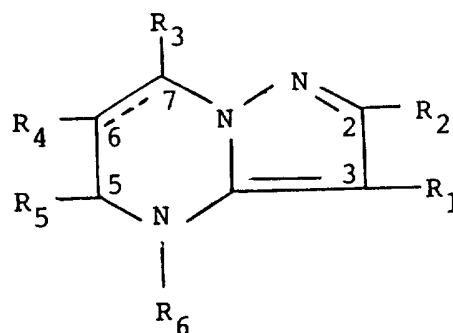
Seosta, jossa oli 55,0 g edellä mainittua tuotetta ja 24,3 g 3-aminopyratsoli-4-karbonitriiliä 500 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Erottunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, sitten vesipitoisella ammoniakilla ja vielä kerran vedellä. Tuote kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 62,5 g 7-(3,4-dikloorifenyyli)pyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä vaaleankeltaisina kiteinä.

25,0 g:n annos edellä mainittua tuotetta yhdistettiin sitten 1 litraan jääetikkaa ja tähän seokseen lisättiin vähitellen ylimäärin natriumboorihydridiä. Seosta sekoitettiin 2 päivää typen läsnä ollessa ylläpitäen lämpötila höyryhauteen avulla. Liuoksesta saostunut kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 12,0 g 7-(3,4-dikloorifenyyli)-4,5-dihydropyratsolo[1,5-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; sp. 254 - 256 °C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4,5-di-
hydro- ja 4,5,6,7-tetrahydropyratsolo[1,5-a]-pyrimidiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava

10



(I)

jolloin

15

symboli $\equiv$ merkitsee C_6 - ja C_7 -asemien välistä vaihtoehtoista yksinkertaista tai kaksoissidosta;

R_1 on vety, kloori, karbamoyyli, karboksyyli, C_{1-3} -alkoksi-

karbonyyli, syaani, $-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ tai $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$,

20

R_2 , R_4 , R_5 ja R_6 voivat kukin olla vety tai C_{1-3} -alkyyli;

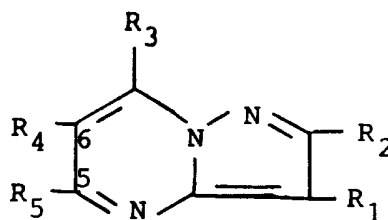
R_3 on vety, C_{1-3} -alkyyli, $\text{C}_6\text{H}_3\text{R}_7\text{R}_8$, jossa R_7 ja R_8 voivat

25

olla samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin vety, halogeeni, C_{1-3} -alkyyli, nitro, C_{1-3} -alkoksi, trifluorimetyyli, asetyyliamino tai N-alkyyliasetyyliamino, jossa alkyyli-ryhmä sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai R_3 on yksiarvoinen 3-pyridyyli- tai 4-pyridyyli- radikaali, jolloin kukin pyridyyli- radikaali on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli- radikaalilla, tai niiden farmakologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava

30

35



(III)

jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan

5 a) sopivan pelkistävän aineen kanssa, kuten alkali-metalliboorihydridin tai natriumsyaaniboorihydridin kanssa sopivan liuottimen läsnä ollessa, tai vedyn kanssa jalometallikatalyytin läsnä ollessa kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_6 on vety ja symboli $\equiv$ merkitsee C_6 - ja C_7 -asemien välistä yksinkertaista sidosta, tai

10 b) natriumsyaaniboorihydridin kanssa jääetikan läsnä ollessa kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_6 on vety ja symboli $\equiv$ merkitsee C_6 - ja C_7 -asemien välistä yksinkertaista sidosta, ja haluttaessa

15 i) pelkistetään vaiheessa b) saatu kaavan I mukainen 4,5-dihydroyhdiste trialkyyilisilaanilla protoninluovuttajan, kuten trifluorietikkahapon, läsnä ollessa tai vedyllä jalometallikatalyytin läsnä ollessa kaavan I mukaisen 4,5,6,7-tetrahydroyhdisteen saamiseksi, jossa R_6 on vety, ja/tai

20 ii) saatetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_6 on vety, reagoimaan alkyloivan aineen, kuten metyylijodidin tai dimetyylisulfaatin, kanssa natriumhydridin läsnä ollessa kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_6 on C_{1-3} -alkyyli;

25 iii) hydrolysoidaan saatu 3-syaanijohdannainen vastaavaksi karboksiamidiksi, tai

iv) dehydratoidaan saatu 3-karbamoyyli johdannainen vastaavaksi karbonitriiliksi, tai

v) hydrolysoidaan saatu 3-alkoksikarbonyyli johdannainen vastaavaksi karboksyylihapoksi.

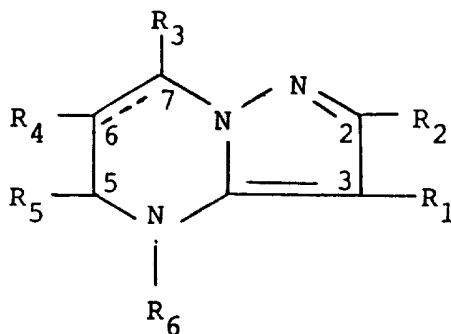
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4,5-dihydro- och 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo-

5

[1,5-a]pyrimidinderivat med formeln

10



(I)

varvid

15

symbolen --- betyder en alternativ enkel eller dubbelbindning mellan C₆- och C₇-positionerna;

R₁ är väte, klor, karbamoyl, karboxyl, C₁₋₃-alkoxikarbonyl,

cyan, $-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O}$, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ eller $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$,

20

R₂, R₄, R₅ och R₆ kan vardera vara väte eller C₁₋₃-alkyl;

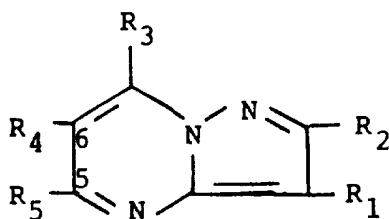
R₃ är väte, C₁₋₃-alkyl, $\text{C}_6\text{H}_3\text{R}_7\text{R}_8$, i vilken R₇ och R₈ kan

25

vara lika eller olika och är vardera väte, halogen, C₁₋₃-alkyl, nitro, C₁₋₃-alkoxi, trifluormetyl, acetylamino eller N-alkylacetylamino, i vilken alkylgruppen innehåller 1 - 3 kolatomer, eller R₃ är en envärd 3-pyridyl -eller 4-pyridylradikal, varvid var och en pyridylradikal är eventuellt substituerad med en C₁₋₄-alkylradikal, eller för framställning av deras farmakologiskt godtagbara syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln

30

35



(III)

i vilken R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 betyder detsamma som ovan, bringas att reagera

5 a) med ett lämpligt reducerande medel, såsom alkalimetallborhydrid eller natriumcyanborhydrid i närvaro av ett lämpligt lösningsmedel, eller med väte i närvaro av en ädelmetallkatalysator för erhållande av en förening enligt formeln I, i vilken R_6 är väte och symbolen $---$ betyder en enkel bindning mellan C_6 - och C_7 -positionerna; eller

10 b) med natriumcyanborhydrid i närvaro av isättika för erhållande av en förening enligt formeln I, i vilken R_6 är väte och symbolen $==$ betyder en dubbelbindning mellan C_6 - och C_7 -positionerna; och om så önskas

15 i) reduceras den i steget b) erhållna 4,5-dihydroföreningen enligt formeln I med trialkylsilan i närvaro av en protondonator, liksom trifluorättikasyra, eller med väte i närvaro av en ädelmetallkatalysator för erhållande av en 4,5,6,7-tetrahydroförening enligt formeln I, i vilken R_6 är väte, och/eller

20 ii) bringas den erhållna föreningen enligt formeln I, i vilken R_6 är väte, att reagera med ett alkylerande medel, såsom metyljodid eller dimetylsulfat, i närvaro av natriumhydrid för erhållande av en förening enligt formeln I, i vilken R_6 är C_{1-3} -alkyl; eller

25 iii) hydrolyseras det erhållna 3-cyanderivatet till motsvarande karboxiamid, eller

iv) dehydreras det erhållna 3-karbamoylderivatet till motsvarande karbonitril, eller

v) hydrolyseras det erhållna 3-alkoxikarbonylderivatet till motsvarande karboxylsyra.