

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831998 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831998**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.12.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

05.06.1982 GB 8216437 08.01.1983 GB 8300476

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smith Kline & French Laboratories, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Emmett, John Colin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Coates, William John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Slater, Robert Antony, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Warrington, Brian Herbert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten pyratsinonijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva pyrazinonderivat.

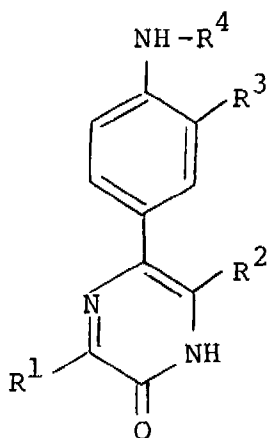
Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten pyratsinonijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään pyratsinonijohdannaisten ja erityisesti sellaista yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on substituoitu fenyyli-ryhmä pyratsinonirenkaan 5-asemassa.

5-(4-aminofenyyli)pyratsin-2-onia on selostettu julkaisussa Journal of Chemical Society, Perkin I, 1977, sivu 1296, mutta mitään käyttökelpoista biologista aktiviteettia ei ehdotettu.

Esillä olevalla keksinnöllä on näin ollen aikaansaatu farmaseuttinen seos, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava

(I):



(I)

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R¹, R² ja R³ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C₁₋₄-alkyyliä ja R⁴ on vety, C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu aminolla, hydroksilla, C₁₋₄-alkoksilla tai karboksilla (jossa substituentti ei ole -CO-O-ryhmän viereisessä hiiliatomissa); tai R⁴ on ryhmä -CO-(NR⁵)_n-R⁶, jossa n on nolla tai yksi, R⁶ on vety, joka tavallisesti on substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu pyridyyli, ja R⁵ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet piperidiini-, morfolino-, piperatsiini- tai N-(C₁₋₆)alkyyli-piperatsiini- renkaan; ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Keksinnön erään piirteen mukaan on R^1 , R^2 ja R^3 kuten kaavan (I) yhteydessä on määriteltä ja R^4 on vety tai ryhmä $-\text{CO}-(\text{NR}^5)_n-\text{R}^6$, jossa n , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), sillä edellytyksellä, että kun R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, rengasjärjestelmän on tämä piperidino, piperatsiini tai $\text{N}-(\text{C}_{1-6})$ alkyyli-piperatsiini.

R^1 on edullisesti C_{1-4} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli, n -propyyli tai isopropyyli. Edullisesti R^1 on vety.

R^2 on edullisesti C_{1-4} -alkyyli, edullisesti esimerkiksi metyyli. Edullisesti R^2 on vety.

R^3 on edullisesti C_{1-4} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli, n -propyyli tai isopropyyli. Edullisesti R^3 on vety.

Keksinnön suositussa suoritusmuodossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat kaavassa (I) siten samanaikaisesti vetyä.

R^4 on edullisesti vetyatomi,

R^4 on edullisesti C_{1-6} -alkoksykarbonyyliryhmä, esimerkiksi metoksykarbonyyli, etoksykarbonyyli tai t -butoksykarbonyyli. Vielä edullisemmin R^4 on metoksykarbonyyli tai etoksykarbonyyli, edullisesti metoksykarbonyyli. Eräessä vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa R^4 on C_{2-6} -alkoksykarbonyyli, joka on substituoitu aminolla tai hydroksilla, esimerkiksi 2-hydroksi-etoksykarbonyyli tai 2-aminoetoksykarbonyyli.

Kun R^6 on C_{1-6} -alkyyli, ovat sopivia mahdollisia substituentteja sellaiset, jotka käsittävät kolme ryhmää tai atomia seuraavista: karboksi, kloori, bromi, fluori, amino, hydroksi, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-6} -alkanoyyliamino, fenyyli ja fenyyli, joka on substituoitu aminolla, kloorilla, fluorilla, bromilla tai C_{1-4} -alkyyllillä.

Kun R^6 on mahdollisesti substituoitu fenyyli, ovat sopivia

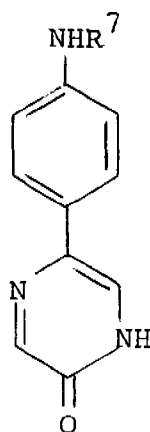
substituentteja amino, kloori, fluori, bromi tai C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-4} -alkoksi. Kun R^6 on mahdollisesti substituoitu pyridyyli ovat sopivia substituentteja amino, hydroksi, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-4} -alkoksi.

Eräässä suoritusmuodossa R^6 on C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli, joka mahdollisesti on substituoitu karboksilla, hydroksilla, asetamidolla tai halogeenilla, kuten kloorilla, fenyyli, aminolla substituoitu fenyyli tai pyridyyli.

Eräässä suoritusmuodossa n on nolla. Kun n on nolla, on R^4 -NH- edullisesti C_{1-6} -alaknaoyyliamino, joista esimerkkejä ovat asetamido, propioniamido ja butyyriamidi, joista asetamido on erityisen edullinen. Sopivasti R^4 myös on bentsoyyli, ja eräässä lisäsuoritusmuodossa R^4 on bentsoyyli joka on substituoitu aminolla, esimerkiksi fenyylirenkään 3- tai 4-ase-massa.

R^4 on edullisesti vety tai asetyyli.

Edullisia yhdisteitä ovat tämän keksinnön mukaan siten sel-laiset, joilla on kaava (II):



(II)

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa R^7 on vety tai asetyyli.

Erään toisen piirteen mukaan n on yksi. Tällaisissa yhdis-teissä R^5 voi olla vety tai C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli. R^6 voi olla vety, C_{1-6} -

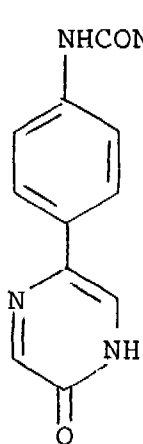
alkyyli kuten metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli tai R^6 voi olla C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoitu karboksilla, kuten karboksimeettyli tai karboksietyyli, C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoitu hydroksilla kuten esimerkiksi hydroksietyyli, tai C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoitu aminolla tai C_{1-6} -alkanoyyliamino, esimerkiksi aminoetyyli, aminopropyyli, aminobutyli tai asetamidoetyyli. Erään toisen piirteen mukaan R^6 voi olla C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoitu karboksilla ja aminolla, kuten 5-amino-5-karboksipentyyli. Tällaisissa yhdisteissä R^6 on edullisesti vety, C_{1-6} -alkyyli kuten metyyli, etyyli, n-propyyli tai isopropyyli, bentsyyli tai fenyyli.

Vielä edullisemmin R^5 on vety ja R^6 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, butyyli tai fenyyli.

Vielä edullisemmin R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa, esimerkiksi $-NR^5R^6$ voi olla amino, dimetyyliamino tai dietyyliamino.

Erään toisen piirteen mukaan R^5 ja R^6 on yhdistetty muodostaen yhdessä typpiämin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, piperidiini-, piperatsiini- tai $N-(C_{1-6})$ alkyyli-piperatsiinirenkään kuten N-metyyli-piperatsiinin.

Keksinnön eräessä suositussa suoritusmuodossa yhdisteet ovat siten sellaisia, joissa n on yksi ja joilla on kaava (III):



(III)

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa R^8 on vety tai C_{1-6} -alkyyli ja R^9 on vety, C_{1-6} -alkyyli,

kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, t-butyli, sek-butyli, n-butyli tai isobutyli, bentsyyli tai fenyyli.

Kaavoja (I) - (III) kuvataan 2(1H)-pyratsinoneiksi, mutta esillä oleva keksintö kohdistuu tietenkin myös niiden kaikkien tautomeerisiin muotoihin.

Kaavan (I) - (III) yhdisteet, joissa on vapaa aminoryhmä, voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja joko orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi suolahapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon, metaanisulfonihapon, rikkihapon, maleiinihapon, fumaarihapon, meripihkahapon, etikkahapon, oksaalihapon, viinihapon, sitruunahapon ja maitohapon kanssa. Kaavan (I) ja (II) yhdisteet voivat muodostaa suoloja metalli-ionien, kuten alkali-metallien, esimerkiksi natriumin ja kaliumin kanssa tai maa-alkalimetallien, kuten esimerkiksi kalsiumin ja magnesiumin kanssa. Mistä tahansa läsnä olevasta karboksiryhmästä voidaan mahdollisesti muodostaa suolaa. Kyky muodostaa happoadditioja/tai metallisuoloja riippuu kyseisten yhdisteiden luonteesta, kuten alan ammattimies hyvin ymmärtää.

Esillä olevan keksinnön erään toisen piirteen mukaan aikaansaadaan kaavan (I) yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, lukuunottamatta 5-(4-aminofenyyli)-2-(1H)-pyratsinonia.

Sopivat, suositut ja edulliset arvot ryhmille R^1 - R^9 näissä uusissa yhdisteissä on aikaisemmin esitetty kaavan (I) yhdisteiden käytän yhteydessä farmaseuttisissa seoksissa.

Kaavan (I) yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttämiseksi ihmisten ja muiden nisäkkäiden hoidossa, muodostetaan se tavallisesti farmaseuttisen standardin käytännön mukaisesti farmaseuttiseksi seokseksi.

Tämän keksinnön eräässä suositussa suoritustavassa on kaavan (I) yhdiste seoksessa steriilissä muodossa.

Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, ihon läpi tai peräsuoleen.

Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat aktiivisia suun kautta annettuina, voidaan sisällyttää siirappeihin, tabletteihin, kapseluihin ja pastilleihin. Siirappimuoto sisältää tavallisesti yhdisteen tai suolan suspension tai liuoksen nestemäisessä kantajassa, esimerkiksi etanolissa, glyseriinissä tai vedessä yhdessä maku- tai väriaineen kanssa. Seoksen ollessa tabletin muodossa, voidaan käyttää mitä tahansa kiinteiden seosten valmistukseen tavanomaisesti käytettyjä farmaseuttisia kantajia.

Esimerkkejä tällaisista kantajista ovat magnesiumstearaatti, tärkkelys, laktoosi ja sakkaroosi.

Tyypillisiä ruuansulatuskanavan ulkopuolisia seoksia ovat yhdisteen tai suolan liuos tai suspensio steriilissä vesipitoisessa kantajassa tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti hyväksyttävässä öljyssä, esimerkiksi polyetyleeniglykolissa tai suolaliuoksessa.

Tyypillinen peräpuikkokaava käsittää kaavan (I) yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, joka on aktiivinen tällä tavoin annettuna, yhdessä sideaineen ja/tai voiteluaineen kanssa, esimerkiksi gelatiinin tai kookosrasvan tai muun alhaisessa lämpötilassa sulavan kasvisvahan tai -rasvan kanssa.

Seos on edullisesti annosyksikkömuodossa, esimerkiksi tabletti tai kapseli, niin että potilas voi sen itse ottaa yhtenä annoksena.

Kukin annosyksikkö sisältää edullisesti 15-250 mg kaavan (I) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa pyratsinonina laskettuna.

Täysikasvuisen ihmispotilaan päivittäisannos on noin 15-1500 mg kaavan (I) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana pyratsinoniryhmänä laskettuna. Aktiivista ainesosaa voidaan antaa 1-6 kertaa päivässä, mikä riittää kohottamaan sydämen lyöntitilavuutta. Keksinnön mukaisilla seoksilla on positiivinen lihaksia supistava ja verisuonia laajentava vaikutus ja ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sydänverisuonitauteja, joita voidaan hoitaa yhdisteillä, joilla on toinen tai kumpikin näistä vaikutuksista. Eräs tällainen sairaustila on verentungoksellinen sydänhäiriö.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa yhdessä muiden farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden kanssa. Tämän keksinnön yhdisteitä ja muuta aktiivista yhdistettä tai yhdisteitä sekoitetaan tavanomaisesti farmaseuttiseen seokseen. Esimerkkejä yhdisteistä, joita voidaan lisätä farmaseuttisiin seoksiin kaavan (I) yhdisteiden mukana ovat verisuonia laajentavat aineet, kuten esimerkiksi hydraalatsiini, suonijännitystä muuttavat entsyymi-inhibiittorit kuten esimerkiksi kaptopriili, kurkkutulehdusta vastaan vaikuttavat aineet, kuten esimerkiksi isosorbidinitraatti, glyseryyliitrinitraatti ja pentaerytritolitetrinitraatti, epäsäännöllistä sykintää vastaan vaikuttavat aineet, kuten esimerkiksi guinidiini, prokainamidi ja lignokaiini, kardioglykosidit, kuten esimerkiksi digoksiini ja digitoksiini, kalsiumantagonistit kuten esimerkiksi verapamiini ja nifedipiini, diureetit kuten tiatsidit ja senkaltaiset yhdisteet kuten esimerkiksi bentsdrofluatsidi, klorotiatsidi, kloroftalidoni, hydroklooritiatsidi ja muut diureetit kuten esimerkiksi frusemidi ja triamtereeni, ja sedatiivit, kuten esimerkiksi nitratsepami, fluratsepami ja diatsepami.

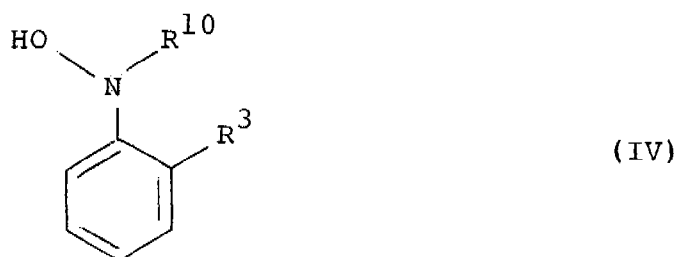
Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on myös aikaansaada menetelmä kaavan (I) yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä:

a) asyloidaan edellä määriteltä kaavan (I) yhdistettä,

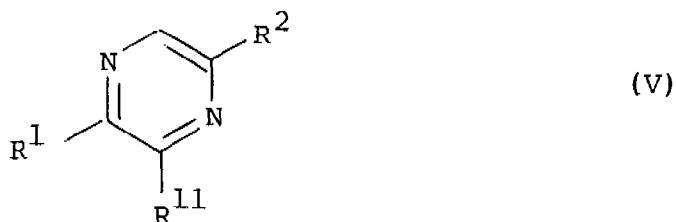
jossa R^4 on vety tai sen johdannaista, joka sallii asyloinnin tapahtumisen;

b) kaavan (I) yhdisteen muodostamiseksi, jossa R^5 on vety, saatetaan edellä mainittu kaavan (I) yhdiste, jossa R^4 on vety, reagoimaan isosyanaatin kanssa;

c) lukuunottamatta 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonin valmistusta, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (IV):

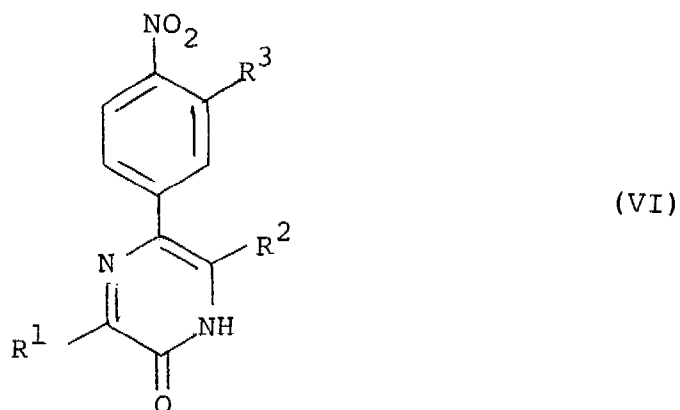


jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin yllä ja R^{10} on suojaryhmä tai edellä määriteltä ryhmä R^4 , lukuunottamatta vetyä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V):



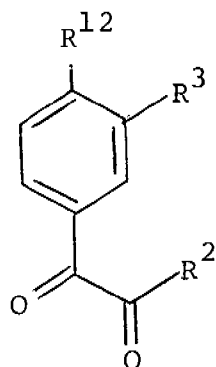
jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{11} on poistuva ryhmä; tai

d) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (VI):



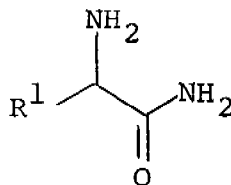
jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä, tai

e) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (VII):



(VII)

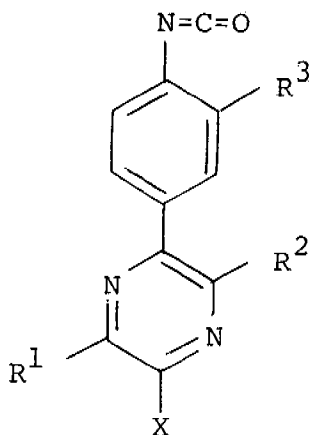
jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{12} on nitro tai ryhmä R^{10} , jossa R^{10} on suojaryhmä tai ryhmä R^4 , vetyä lukuunottamatta, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII):



(VIII)

jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä ja jossa R^{12} on nitro, pelkistetän amino: tai

f) kaavan (I) yhdisteen muodostamiseksi, jossa n on yksi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (IX):



(IX)

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja X on hydroksi tai kloori, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava (X):

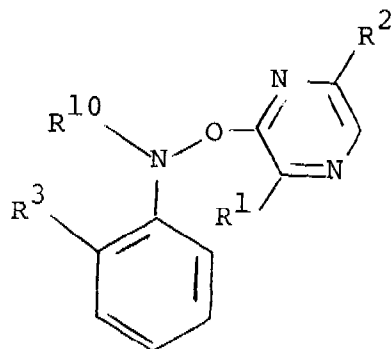


jossa $\text{R}^{5'}$ ja $\text{R}^{6'}$ tarkoittavat edellä määritellyjä ryhmiä R^5 tai R^6 tai niiden suojattuja johdannaisia ja mikäli X on kloori, hydrolysoidaan yhdisteeksi, jossa X on hydroksi; ja mikäli tarpeen tämän jälkeen:

- i) poistetaan suojaryhmä,
- ii) asyloidaan aminoryhmä (R^4) tai sen johdannainen, joka sallii asyloinnin tapahtumisen,
- iii) jos halutaan muodostaa yhdisteitä, joissa R^5 on vety, saatetaan aminoryhmä (R^4) reagoimaan isosyanaatin kanssa,
- iv) muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

R^{11} on edullisesti poistuva ryhmä, kuten sulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi mesylaatti tai tosylaatti, C_{1-6} -alkyyliitioryhmä esimerkiksi metyyliitio, C_{1-6} -alkoksiryhmä, esimerkiksi metoksi tai halogeeni, esimerkiksi bromi tai kloori. R^{11} on edullisesti kloori. Kaavan (IV) yhdisteen reaktio kaavan (V) yhdisteen kanssa suoritetaan yleensä emäksen läsnäollessa, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa dimetyyliformamidissa (joka sisältää riittävästi vettä hydroksidin liuottamiseksi) tai C_{1-4} -alkanolissa, esimerkiksi etanolissa, metallihydridin, kuten natriumhydridin läsnäollessa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai alkali-metallikarbonaatin, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa asetonissa.

Oletetaan, että kaavan (IV) yhdisteen reaktio kaavan (V) yhdisteen kanssa kulkee välituotteen:



kautta, jossa R^1 , R^2 ja R^3 sekä R^{10} tarkoittavat samaa kuin yllä.

Kun R^{10} on suojaryhmä, on se edullisesti sellainen ryhmä, joka on poistettavissa tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli tai sellainen ryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu, kuten p-nitrobentsyylioksikarbonyyli. Tällaiset ryhmät ovat poistettavissa käsittelemällä epäorgaanisella hapolla, esimerkiksi bromivedyllä jääetikassa tai tällaiset ryhmät voidaan poistaa katalyyttisellä hydrauksella, esimerkiksi käyttäen palladiumia hiilellä.

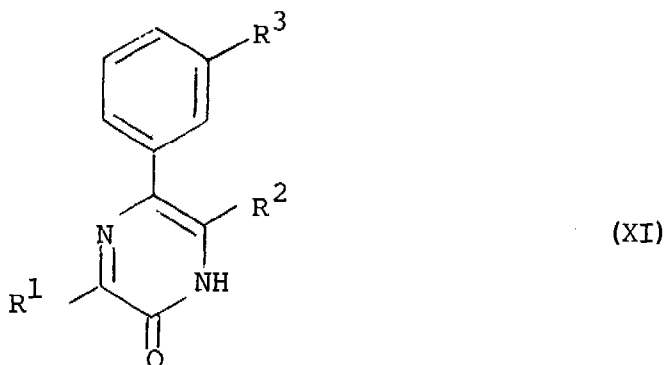
Kaavan (I) yhdisteitä, joissa R^4 on asyyliiryhmä (so. jossa R^4 on muu kuin vety), voidaan valmistaa kaavan (I) yhdisteistä, joissa R^4 on vety, tai niiden johdannaisista, jotka sallivat asyloinnin tapahtua, tavanomaisilla asylointimenetelmillä. Esimerkiksi käyttäen happohalidia, happoanhydridiä tai aktivoitua esteriä. Esimerkkinä aminoryhmän johdannaisista, jotka sallivat asyloinnin tapahtua, on silyloidut amiinit. Mikä tahansa ryhmässä R^4 substituenttina läsnä oleva aminoryhmä voidaan suojata tavanomaiseen tapaan asylointireaktion aikana.

Kaavan (I) yhdiste, jossa R^4 on vety, voidaan saattaa reagoimaan sopivan isosyanaatin kanssa kaavan (I) yhdisteen muodostamiseksi, jossa n on yksi ja R^5 on vety. Reaktio suoritetaan tavallisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyylliformamidissa ympäristön tai korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi huoneen lämpötilassa tai jopa noin 100°C :ssa. Reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa, esimerkiksi $10-30^{\circ}\text{C}$:ssa.

Kaavan (VI) yhdisteen pelkistäminen suoritetaan edullisesti katalyyttisellä hydrauksella joko käyttäen vetykaasua tai katalyyttisen siirtohydrauksen kautta, edullisesti emäksen läsnäollessa. Sopivia katalyyttejä ovat tavanomaiset siirtymämetallikatalyytit, esimerkiksi palladium tavanomaisella

kantajalla, esimerkiksi noin 10 % palladiumia puuhiilellä. Hydraus voidaan suorittaa kohtuullisessa paineessa, esimerkiksi ilmakehän paineessa tai jopa 10 ilmakehän ($10 \cdot 13 \times 10^5$ Pa), edullisesti noin 3 ilmakehässä (3×10^5 Pa). Emäs on edullisesti alkoholin vesiliuoksessa, esimerkiksi hydroksidi C_{1-4} -alkanolissa, esimerkiksi etanolissa. Eräässä vaihtoehtoisessa suoritustavassa suoritetaan pelkistys hydratsiinilla vetylähteenä vesipitoisessa emäksessä tavanomaisen siirtymämetallikatalyytin läsnäollessa, esimerkiksi 10 %:nen palladium puuhiilellä, edullisesti korotetussa lämpötilassa. Eräässä suoritustavassa vesipitoinen emäs voi olla hydratsiini, vaihtoehtoisesti vesipitoinen emäs voi olla natriumhydroksidi tai sentapainen.

Kaavan (VI) yhdisteet voidaan valmistaa nitraamalla kaavan (XI) yhdisteitä:



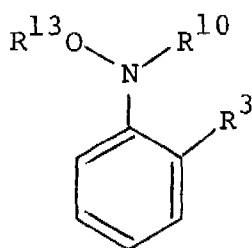
jossa R¹, R² ja R³ tarkoittavat samaa kuin yllä.

Kaavojen (IV), (V) ja (XI) yhdisteet voidaan valmistaa siinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (XI) yhdisteiden nitraus suoritetaan edullisesti alhaisissa lämpötiloissa, esimerkiksi alle 5°C:ssa ja edullisemmin välillä -5°C ja -25°C, esimerkiksi noin -15°C:ssa. On havaittu, että savuavan typpihapon ja rikkihapon seos on tehokas nitrausaine, edullisesti suhteessa 4:1 - 8:1 (tilavuus/tilavuus), esimerkiksi noin 6:1. On havaittu, että lukuisia ei-toivottuja reaktioita esiintyy ympäristön lämpö-

tiloissa ja korotetuissa lämpötiloissa (esimerkiksi 50°C:ssa), so. pyratsinonirengas voi pilkkoutua ja nitraus etupäässä tapahtua pyratsinonirenkaassa, erityisesti kun R^1 on vety, tuottaen ei-toivottuja mono- ja di-nitraustuotteita. On esitetty (Chem. Abs. 84 : 164723y), että kaavan (XI) yhdisteen nitraus, jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samanaikaisesti vetyä, antaa yhdisteen, jossa nitroryhmä korvaa ryhmän R^1 . Tämä todistettiin kiistattomasti vaihtoehtoisella synteesillä. Siten oli yllättävää, että kaavan (VI) yhdisteitä voidaan valmistaa suurina saantoina (noin 80 %) nitraamalla kaavan (XI) yhdisteitä.

Olettaen, että R^{10} ei ole ureidoryhmä, on havaittu edulliseksi aikaansaada kaavan (IV) yhdisteitä kaavan (XII) yhdisteistä:



(XII)

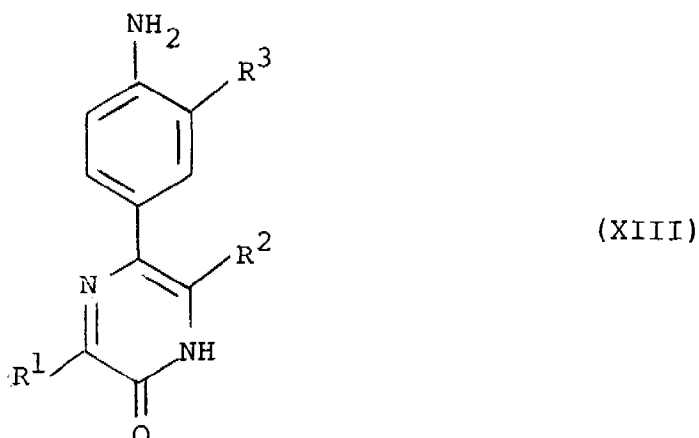
jossa R^{10} ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{13} on hydroksi-suojaryhmä kuten C_{1-6} -alkanoyyli, esimerkiksi asetyyli. Kaavan (IV) yhdisteitä muodostuu emäksen, kuten hydroksidin tai alkoksidin, esimerkiksi metoksidin reaktion kautta vesipitoisessa polaarisisessä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi vesipitoisessa dimetyyliformamidissa tai vesipitoisessa dimetyylisulfoksidissa. Kaavan (IV) yhdiste voidaan erottaa tai saattaa reagoimaan in situ kaavan (V) yhdisteen kanssa.

Yleensä kaavan (VII) yhdisteen ja kaavan (VIII) yhdisteen välinen reaktio suoritetaan emäsisissä olosuhteissa ja edullisesti C_{1-4} -alkanolin vesiliuoksessa.

Kaavan (IX) yhdisteen reaktio kaavan (X) yhdisteen kanssa suoritetaan yleensä orgaanisessa aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa. Reaktio suoritetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa.

Kaavan (IX) yhdisteissä X on edullisesti hydroksi. Jos X on kloori, niin voidaan kaavan (I) yhdisteitä valmistaa hydrolyysillä, esimerkiksi lievästi happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä.

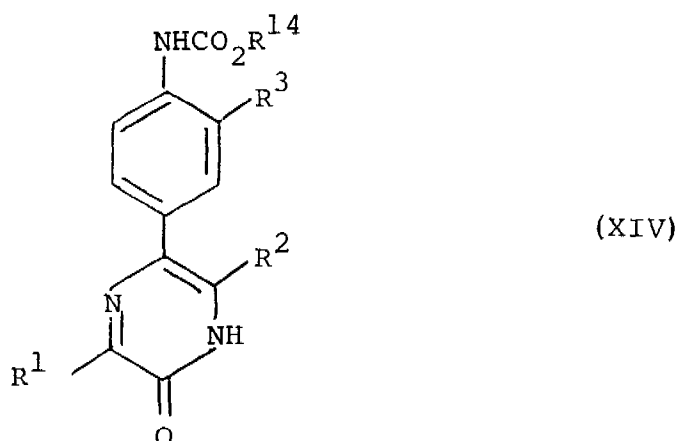
Kaavan (IX) yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XIII) yhdiste:



reagoimaan karbonylointiaineen kanssa ja, mikäli halutaan valmistaa kaavan (IX) yhdistettä, jossa X on kloori, on karbonylointiaineen myös oltava kloorausaine. Esimerkkinä karbonylointiaineesta on N,N'-karbonyylidi-imidatsoli ja esimerkkinä karbonylointiaineesta, joka on samalla klooraava aine, on fosgeeni. Tällaiset reagenssit saatetaan reagoimaan kaavan (IX) aminoyhdisteen kanssa tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi aproottisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa, ympäristön lämpötilassa tai jäädyttäen, esimerkiksi noin 0°C:ssa. Reaktio suoritetaan orgaanisen emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (XIII) yhdiste muuntaa vastaavaksi klooripyratsiiniksi kloorausaineella, esimerkiksi trikloorimetyyliikloroformiaatilla ja jälkeenpäin muuntaa kaavan (IX) yhdisteeksi karbonylointiaineella.

Lisäksi voidaan kaavan (IX) yhdisteitä valmistaa kuumentamalla kaavan (XIV) yhdisteitä:



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{14} on C_{1-6} -alkyyli kuten metyyli ja etyyli, aryyli kuten fenyyli.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja kaavan (I) yhdisteistä voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi happoadditiosuoloja voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (I) emäk-sistä ryhmää sisältäviä yhdisteitä sopivalla hapolla C_{1-4} -alkanolissa tai ne voidaan valmsitaa käyttäen ioninvaihto-hartsia halutun suolan muodostamiseksi suoraan vapaasta emäk-sestä tai erilaisen happoadditiosuolan kautta.

Testimenetelmä

Tässä keksinnössä käytettävien yhdisteiden aktiivisuus sydäntä stimuloivina aineina, tunnetaan myös sydänlääkkeinä, il-menee positiivisena lihaksia supistavana vaikutuksena.

Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-viä suoloja testataan sydäntä stimuloivan aktiviteetin suh-teen menetelmällä, joka perustuu S.C. Verman ja J.H. McNeillin menetelmään [J. Pharm. & Exp. Therapeutics, 200, 352-362 (1977)]⁷. Kumpaakin sukupuolta olevia marsuja (500-700 g) ta-petaan ja sydämet poistetaan nopeasti ja siirretään leikkaus-vadille, joka sisältää hapetettua kylpynestettä. Kylpynes-teessä oikea kammio leikataan kahdeksi liuskaksi. Kumpikin liuska ripustetaan 75 ml:n suuruisen kylpyyn, joka sisältää Krebsin Hanseleit-liuosta 37°C :ssa ja kylvyn läpi kuplite-taan 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia. Kammioliuskvoja

ärsytetään sähköisesti taajuudella 0,5 Hz kaksinkertaisella kynnysjännitteellä. 1,0 g:n lepojännitys kohdistetaan liuskoihin ja jännitys pidetään vakiona säätelemällä 60 min tasapainotusjakson aikana. Kylpynestettä vaihdetaan useasti tämän ajanjakson aikana. Kun saadaan vakaa perusviiva, lisätään testattavaa yhdistettä kylpynesteeseen ja kumulatiivinen konsentraatiota vastaava käyrä merkitään. Esillä olevassa keksinnössä käytettävät yhdisteet, jotka testattiin aikaansai-
vat 50 %:n lisäyksen kammioliuskosten supistumisvoimassa alle 10^{-4} moolin väkevyyksissä kylpynesteessä, osoittaen siten, että ne ovat aktiivisia positiivisina lihaksia supistavina aineina. Esimerkkien yhdisteet antoivat seuraavat arvot, kun ne saatettiin alttiiksi yllä olevalle testimenetelmälle. Esimerkkien 3, 10, 16, 17 ja 19 yhdisteet antoivat EC_{50} -arvoja, jotka olivat alle 10 μ moolia. Esimerkkien 2, 4, 5, 14 ja 18 yhdisteet antoivat EC_{50} -arvoja, jotka olivat välillä 10 ja 100 μ moolia.

On osoitettu, että 5-(4-asetamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni valveilla oleville koirille intravenööttisesti 20 %:ssa polyetyleeniglykoliliuoksessa annettuna lisää vasemman kam-
mion dp/dt maks vähintään 50 % annostasoissa, jotka ovat alle 1 mg/kg. Mitään tilastollisesti merkittävää muutosta veren paineessa tai sydämen lyöntinopeudessa ei esiintynyt.

Tässä keksinnössä käytettävät yhdisteet eivät osoittaneet mitään ilmeisiä merkkejä myrkyllisyydestä annoksina, jotka ovat moninkertaiset terapeuttisiin annoksiin verrattuna.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin selostuksen ja esimerkkien avulla.

Selostus 1

5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni
Liuosta, jossa oli bentsyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaat-
tia (8,0 g) kaliumhydroksidin etanoliliuoksessa (0,27 N;
120 ml) käsiteltiin klooripyratsiinilla (4,18 g) ja molekyyli-

seulalla (0,5 g). Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja annettiin sen jälkeen seistä 4 päivää. Haihduttamalla reaktioseos alennetussa paineessa saatiin oranssivärinen jäännös, joka suspendoitiin laimeaan etikkahappoon, poistettiin suodattamalla ja kuumennettiin kummassa 1-propanolisessa (noin 200 ml). Jäähdytettäessä saatu liuos antoi kullankeltaisen sakan, joka oli 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia, sp. 240-244°C.

Esimerkki 1

5-(4-aminofenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyratsinonihydrobromidi

(a) Sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (2,1 g, 50 % öljyssä) kuivassa dimetyyliformamidissa (35 ml) lisättiin ulkopuolisesti jäähdyttäen annoksittain bentsyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaattia (10,6 g). 5 minuutin jälkeen saatiin ruskea liuos, johon lisättiin 2-kloori-3-metyyli-pyratsiinia (5,5 g) ja seoksen annettiin saavuttaa huoneen lämpötila. Liuos kaadettiin veteen (200 ml) ja vesifaasi dekantoiitiin tummasta öljystä. Vesiliuoksesta saostui keltainen sakka, joka otettiin talteen ja pestiin etanolilla, jolloin saatiin 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyratsinonia (1,55 g, sp. 238-240°C).

(b) 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyratsinonia (1,5 g) käsiteltiin bromivedyllä etikkahapossa samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 20, jolloin saatiin otsikon yhdistettä sen hydrobromidisuolana (1,09 g), jolla uudelleenkiteytettynä etanoli/eetteristä oli sp. yli 300°C; ν (Nujol mull) 1632, 1640 cm^{-1} .

Esimerkki 2

5-(4-aminofenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyratsinonihydrobromidi

(a) 2-kloori-6-metyylipyratsiinia (2,0 g) käsiteltiin bentsyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaatilla (3,7 g) samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyratsinonia (0,52 g), jolla uudelleenkiteytettynä etanolista oli sp. 332°C.

(b) 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyratsinonia (0,5 g), käsiteltiin bromivedyllä jääetikkassa samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 20, jolloin saatiin otsikon yhdistettä sen hydrobromidisuolana (340 mg), jolla kuumassa etanolissa suoritettua keiton jälkeen oli sp. yli 300°C; δ (D₂) mm. 2,39 (3H, d, CH₃), 8,03 (1H, q, pyratsinonirengas 3-H); ν (KBr) 1705, 1750 cm⁻¹.

Esimerkki 3

5-(4-asetamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni

(a) 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia (2,5 g) vedessä (20 ml) käsiteltiin etikkahappoanhydridillä (1,2 g) ja vedettömällä natriumasetaatilla (1,4 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja raakatuote poistettiin suodattamalla (1,58 g; sp. 268-275°C). Tämä aines pestiin perusteellisesti vedellä ja uudelleenkiteytettiin jääetikkahaposta, jolloin saatiin 5-(4-asetamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,84 g; sp. 287-288°C).

(b) N-asetyyliifenyylihydroksyyliamiinia (100 g) ja 2-klooripyratsiinia (79 g) liuotettiin vedettömään dimetyyliformamidiin (500 ml). Natriumhydridiä (50 % öljyä; 46 g) lisättiin annoksittain 1 ½ tunnin aikana, varmistaen että lämpötila pysyi välillä 20-40°C. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä (2500 ml), pestiin dikloorimetaanilla (4 kertaa) ja suodatettiin piimaan läpi. Etikkahappoa lisättiin hitaasti sekoittaen, suodattuen saattamiseksi pH-arvoon 5-6. Tämän lisäyksen aikana muodostui kiteinen kiintoaine. 30 minuutin jälkeen tämä otettiin talteen suodattamalla, pestiin hyvin laimealla etikkahapolla ja kuivattiin 60°C:ssa, jolloin saatiin 5-(4-asetamidofenyyli)-2-(1H)-pyratsinonia (94,6 g).

(c) Esimerkin 3(b) menetelmä voidaan suorittaa käyttäen natriumhydroksidia dimetyyliformamidissa (sisältää riittävästi vettä hydroksidin liuottamiseksi) natriumhydridin sijasta. Tämä antoi otsikon yhdistettä 38 %:n saantona.

(d) Esimerkin 3(b) menetelmä voidaan suorittaa käyttäen kaliumkarbonaattia asetonissa. Tämä antoi otsikon yhdistettä 33 %:n saantona.

Esimerkki 4

5-(4-asetamidofenyyli)-2-metyyli-2(1H)-pyratsinoni

5-(4-aminofenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia (1,0 g) vedessä (25 ml) käsiteltiin etikkahappoanhydridillä ja natriumasetaatilla samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 3. Uudelleenkiteytettynä etikkahapon vesiliuoksesta oli otsikon yhdisteellä (0,68 g) sp. yli 300°C; δ (DMSO- d_6) mm. 2,08 (3H, s, CO-CH₃), 2,39 (3H, d, 3-CH₃), 10,0 (1H, s, NHCO); ν (Nujol mull) 1655 (C=O) cm⁻¹.

Esimerkki 5

5-(4-bentsamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni

Liuosta, jossa oli 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia (2,0 g) natriumhydroksidin vesiliuoksessa (46 ml, 10 %:nen) käsiteltiin bentsoylikloridilla (1,9 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Vaaleankeltainen sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Uudelleenkiteyttämällä jääetikkahaposta saatiin otsikon yhdistettä (0,9 g), sp. yli 300°C; ν (Nujol mull) 1660 (C=O), 1705 (C=O), 3330 (NH)cm⁻¹.

Esimerkki 6

5- $\sqrt{4}$ -(4-aminobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinoni

(a) Liuosta, jossa oli 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (1,7 g) natriumhydroksidissa saatettiin reagoimaan 4-nitrobentsoylikloridin (1,8 g) kanssa samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 9, jolloin saatiin 5- $\sqrt{4}$ -(4-nitrobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonia (1,5 g, sp. 298-300°C).

(b) 5- $\sqrt{4}$ -(4-nitrobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonia (1,0 g) lisättiin voimakkaasti sekoitettuun suspensioon, jossa oli palladiumia puuhiilellä (0,3 g, 5 %) etanolissa (20 ml), minkä jälkeen lisättiin syklohekseeniä (20 ml). Reaktiota

kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia, sen jälkeen lisättiin kuumaa dimetyyliformamidia ja seos suodatettiin. Haihduttamalla suodate saatiin kiinteä jäännös, joka uutettiin kiehuvalle jäätikkahapolla, otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,6 g, sp. yli 300°C; δ (DMSO- d_6) 7,99 ja 8,09 (2H, 2s, pyratsinonirengasprotoneja), 9,7 ja 9,9 (2H, 2 leveä s, =CH-NH-CO ja -NH-CO).

Esimerkki 7

5- $\sqrt{4}$ -(3-aminobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinoni

(a) Sekoitettuun liuokseen, jossa oli N-fenyylihydroksyyliamiinia (6,5 g) eetterissä (65 ml) 0°C:ssa lisättiin tipotain 30 minuutin aikana liuosta, jossa oli 3-nitrobentsoyylikloridia (5,5 g) eetterissä. Sekoitusta jatkettiin tunnin ajan, seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yön yli ja suodatettiin sitten. Suodатteen haihduttaminen jätti öljyn, joka liuotettiin tolueeniin, petrolieetteriä lisättiin ja seos jätettiin yön yli 0°C:een. N-hydroksi-N-(3-nitrobentsoyyli)-N-fenyylihydroksyyliamiini erottui öljynä (10 g), joka erotettiin dekantoimalla seuraavassa reaktiossa käytettäväksi.

(b) N-hydroksi-N-(3-nitrobentsoyyli)-N-fenyylikarbamaattia käsiteltiin 2-klooripyratsiinilla ja natriumhydridillä samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 5- $\sqrt{4}$ -(3-nitrobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonia keltaisena kiintoaineena, sp. yli 250°C.

(c) 5- $\sqrt{4}$ -(3-nitrobentsamido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonia pelkistettiin sykloheksenillä ja palladiumilla puuhiilellä etanolissa samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 6, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (60 %), spä yli 250°C; δ (DMSO- d_6) 8,01 ja 8,10 (2H, ABq, pyratsinonirengasprotoneja), 10,5 (1H, s, -NH-CO-); ν (Nujol mull) 1525 (-NHCO), 1660 (C=O) cm^{-1} .

Esimerkki 85-/4-(5-kloori-n-valeramido)fenyyli7-2(1H)-pyratsinoni

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia (1,2 g) tolueenissa (30 ml) lisättiin 5-kloori-n-valeryylikloridia (0,57 g). Seosta kuumennettiin refluksoiden 10 tuntia, haihdutettiin sitten pieneen tilavuuteen ja tolueenia (10 ml) lisättiin jäännökseen. Saatu ruskea kiinteä aine (0,7 g) uudelleenkiteytettiin vedestä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (sp. 205°C, hajoaa).

Esimerkki 95-/4-(3-karboksi-*propioniamido*)fenyyli7-2(1H)-pyratsinoni

(a) Sekoitettuun liuokseen, jossa N-fenyylihydroksyyliamiinia (8 g) eetterissä (80 ml) 0°C:ssa lisättiin tipottain 10 minuutin aikana etyyliisukkinyylikloridia (5,76 g). Reaktio-seoksen annettiin saavuttaa huoneen lämpötila yön yli, suodatettiin ja suodate haihdutettiin, jolloin saatiin N-(3-etoksikabonyyli-*propionyyli*)-N-fenyylihydroksyyliamiinia öljynä.

(b) N-(3-etoksikarbonyyli-*propionyyli*)-N-fenyylihydroksyyliamiinia käsiteltiin klooripyratsiinilla ja natriumhydridillä samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä 1(a), jolloin saatiin 5-/4-(3-etoksikarbonyyli-*propioniamido*)fenyyli7-2(1H)-pyratsinonia (sp. yli 250°C, hajoaa).

(c) N-(3-etoksikarbonyyli-*propioniamido*)fenyyli7-2(1H)-pyratsinonia (1,1 g) kuumennettiin refluksoiden metanolin (20 ml) ja bariumhydroksidin 10 %:sen vesiliuoksen (12 ml) seoksessa 6 tuntia ja liuos neutraloitiin laimealla rikkihapolla, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (hajoaa 250°C; ν (Nujol mull) 1640 (C=O), 1680 (C=O), 1710 (C=O) cm^{-1}).

Esimerkki 105-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni

(a) 5-fenyyli-2(1H)-pyratsinonia (5 g) lisättiin annokstain 30 minuutin aikana sekoitettuun seokseen, jossa oli

savuavaa typpihappoa (30 ml) ja rikkihappoa (5 ml) -5°C :ssa. Seosta sekoitettiin kylmässä 30 minuuttia ja seoksen lämpötilan annettiin sen jälkeen nousta 10°C :een. Seos kaadettiin sitten jää-veteen (250 ml), jolloin saatiin 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia, jolla uudelleenkiteytettynä dimetyyliformamidista oli sp. $336-338^{\circ}\text{C}$, (DMSO- d_6) 8,15 ja 8,30 (2d, pyratsinonirenkaan 3- ja 6-protonit), 8,18 (m, fenyyli); δ maks (Nujol mull) 3200 - 2500 (NH), 1690, 1675, 1545, 1510, 1349, 860 ja 750 cm^{-1} .

(b) 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,1 g) hydratitiin 10 %:sella palladiumilla puuhiilellä (0,01 g) ilmakähän paineessa 50 %:sessa dimetyyliformamidin vesiliuoksessa, joka sisälsi 2N natriumhydroksidia (0,46 ml). Heti kun teoreettinen määrä vetyä oli reagoinut, suodatettiin reaktioseos ja suodate käsiteltiin HCl:llä pH-arvoon 6 ja haihdutettiin. Trituroimalla jäännös vedellä saatiin otsikon yhdistettä 0,07 g, sp. $269-271,5^{\circ}\text{C}$ (hajoaa).

(c) 5-fenyyli-2(1H)-pyratsinonia (56 g) lisättiin annoksittain 30 minuutin aikana sekoitettuun seokseen, jossa oli väkevöityä rikkihappoa (35 ml) ja savuavaa typpihappoa (200 ml). Nitratoituvan seoksen lämpötila oli alussa -20°C ja pidettiin huolta sen varmistamiseksi, että lämpötila ei ylittänyt -15°C . Kun pyratsinoni oli täydellisesti liuennut reaktioseoksen annettiin lämmetä -10°C :een, sekoitettiin vielä 30 minuuttia ja kaadettiin hitaasti jää/veteen (1500 ml). Vaaleankeltainen kiintoaine saostui ja otettiin talteen suodattamalla, pestiin pienellä määrällä jääkylmää vettä ja kuivattiin, jolloin saatiin 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (58,1 g).

(d) 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (4,0 g) lietettiin jauheen muodossa natriumhydroksidiliuoksen $\frac{1}{1,47}$ g vedessä (20 ml) ja etanolin (20 ml) kanssa huoneen lämpötilassa. Saatua ruskeaa seosta sekoitettiin tunnin ajan. Tähän seokseen lisättiin 10 %:sta palladiumia hiilellä (0,4 g) lietettynä veteen (20 ml), minkä jälkeen lisättiin vettä (8 ml)

ja etanolia (10 ml). Saatua seosta hydrattiin $3,25 \times 10^5$ Pa (3,2 atmosfääriä) pienessä Parr-astiassa 30 minuuttia. Kun teoreettinen määrä vetyä oli reagoinut suodatettiin katalyytti piimaan läpi pesten vedellä. Suodate uudelleensuodatettiin, hapotettiin etikkahapolla pH-arvoon 4,5 ja saatu 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni (2,9 g) otettiin talteen suodattamalla ja kuivatettiin.

(e) 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,1 g) lämmitettiin nydratsiinihydraatin (1 ml) kanssa 50 %:ssa etanolin vesiliuoksessa (2,5 ml). Vettä (noin 3 ml) lisättiin niin paljon että saatiin kirkas liuos. Seoksen annettiin jäähtyä hieman ja 10 %:sta palladiumia puuhiilellä (0,01 g) lisättiin lietteenä pienessä määrässä vettä. Hyvin sekoitettua seosta kuumennettiin uudestaan 2 minuuttia, sekoitettiin ilman kuumennusta 2 minuuttia, jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodate haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös, joka suspendoitiin pieneen määrään vettä. Laimeaa suolahappoa lisättiin pH-arvoon 6, vaaleankeltainen kiintoaine otettiin talteen ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,06 g).

(f) 5-(4-nitrofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,1 g) lämmitettiin vedellä (2,5 ml) ja 1N natriumhydroksidiliuoksella (0,46 ml) noin 70°C:een. Tähän liuokseen lisättiin 10 %:sta palladiumia puuhiilellä (1,01 g) ja sen jälkeen nydratsiinihydraattia (0,1 ml). Hyvin sekoitettua seosta kuumennettiin 2 minuuttia, sekoitettiin vielä 2 minuuttia ja suodatettiin kuumana. Suodate otettiin pH-arvoon 6 laimealla suolahapolla, minkä jälkeen kiintoaine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,07 g).

(g) Esimerkin 10(f) menetelmän sovellutuksessa suodate otettiin pH-arvoon 1-2 laimealla suolahapolla. Tähän hyvin sekoitettuun liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa natriumasetaatitrihydraattia (1,2 g) ja etikkahaptoanhydridiä

(1 ml). Saatua seosta sekoitettiin 50 minuuttia huoneen lämpötilassa, kiintoaine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 5-(4-asetamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia 79 %:sena saantona.

Esimerkki 11

5- $\overline{4}$ -(N'-fenyyliureido)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-oni

5-(4-aminofenyyli)pyratsin-2(1H)-onia (1 g) liuotettiin dimetyyliformamidiin (25 ml) ja trietyyliamiiniin (0,05 ml) ja liuos suodatettiin piimaan läpi. Fenyyli-isosyanaattia (1 ml) lisättiin ja tummaa liuosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös, joka pestiin vedellä. Saatu kiinteä sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5- $\overline{4}$ -(N'-fenyyliureido)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-onia.

Esimerkki 12

5-(4-t-butoksykarbonyyliaminofenyyli)pyratsin-2(1H)-oni

N-fenyyli-N-t-butoksykarbonyylihydroksyyliamiinia (5,7 g) liuotettiin vedettömään dimetyyliformamidiin (50 ml) ja natriumhydridiä (1,3 g; 50 % dispergoituna öljyyn) lisättiin jäällä jäähdytettyyn sekoitettuun liuokseen 30 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia, klooripyratsiinia (2,5 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Seos suodatettiin ja suodate haihdutettiin alennetussa paineessa öljymäisen jäännöksen aikaansaamiseksi. Tämä pestiin petrolieetterillä, käsiteltiin sen jälkeen jäätikkahapolla, jolloin saatiin keltainen sakka, joka otettiin talteen suodattamalla, kuivattiin ilmassa ja pestiin kloroformilla. Saatiin keltainen jauhe (2,9 g), joka uudelleenki-
teytettiin n-propanolista ja kuivattiin, jolloin saatiin 5-(4-t-butoksykarbonyyliaminofenyyli)pyratsin-2(1H)-onia (1,5 g), sp. 267-269°C; δ (DMSO- d_6) 1,49 (9H, s, -C(CH₃)₃); 7,95 (d, pyr 6H); 8,08 (d, pyr 3H); ν maks (Nujol mull) 1715 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} .

Esimerkki 13

5- $\overline{4}$ -(N,N'-dietyyliureido)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-oni

5-(4-aminofenyyli)pyratsin-2(1H)-onia (1 g) liuotettiin dime-
tyyliformamidiin (20 ml) ja trietyyliamiiniin (1,0 ml). Tum-
ma liuos suodatettiin piimaan läpi ja lisättiin sen jälkeen
tipottain jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N,N'-
karbonyylidi-imidatsolia (3,0 g) dimetyyliformamidissa (20 ml)
1 $\frac{1}{2}$ tunnin sisällä. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia
5- $\overline{4}$ -(isosyanato)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-onin muodostamiseksi.

Dietyyliamiinia (4,0 ml) lisättiin ja saatua seosta sekoitet-
tiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia ja haihdutettiin alen-
netussa paineessa tumman öljyn aikaansaamiseksi. Vettä lisät-
tiin ja saatu ruskea kiinteä sakka otettiin talteen suodatta-
malla, pestiin vielä vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin
kiintoaine (0,9 g). Tämä liuotettiin n-propanoliin ja suoda-
tettiin piimaan läpi. Suodate haihdutettiin alennetussa pai-
neessa ja jäännös pestiin vedellä. Kiintoaine otettiin talteen
suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin
5- $\overline{4}$ -(N,N'-dietyyliureido)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-onia,
(0,7 g), sp. 154-155°C.

Esimerkki 14

5-(4-isonikotiiniamidofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-
pyratsinonihydrobromidia (1,3 g) dimetyyliformamidissa (20 ml),
joka sisälsi pyridiiniä (1 ml) lisättiin liuosta, jossa oli
isonikotinyylikloridihydrokloridia (1,3 g) dimetyyloformami-
dissa (10 ml). Seosta kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia
ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Vettä lisättiin jään-
nökseen ja kiintoaine (1,0 g) otettiin talteen, pestiin ve-
dellä, laimealla natriumhydroksidiliuoksella (pH 8), vedellä
ja kuivattiin sitten otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi, sp.
303-308°C.

Esimerkki 15

5-(4-ureidofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni

5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrokloridia (1,0 g)
liuotettiin veteen (25 ml), johon liuokseen lisättiin kalium-

syanaattia (0,4 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (noin. 0,005 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja saatu suspendoitu aine otettiin talteen suodattamalla. Tämä pestiin kuumassa dimetyyliformamidissa (30 ml), liukene-maton aine otettiin talteen ja pestiin vedellä, jolloin saa-tiin otsikon yhdistettä, sp. yli 300°C; n.m.r. δ (DMSO- d_6) 5,90 (s, 2H, $-CONH_2$), 7,98, 8,10 (2d, 2H, pyridiini H's); ν (nestemäinen paraffiini) 1710, 1665 cm^{-1} .

Esimerkki 16

5-/4-(3-metyyliureido)fenyyli-2(1H)-pyratsinoni

5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrokloridia (1,0 g) suspendoitiin dimetyyliformamidiin (30 ml) ja trietyyliamii-nia (1,2 ml) lisättiin. Tumma liuos suodatettiin. Metyyli-isosyanaattia (0,53 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 17 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin ja tumma jäännös pestiin vedellä, liukenematon aine otettiin talteen suodattamalla ja uudelleensaostettiin sen jälkeen di-metyyliformamidiliuoksesta vedellä. Sakka poistettiin suodat-tamalla ja suodate haihdutettiin kuiviin. Kermanvärinen jään-nös otettiin talteen, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. yli 300°C; $C_{12}H_{12}N_4O_2$ laskettu: C 59,01; H 4,95; N 22,94, saatu: C 59,09; H 4,94; N 22,90. ν maks (nestemäinen paraf-fiini) 1675, 1642 cm^{-1} ; N.m.r. δ (DMSO- d_6) 2,76 (d, 3H, CH_3), 5,98 (q, 1H, $-NHCH_3$), 7,91, 8,08 (2d, 2H, pyridiini H'jä).

Esimerkki 17

5-/4-(3-etyyliureido)fenyyli-2(1H)-pyratsinoni

5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrokloridia (1,5 g) suspendoitiin dimetyyliformamidiin (20 ml) ja trietyyliamii-nia (3 ml) lisättiin. Tumma liuos suodatettiin. Etyyli-iso-syanaattia (0,53 ml) valmistettiin lisäämällä hitaasti lyijy-tetra-asettaattia (7,3 g) liuokseen, jossa oli propioniamidia (1,2 g) dimetyyliformamidissa (50 ml). Liuos oli alussa ve-renpunainen, mutta tunnin sekoituksen jälkeen huoneen lämpö-tilassa se muuttui värittömäksi. Pyratsinoniliuos lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 36 tuntia. Se

Haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin vedellä; saatu oranssinvärinen kiintoaine otettiin talteen suodattamalla. Uudelleenkiteyttämällä jääetikkahaposta saatiin otsikon yhdistettä; sp. yli 300°C ; ν maks (nestemäinen paraffiini) $1660, 1640\text{ cm}^{-1}$; δ (DMSO- d_6) $1,07$ (t, 3H, CH_3), $6,05$ (t, 1H, $-\text{NH}_2$), $7,93, 8,08$ (2d, 2H, pyridiini H'jä).

Esimerkki 18

5-/4-(3-t-butyliureido)fenyyli-2(1H)-pyratsinoni

5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrokloridia (1,5 g) suspendoitiin dimetyyliformamidiin (25 ml) ja trietyyliaminiä (1,0 ml) lisättiin. Tumma liuos suodatettiin. Suodatteeseen lisättiin t-butyli-isosyanaattia (2,5 ml). 13 päivän jälkeen huoneen lämpötilassa liuos haihdutettiin ja jäännös pestiin vedellä. Kiintoaine otettiin talteen suodattamalla, uudelleensaostettiin sen jälkeen dimetyyliformamidiliuoksesta vedellä. Otsikon yhdiste otettiin talteen nahanvärisenä kiintoaineena, sp. yli 300°C ; n.m.r. δ (DMSO- d_6) $1,30$ (s, 9H, Bu), $7,98, 8,09$ (2d, 2H, pyridiini H's), i.r. ν (nestemäinen paraffiini) $1690, 1645\text{ cm}^{-1}$.

Esimerkki 19

5-/4-(4-etoksikarbonyyliaminofenyyli-2(1H)-pyratsinoni

(a) N-fenyylihydroksyyliamiini

Nitrobentseeniä (100 g) lisättiin liuokseen, jossa oli ammoniumkloridia (25 g) vedessä (1600 ml). Seosta kuumennettiin 55°C :ssa ja sinkkipölyä (116 g) lisättiin 45 minuutin sisällä pitäen lämpötila tämän lisäyksen aikana $65-70^{\circ}\text{C}$:ssa. Seosta sekoitettiin voimakkaasti vielä 45 minuuttia $65-70^{\circ}\text{C}$:ssa, suodatettiin kuumana piimaan läpi ja suodатteen annettiin jäähtyä, jolloin muodostui emulsio. Tämä emulsio kyllästettiin natriumkloridilla keltaisten neulanmuotoisten kiteiden muodostamiseksi, jotka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin N-fenyylihydroksyyliamiinia (67 g), sp. $65-67^{\circ}\text{C}$. Tämä aine ei ollut pysyvä.

(b) Etyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaatti

N-fenyylihydroksyyliamiinia (67 g) liuotettiin dietyylieette-

riin (600 ml), kuivattiin MgSO_4 :llä ja suodatettiin. Liuos jäähdytettiin ja sekoitettiin ja tähän lisättiin 30 minuutin sisällä etyylikloroformiaattia (30 g). Liuosta sekoitettiin vielä 2 tuntia. Valkoinen kiintoaine poistettiin suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml). Suodate ja pesunesteet yhdistettiin, pestiin vedellä (2 x 150 ml), kuivattiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa öljyn aikaansaamiseksi. Tämä öljy puhdistettiin piidioksidikolonilla käyttäen kloroformia eluanttina, jolloin saatiin etyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaattia (21 g) öljynä.

(c) 5-(4-etoksikarbonyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni
Etyyli-N-hydroksi-N-fenyylikarbamaattia (7,9 g) lisättiin liuokseen, jossa oli kaliumhydroksidia (2,45 g) etanolissa (125 ml). Kun liuosta oli sekoitettu 30 minuuttia lisättiin klooripyratsiinia (5 g) ja pieni määrä molekyyliseulapellettejä (4A). Liuosta sekoitettiin 2 tuntia ja annettiin seistä 144 tuntia tummanruskean liuoksen aikaansaamiseksi. Tätä liuosta haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy, joka pestiin laimealla etikkahapolla ja kiinteyty. Tämä kiintoaine uudelleenkiitettiin propanolista, sekoitettiin veden kanssa 2 tuntia suolojen poistamiseksi, otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (1,8 g), sp. $260-262^\circ\text{C}$.

Esimerkki 20

Liuosta, jossa oli 5-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (1,1 g) 15 %:ssa paino/tilavuus bromivedyssä etikkahappoliuoksessa (30 ml) refluksoitiin 30 minuuttia. Muodostunut keltainen sakka poistettiin suodattamalla ja se pestiin pienellä määrällä 1-propanolia ja uudelleenkiitettiin sen jälkeen etanoli-vedestä, jossa oli 2 tippaa väkevää bromivetyhappoa, jolloin saatiin 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoniahydrobromidia (1,03 g, sp. yli 300°C).

Esimerkki 21

5- $\sqrt{4}$ -(3-(2-asetamidoetyyli)ureido)fenyyli-2(1H)-pyratsinoni
Samalla tavoin kuin esimerkissä 13(b), saatettiin 5- $\sqrt{4}$ -(iso-

syano)fenyyli $\overline{7}$ -pyratsin-2(1H)-oni reagoimaan 2-asetamido-etyyliamiinin kanssa dimetyyliformamidissa (5 ml) 17 h huoneen lämpötilassa otsikon yhdisteen muodostamiseksi, s.p. 238-44°C; δ (DMSO- d_6) 1,80 (s, 3H, COCH₃), 7,94, 8,08 (2s, 2H, Pyratsinoni H).

Esimerkki 22

5- $\overline{4}$ -(3-(2-aminoetyyli)ureido)fenyyli $\overline{7}$ -2(1H)-pyratsinoni
5- $\overline{4}$ -(3- 2-asetamidoetyyli)ureido)fenyyli $\overline{7}$ -2(1H)-pyratsinonia hydrolysoidaan kuumentamalla kloorivedyn kanssa otsikon yhdisteen muodostamiseksi hydrokloridina,
 δ (D₂O/DCI) 3,15, 3,45 (2t, 4H, -CH₂CH₂-), 7,81, 8,08 (2d, pyratsinoni H).

Esimerkki 23

5- $\overline{4}$ -(3-(2-hydroksietyyli)ureido)fenyyli $\overline{7}$ -2(1H)-pyratsinoni
Samalla tavoin kuin esimerkissä 13(b) saatetaan 5- $\overline{4}$ -(iso-syano)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-oni reagoimaan 2-hydroksietyyliamiinin (0,5 g) kanssa dimetyyliformamidissa (5 ml) 17 h huoneen lämpötilassa. Seos puhdistetaan liekkikromatografialla (kloroformi - - 20 % metanolia/80 % kloroformia). Halutut fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan alennetussa paineessa jäännöksen aikaansaamiseksi. Tämä jäännös pestään kloroformilla ja kuivataan otsikon yhdisteen muodostamiseksi;
 δ (DMSO- d_6) 3,17 (sektetti, 2H, -NHCH₂), 3,47 (t, 2H, -CH₂OH), 7,94, 8,06 (2d, J=1Hz, pyratsinoni H).

Esimerkki 24

5- $\overline{4}$ -(3-(4-metyylipiperatsino)ureido)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-oni
Samalla tavoin kuin esimerkissä 13(b) saatetaan 5- $\overline{4}$ -(isosyano)fenyyli $\overline{7}$ pyratsin-2(1H)-oni reagoimaan 4-metyylipiperatsiinin kanssa otsikon yhdisteen muodostamiseksi.

Esimerkki 25

Käyttäen samanlaista menettelytapaa kuin esimerkissä 17 saatetaan p-tolyyli-isosyanaatti reagoimaan 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonin (tai sen hydrobromidisuolan kanssa) kanssa 5- $\overline{4}$ -(3-p-tolyyliureido)fenyyli $\overline{7}$ -2(1H)-pyratsinonin aikaansaamiseksi.

Esimerkki 26

a) 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia käsitellään dimetyylikarbamoyylikloridilla käyttäen samantapaista menetelmää kuin esimerkissä 5 5- $\sqrt{4}$ -(3,3-dimetyyliureido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonin aikaansaamiseksi.

b) 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonia (0,25 g) liuotetaan trietyyliamiinin (0,25 ml) liuokseen dimetyyliformamidissa (10 ml). Tämä suodatetaan ja lisätään tipoittain 30 minuutin aikana N,N'-karbonyylidi-imidatsolin jäällä jäähdytettyyn liuokseen. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia 0 C:ssa.

Tähän seokseen lisätään trietyyliamiinin (1,7 ml) suodatettu liuos dimetyyliformamidissa (5 ml). Seosta sekoitetaan vielä 17 tuntia huoneenlämpötilassa ja jäähdytetään alennetussa paineessa tumman öljyn aikaansaamiseksi. Tämä öljy liuotetaan kloroformiin ja asetetaan lyhyeen piidioksidikolonniin (kloroformi - - 20 % metanolia/80 % kloroformia). Halutut fraktiot yhdistetään, haihdutetaan alennetussa paineessa, pestään kloroformissa ja kuivataan, jolloin saadaan 5- $\sqrt{4}$ -(3,3-dimetyyliureido)fenyyli $\sqrt{7}$ -2(1H)-pyratsinonia; s.p. 256-60°C; (DMSO-d₆) 2,93 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 7,97, 8,09 (2 leveä s, 2H, pyratsinoni H).

Esimerkki 27

<u>Aineosat</u>	<u>Määrät</u>
5-(4-asetyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni	100 mg
Sakkaroosi	40 mg
Tärkkelys	15 mg
Talkki	3 mg
Steariinihappo	1 mg

Aineosat seulotaan, sekoitetaan ja täytetään kova gelatiinikapseli niillä.

Esimerkki 28

<u>Aineosat</u>	<u>Määrät</u>
5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni	100 mg
Sakkaroosi	40 mg
Tärkkelys	15 mg
Talkki	3 mg
Steariinihappo	1 mg

Aineosat seulotaan, sekoitetaan ja täytetään kovaan gelatiini-kapseliin.

Esimerkki 29

Aineosat (hidasta intravenööttistä ruisketta varten)	Määrät % paino/til.
5-(4-asetyyliaminofenyyli)-2(1H)-pyratsinoni	0,1
Natriumkloridi	0,9
Riittävästi natriumhydorksidia pH:n saattamiseksi arvoon noin	9,5
Vettä ruisketta varten (E.P.)	100 %:iin asti

Aineosat sekoitetaan kokonaistilavuuteen, esimerkiksi noin 7-10 ml, joka täytetään lääkeampulliin, suljetaan ja steriloidaan.

Esimerkki 30

5-(4-isobutyryriamidofenyyli)-2-(1H)-pyratsinoni

Esimerkin 3 a):n analogisessa menetelmässä 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia ja isobutyryrianhidridia saatetaan reagoimaan otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi uudelleenkitäytämisen jälkeen jääetikkahaposta, s.p. δ (DMSO- d_6) 1,03 (d, J=8Hz, 6H, $-CH(\underline{CH}_3)_2$), 3,58 (q, J=8Hz, 1H), 7,98, 8,08 (2d, 2H, pyratsinoni H).

Esimerkki 31

5-(4-propioniamidofenyyli)-2-(1H)-pyratsinoni

Esimerkin 3a kanssa analogisessa menetelmässä 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonihydrobromidia ja propionihappoanhydridia saatettiin reagoimaan otsikon yhdisteen aikaansaamiseksi uudelleenkitäytämisen jälkeen jääpropionihaposta, s.p. 270-272°C; δ (DMSO- d_6) 1,1 (t, CH_2), 2,33 (q, CH_3), 7,97, 8,08 (2d, 2H, pyratsinoni H).

Esimerkki 32

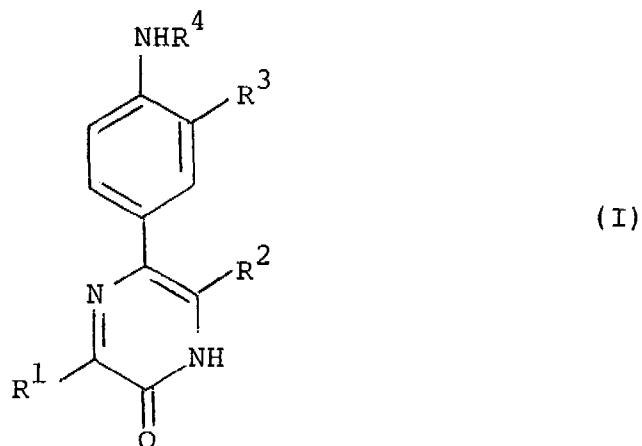
5-(4-asetamidofenyyli)pyratsin-2(1H)-oni

Liuokseen, jossa oli glysiiniamidihydrokloridia (2,20 g, 0,02 moolia) vedessä (4 ml), lisätään metanolia (30 ml). Liuos

jäähdytetään -30°C :seen ja 4-asetamidofenyyli glyoksaalia lisätään monohydraattina (Gazz, Chim. Ital 81, 451-63 (1951) (Chem. Abs. 46, 5550d (1952)) (14,2 g 0,02 moolia) yhtenä annoksena, pestään metanolilla (10 ml). 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta (4,0 g, 0,05 moolia) lisätään tipoittain 10 minuutin aikana samalla kun reaktiolämpötila pidetään noin -30°C :ssa. Vielä 15 minuutin jälkeen annetaan reaktioseoksen nousta 20°C :seen. 45 minuutin jälkeen reaktioseos neutraloidaan huolellisesti väkevällä suolahapolla ja reaktioseos haihdutetaan alennetussa paineessa 50°C :ssa jäännösöljyksi. Tämä öljy otetaan natriumhydroksidivesiliuokseen (0,95 g 30 ml:ssa vettä) ja pestään dikloorimetaanilla (220 ml). Käsittelemällä jäätikkahapolla saostetaan kiintoaine pH-arvossa 6,0. Tämä kiintoaine otetaan talteen suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan 50°C :ssa otsikon yhdisteeksi (25,5 g), n.m.r. yhtäpitävä referenssinäytteen kanssa.

Patenttivaatimukset

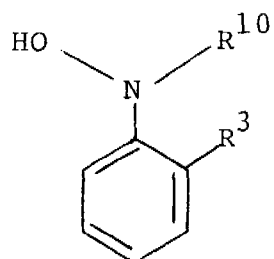
1. Menetelmä sellaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa R^1 , R^2 ja R^3 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä, ja R^4 on vety, C_{1-6} -alkoksikarbonyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu aminolla, hydroksilla, C_{1-4} -alkoksilla tai karboksilla (jossa substituetti ei ole -CO-O-ryhmän viereisessä hiiliatomissa); tai R^4 on ryhmä $-CO-(NR^5)_n-R^6$, jossa n on nolla tai yksi, R^6 on vety, joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu pyridyyli, ja R^5 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, piperidiini-, morfoliini-, piperatsiini- tai $N-(C_{1-6})$ alkyyli-piperatsiinin renkaan;

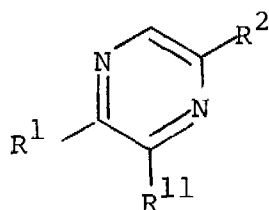
t u n n e t t u siitä, että:

- a) asyloidaan kaavan (I) yhdiste, jossa R^4 on vety tai sen johdannainen, joka sallii asyloinnin;
- b) kaavan (I) yhdisteen muodostamiseksi, jossa R^5 on vety, saatetaan kaavan (I) yhdiste, jossa R^4 on vety, reagoimaan isosyanaatin kanssa;
- c) lukuunottamatta 5-(4-aminofenyyli)-2(1H)-pyratsinonin valmistusta, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (IV):



(IV)

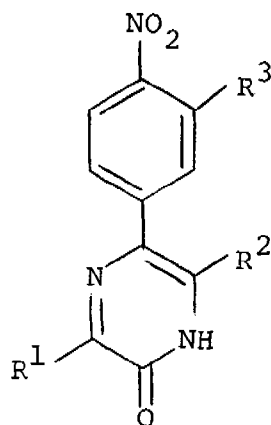
jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin yllä ja R^{10} on suojaryhmä tai ryhmä R^4 , joka on määriteltä edellä lukuunottamatta vetyä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V):



(V)

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{11} on poistuva ryhmä; tai

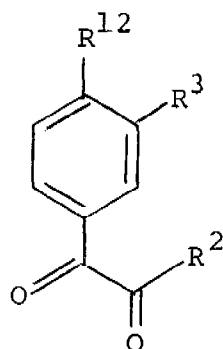
d) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (VI):



(VI)

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä; tai

e) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (VII):



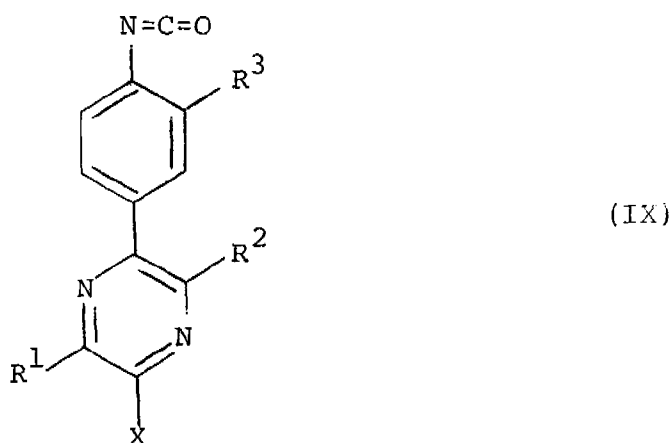
(VII)

jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja R^{12} on nitro tai ryhmä R^{10} , jossa R^{10} on suojaava ryhmä tai ryhmä R^4 vetyä lukuunottamatta, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII):



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä ja jos R^2 on nitro pelkistetään amino; tai

f) muodostetaan kaavan (I) yhdiste, jossa n on yksi, saatamalla yhdiste, jolla on kaava (IX):



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yllä ja X on hydroksi tai kloori, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava (X):



jossa $R^{5'}$ ja $R^{6'}$ tarkoittavat edellä määritellyjä ryhmiä R^5 tai R^6 tai ovat niiden suojaavia johdannaisia ja mikäli X on kloori, hydrolysoidaan yhdiste, jossa X on hydroksi; ja tämän jälkeen tarvittaessa:

- i) poistetaan suojaava ryhmä,
- ii) asyloidaan aminoryhmä tai sen johdannainen, joka sallii asyloinnin tapahtumisen,
- iii) haluttaessa muodostaa yhdisteitä, joissa R^5 on vety, saatetaan aminoryhmä reagoimaan isosyanaatin kanssa,

iv) muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^4 on vety tai ryhmä $-\text{CO}-(\text{NR}^5)_n-\text{R}^6$, jossa R^5 , R^6 ja n tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, edellyttäen että kun R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, rengasjärjestelmän, on tämä piperidino-piperatsiini tai $\text{N}-(\text{C}_{1-6})$ alkyyli-piperatsiini; t u n n e t t u siitä, että suoritetaan jokin patenttivaatimuksen reaktioista a) - e) ja jossa R^{12} on ryhmä R^{10} .

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samanaikaisesti vetyä.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R^4 on C_{1-6} -alkanoyyli.

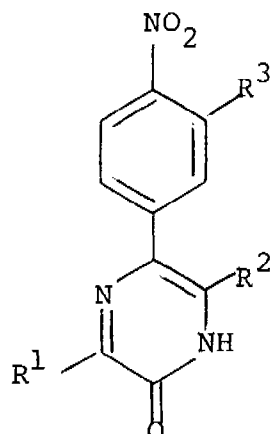
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R^4 on asetyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R^4 on C_{1-6} -alkoksykarbonyyli.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4 on C_{1-6} -alkyyliaminokarbonyyli.

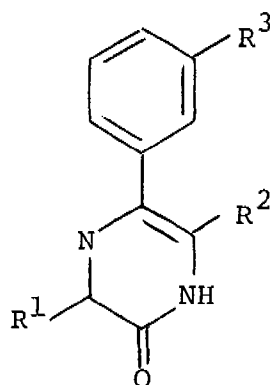
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-(4-asetamidofenyli)-2-(1H)-pyratsinonia.

9. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (VI):



(VI)

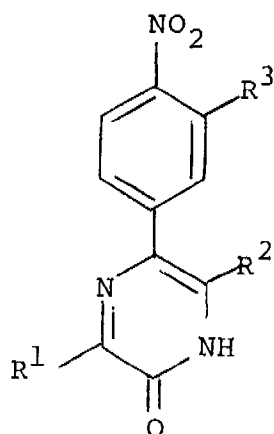
jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tunnettu siitä, että nitrataan yhdiste, jolla on kaava (XI):



(XI)

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

10. Yhdiste, jolla on kaava (VI):



(VI)

jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samanaikaisesti
vetyä.