

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802536 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802536

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.08.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.08.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

14.08.1979 DE P_29_32_835.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Rackur, Gerhard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Hoffmann, Irmgard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä uusien 4-aryyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo (3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,6-dionien valmisvalmistamiseksi sekä niitä sisältäviä lääkkeitä.

Förfaranden för framställning av nya 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo (3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,6-dionesamt läkemedel innehållande dessa.

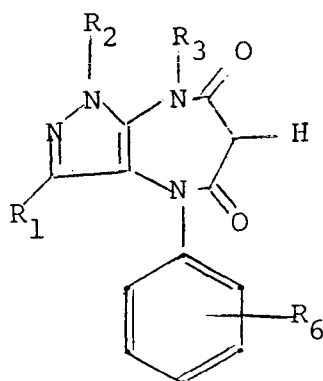
C. J.

Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt/Main, Länsi-Saksa

HYV. NÄHT.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydro-pyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dionijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H,5,7-dionderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien 4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H,5,7-dionijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



I

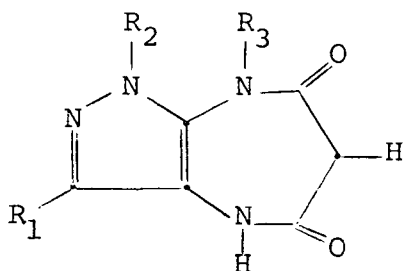
jossa R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä tai toinen substituentaista R_1 ja R_2 voi myös olla bentsyyli, R_3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla tai 2-12 hiiliatomia sisältävällä dialkyyliaminoryhmällä ja R_6 on metyyli, kloori, bromi tai fluori.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on erinomaisia farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on erityisesti anksiolyyttinen ja kouristuksia sekä osittain myös tulehdusta ehkäisevä vaikutus. FI-kuulutusjulkaisussa 54 803 ja DE-hakemusjulkaisuisissa 1 927 429, 2 023 453 ja 2 223 286 sekä US-patenttijulkaisussa 3553²¹⁰ on kuvattu terapeutisesti käyttökelpoisia pyratsodiatsepiinejä. Nämä yhdisteet ovat kuitenkin 1,4-diatsepiiniyhdisteitä, joten ne eroavat rakenteeltaan selvästi nyt kuvatuista yhdisteistä, (sillä ne ovat heteroaromaattisia.) DE-hakemusjulkaisusta 2 360 852 tunnetaan atsa-1,5-diatsepiineja, mutta suoritetuissa farmakologisissa tutkimuksissa näiden on todettu olevan käytännöllisesti katsoen tehottomia.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ei ole haitallisia sivuvaikutuksia. kuten koordinoitua häiritsevää, sedatiivista tai lihaksia relaksoivaa vaikutusta, joten yhdisteet soveltuvat erittäin hyvin päivittäiseen käyttöön. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on anksiolyyttisen vaikutuksen lisäksi notrooppinen eli muistia parantava vaikutus, joka on selvästi voimakkaampi kuin tunnetulla aineella Piracetam.

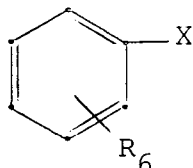
Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_2 on metyyli, etyyli tai fenyyli, R_1 on metyyli, R_3 on vety, metyyli tai etyyli ja R_6 on kloori tai fluori.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että 5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni, jonka kaava on



V

jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä) tarkoittavat samaa kuin edellä, aryloidaan yhdisteellä, jonka kaava on



VI

jossa R_6 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, edullisesti kloori tai bromi;

ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkoksimetyyli, hydrolysoidaan, tai kaavan I mukaiselle yhdisteelle, jossa R_3 on bentsyyli, suoritetaan hydrogenolyysi, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety.

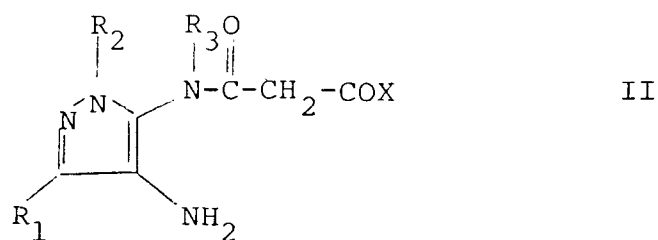
Arylointi tapahtuu kuparijauheen, kupari(I)- tai kupari(II) suolojen tai niiden seosten läsnäollessa joko käyttäen yleisen kaavan VI aryylihalogenidin ylimäärää tai poolisessa, aproottisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Suoritettaessa arylointi liuottimissa aryylihalogenidin määrä on vain hieman suurempi kuin ekvimolaarinen määrä. Reaktiolämpötila riippuu kulloinkin käytettävistä lähtöaineista ja on yleensä 90° - 180°C . Emäksisenä katalyyttinä ja emäksenä muodostuvan halogeenivedyn sitomiseksi on välttämätöntä lisätä sopivaa orgaanista tai epäorgaanista emästä kuten alkalikarbonaattia, -bikarbonaattia tai -alkoholaattia, mieluiten alkaliasetaattia ekvimolaarisenä määränä tai ylimäärin.

Kaavan I yhdisteet, joissa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R_3 on vetyatomi, voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla. Syntetisoidaan kuvatulla tavalla yleisen kaavan I yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja R_6 merkitsevät kuten yllä ja R_3 on tähde, joka on pilkottavissa synteesin päätyttyä. Tällöin tulee kysymykseen esim. bentsyyli-tähde, joka on pilkottavissa hydrogenolyyttisesti, tai metoksi-, dimetoksi- tai trimetoksibentsyyli-tähde, joka on pilkottavissa happamissa olosuhteissa. Katalyyttinen hydraus voi tapahtua esim. palladiumilla, platinalla tai Raney-nikkelillä alkoholeissa, dioksaanissa, THF:ssä tai etikka-esterissä lämpötilassa 60° - 150°C :ssa ja vedyn paineessa 1-150 atm. Hapan pilkkominen voidaan suorittaa vahvoilla mineraalihapoilla kuten kloorivetyhapolla tai rikkihapolla orgaanisissa liuottimissa

kuten alkoholeissa tai vahvoilla orgaanisilla hapoilla kuten trifluorietikkahapolla tai tolueenisulfonihapolla orgaanisissa liuottimissa kuten alkoholeissa, klooratuissa hiilivedyissä jne.

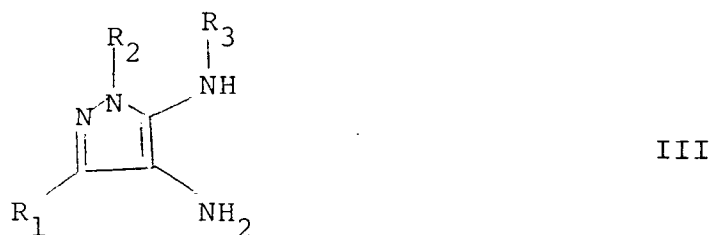
Kaavan V mukainen lähtöaine voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, joka on yleistä kaavaa



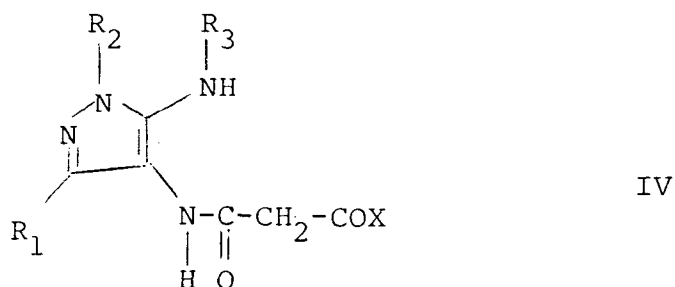
jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä) merkitsevät kuten yllä ja X on hydroksiryhmä, merkaptoryhmä, halogeeniatomi, alkoksiryhmä, alkyylimerkaptoryhmä, aminoryhmä, alkyyliaminoryhmä, dialkyyliaminoryhmä, bentsoyylioksidiryhmä, aryylioksidiryhmä, asyylioksidiryhmä tai ryhmä N_3 , syklisoidaan 7-renkaaksi, tai

b) yhdiste, joka on yleistä kaavaa



jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä, merkitsevät kuten yllä, kondensoidaan 7-renkaaksi aktivoitulla malonihappojohdannaisella, esim. malonihappohalogenidilla, maloniesterialla, hiilisuboksidilla, maldrumihapolla tai itse malonihapolla, tai

c) yhdiste, joka on yleistä kaavaa



jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä) merkitsevät kuten yllä ja X merkitsee kohdassa a) mainittuja ryhmiä, syklisoidaan 7-renkaaksi kohdassa a) kuvatun menetelmän mukaan.

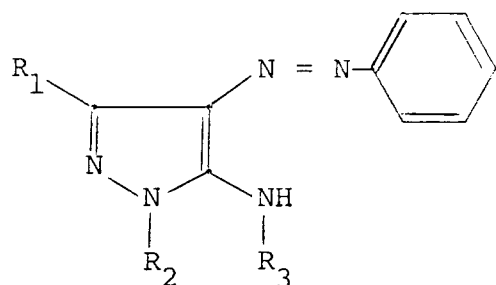
Menetelmä a) voidaan toteuttaa liuottimen kera tai ilman sitä kuumentamalla 50° - 250° C:ssa valinnaisesti lisäten tällaisissa reaktioissa tavanomaista kondensoimisainetta. Liuottimina tulevat kysymykseen esim. alifaattiset alkoholit (metanoli, etanoli), dioksaani, dimetyyliformamidi (DMF), bentseeni, tolueeni, jääetikka, polyfosforihappo, rikkihappo tai kloorivetyhapon vesiliuosta tai alkoholiliuos, jolloin kolme viimeksi mainittua ovat kondensoimisaineita, joita myös voidaan käyttää mainituissa liuottimissa. Muita kysymykseen tulevia kondensoimisaineita ovat metalli-, erityisesti alkalialkoholaatit, alkaliamidit, alkalihydridit (NaH), vahvat hapot kuten trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo ja myös vettä poistavat aineet kuten disykloheksyylikarbamidi-imidi jne. Menetelmässä a) käytettäviä halogeeniatomeja ovat erityisesti kloori, bromi tai myös halogeenia muistuttava ryhmä N_3 . Jos X on alkoksiryhmä, alkyylimerkaptoryhmä, alkyyliaminoryhmä tai dialkyyliaminoryhmä, niiden alkyyliähteissä on yleensä 1-6 hiiliatomia. Jos X on asyylioksihappo, se mieluiten on 2-6 hiiliatomia sisältävä alifaattinen asyylihappo. Aryylioksihappo on mieluiten fenoksihappo.

Menetelmässä b) annetaan aktivoitunut malonihappojohdannaisen reagoida sopivassa reagoimattomassa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissä, ksyleenissä, eetterissä, THF:ssä, dioksaanissa tai DMF:ssä huoneenlämpötilassa tai ko. liuottimen kiehumälämpötilassa. Monissa tapauksissa on reaktion kulun kannalta osoittautunut edulliseksi lisätä tertiääristä orgaanista emästä kuten pyridiiniä, trietyyliamiinia jne. Parhaiten reaktio malonihapon kanssa tapahtuu käyttämällä vahvoja happoja kuten kloorivetyhappoa, rikkihappoa, trifluorietikkahappoa, polyfosforihappoa jne.

Menetelmässä c) syklisointi 7-renkaaksi tapahtuu samoissa olosuhteissa kuin menetelmässä a).

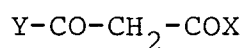
Menetelmissä a), b) ja c) käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavia teitä.

a) Annetaan yhdisteen, joka on yleistä kaavaa



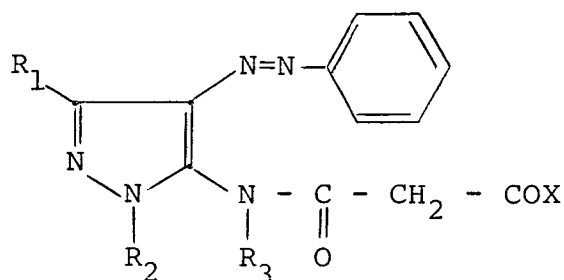
V

jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä) merkitsevät kuten yllä, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa



VI

jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja Y on kloori- tai bromi-atomi, atsidoryhmä (N_3) tai alkyylioksi- tai aryylioksiryhmä, reagoimattomassa liuottimessa kuten dioksaanissa, THF:ssä, kloroformissa, bentseenissä tai tolueenissa lämpötilassa $0^\circ - 200^\circ C$ happoakseptorin kera tai ilman sitä yhdisteeksi, joka on kaavaa



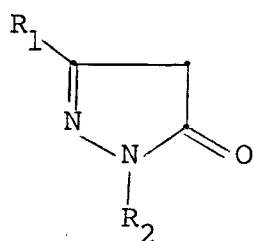
VII

Sitten tästä yhdisteestä pilkotaan pelkistävästi atsoryhmä, jolloin muodostuu kaavan II aminoyhdiste. Atsoryhmän pelkistävä pilkkominen voi tapahtua hydraamalla katalyyttisesti (palladiumilla, platinalla tai Raney-nikkelillä alkoholeissa, dioksaanissa tai

THF:ssä lämpötilassa 0° - 60°C ja vedyn paineessa 1-50 atm) tai pelkistämällä kemiallisesti esim. natriumditioniittilla vesi- tai alkoholiliuoksessa, SnCl_2 :lla:lla kloorivetyhapossa tai sinkillä jääetikassa tai neutraalissa, happamassa tai emäksisessä vesiliuoksessa.

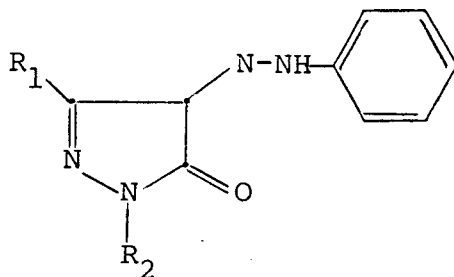
Kaavan V lähtöaineet saadaan F.A. Amer. A.H. Harhash ja M.L. Awad (Z.Naturforsch. 33b, 660-662 (1978)) kuvaamalla tavalla tai voidaan syntetisoida seuraavasti:

Annetaan pyratsolonin, joka on yleistä kaavaa



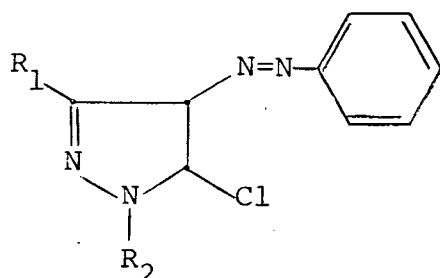
VIII

reagoida bentseenidiatsoniumkloridin kanssa jääetikassa lämpötilassa 0° - 5°C fenyylihydratoniksi, joka on yleistä kaavaa



IX

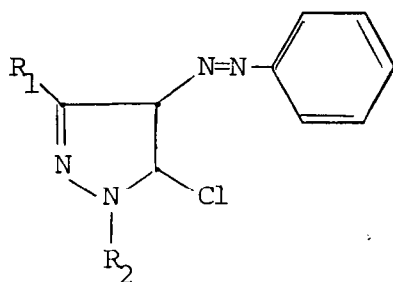
joka sitten voidaan kiehuvaassa POCl_3 :ssa kloorata 5-asemassa 4-bentseeni-5-klooripyratsoliksi, joka on yleistä kaavaa



X

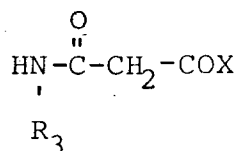
Tämän jälkeen klooritähde vaihdetaan asianmukaisesti substutuoituun amiiniin R_3NH_2 , jossa R_3 merkitsee kuten yllä lukuunottamatta vetyä, 100° - $160^{\circ}C$:ssa liuottimen kera tai ilman sitä, jolloin muodostuu yleisen kaavan V yhdiste.

Lisäksi yleisen kaavan II yhdisteet voidaan saada seuraavasti. Annetaan yhdisteen, joka on yleistä kaavaa X



X

(Ks. synteesiä yllä)
reagoida yhdisteen kanssa, joka on yleistä kaavaa



XI

jossa R_3 (lukuunottamatta vetyä) tarkoittaa samaa kuin edellä ja X merkitsee mainittuja tähteitä lukuunottamatta halogeenia, NH_2 :ta, alkyyliaminoja ja atsidia (N_3), kaavan VII yhdisteeksi. Tällöin toimitaan yleensä reagoimattomassa liuottimessa kuten dioksaanissa, THF:ssä tai DMF:ssä lisäten protoniakseptoria kuten NaH :ta, natriumamidia tai hienojakoista natriumia. Reaktiolämpötila on 0° - $150^{\circ}C$.

Kaavan II yhdisteet, joissa X on halogeeni, voidaan saada esim. kaavan II yhdisteistä, joissa X on OH, antamalla näiden reagoida halogenoimisaineiden kuten tionyylikloridin tai fosforipentakloridin

kanssa lämpötilassa 0° - 100°C reagoimattomissa liuottimissa kuten bentseenissä, tolueenissa, dioksaanissa tai THF:ssä. Kaavan II karbonihapot ($X = \text{OH}$) voidaan saada esim. vastaavasta esteristä ($X =$ alkyylioksi-, aryylioksi- tai bentsyylioksitähde) muuttamalla tämä lievissä olosuhteissa hapoksi esim. hydraamalla (kun $X =$ bentsyylioksi) tai hydrolysoimalla erittäin lievissä olosuhteissa (kun $X =$ aryylioksi- taihaarautunut alkyylioksitähde, esim. tert.-butoksi). Kaavan II yhdisteet, joissa X on asyylioksiryhmä, voidaan myös saada vastaavista halogenideista antamalla reagoida vastaavien metallisuolojen kanssa reagoimattomissa liuottimissa kuten asetonissa, dioksaanissa tai eetterissä lämpötilassa -20° - 100°C .

Kaavan II yhdisteet, joissa X on atsidoryhmä, voidaan saada esim. vastaavista halogenideista antamalla reagoida alkaliatsidien kanssa reagoimattomissa liuottimissa kuten asetonissa, dioksaanissa tai DMSO:ssa lämpötilassa 0° - 100°C , tai estereistä ($X=0$ -alkyyli tai 0 -aryyli) antamalla reagoida hydratsiinin kanssa valinnaisesti reagoimattomassa liuottimissa kuten etanolissa, dioksaanista tai THF:ssä lämpötilassa 0° - 100°C ja antamalla sitten hydratsiinin reagoida typpihapokkeen tai nitroosikaasujen kanssa reagoimattomissa liuottimissa kuten alkoholeissa, dioksaanissa tai DMF:ssä lämpötilassa 0° - 50°C .

Mikäli kaavan XI lähtöaineet eivät ole tunnettuja, ne voidaan saada seuraavasti.

Annetaan amiinin $\text{R}_3\text{-NH}$, jossa R_3 merkitsee kuten yllä (lukuunottamatta vetyä), reagoida kaavan VI yhdisteen kanssa, jossa R_4 ja X merkitsevät kuten yllä (lukuunottamatta halogeenia, NH_2 :ta, alkyyliaminoa ja $X:n$ kohdalla atsidoa) ja Y on kloori- tai bromiatomi tai atsidoryhmä tai alkyylioksi- tai aryylioksiryhmä, reagoimattomassa liuottimissa kuten dioksaanissa, THF:ssä, kloroformissa, asetonissa tai myös yhdisteen VI ylimäärässä lämpötilassa 0° - 200°C . Tällöin voidaan toimia kuten viitteessä Chem.Ber. 17, 739 seur.(1884) tai J.Indian Chem. Soc. 37, 591-593 (1960).

b) Yleisen kaavan V yhdisteistä atroryhmä pilkotaan pelkistävästi yllä kuvatuissa olosuhteissa yleisen kaavan III yhdisteeksi.

c) Yleisen kaavan IV yhdisteet saadaan antamalla yleisen kaavan III yhdisteiden reagoida yleisen kaavan VI yhdisteiden kanssa, jolloin pyratsolirenkaan 4-asemassa oleva aminoryhmä poistuu reaktiossa

selektiivisesti. Reaktio voi tapahtua reagoimattomassa liuottimessa kuten bentseenissä, tolueenissa, dioksaanissa, THF:ssä tai kloroformissa happoakseptroin kara tai ilman sitä lämpötilassa 0° - 150°C .

Valmistetut yhdisteet sopivat lääkeaineiden valmistukseen. Lääkeaineet voivat sisältää yhtä tai useampaa keksinnönmukaista yhdistettä tai näiden yhdisteiden ja muiden farmaseuttisesti tehoavien aineiden seoksia. Lääkeaineiden valmistuksessa voidaan käyttää tavanomaisia farmaseuttisia kantajia ja apuaineita ja tunnettuja galeenisia menetelmiä. Lääkeaineita voidaan käyttää ruoansulatuskanavan kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolitse, suun kautta tai kielen alla. Esimerkkejä antomuodoista ovat tabletit, kapselit, pillerit, rakeet, ouikot, hyytelöt, voiteet, puuterit, nesteet, sitorejauheet ja aerosolit. Nesteinä tulevat kysymykseen esim. öljy- tai vesiliuokset tai -suspensiot, emulsiot sekä ruiskutettavat vesiliuokset tai -suspensiot.

Valmistetuilla yhdisteillä on erinomaisia farmakologisia ominaisuuksia ja erityisesti ne vaikuttavat anksiolyyttisesti ja kouristusten vastaisesti sekä osaksi myös tulehdusten vastaisesti. Siten indikaatioina tulevat kysymykseen unettomuus, kiihottuneisuus ja vegetatiivinen alakuloisuus.

Yleensä farmaseuttiset valmisteet sisältävät 1-10 % keksinnön mukaisesta tehoainetta (-aineita).

Aksiolyyttiseen tehoon liittyy erittäin pieni nukuttava vaikutus ja hyvä siedettävyys (esim. annettaessa hiirelle suun kautta LD_{50} on huomattavasti yli 1200 mg/kg). Tämä ilmenee tutkimuksista, joissa määritettiin keksinnönmukaisten yhdisteiden vaikutus motooriseen aktiivisuuteen, heksobarnitaalinarkoosiin ja kardiatsolikouristukseen hiiressä. Lisäksi käytettiin hamsterin kesytyskoetta sekä Gellerin anksiolyyssikoetta rotalla.

Yllä mainituissa kokeissa pienin tehoava annos oli esim. 5 mg/kg suun kautta, 2,5 mg/kg kielen alle ja 1 mg/kg laskimoon. Yleisenä tehoannosalueena (eläinkoe kutenyllä) tulee esim. kysymykseen 5-50 mg/kg suun kautta, 2,5-25 mg/kg kielen alle ja 1-10 mg/kg laskimoon.

Suosittelavaa on antaa esim. kolme kertaa päivässä 1-3 tablettia, joissa on 10-100 mg tehoainetta tai esim. 1-3 kertaa päivässä

ruiskeena laskimoon ampullin sisältö, jonka 2-4 ml:ssa on 0,5-5 mg tehoainetta. Päivittäinen maksimannos ei kuitenkaan saa ylittää 200 mg.

Lisäksi näillä yhdisteillä on nootrooppinen vaikutus, joka voitiin osoittaa erilaisin testimenetelmin. "One-Trial-Dark-Avoidance" kokeessa yhdiste oli 20-40-kertaa tehokkaampi kuin vertailuaine pirasetaami. Tässä kokossa pinein tehoannos oli 12,5 mg/kg suun kautta. Vertailuaineen pirasetaamin pienin tehoannos oli 500 mg/kg suun kautta. Lisäksi voitiin todeta selvä vaikutus rotan ja hiiren gammabutyrolaktoniantagonismin ja brevatonaaliantagonismin suhteen. Tämän yhdisteen nootrooppisen ominaisuuden karakterisoimiseksi käytettiin vielä hiiren tukehtumiskoetta.

Esimerkki 1

1,3,8-trimetyyli-4-fenyyli-5,6,7-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

a) 4-amino-1,3-dimetyyli-5-metyyliaminopyratsoli

Hydrattiin 23 g (0,1 moolia) 4-bentseeniatso-1,3-dimetyyli-5-metyyliaminopyratsolia 250 ml:ssa etanolia 60 g:lla raneynikkeliä lämpötilassa 60°C ja vedyn paineessa 50 atm. Vedynoton päätyttyä katalyytti poistettiin imusuodattamalla ja reaktioliuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöstä hierrettiin eetteri-petrolieetterissä ja sakka eristettiin imusuodattamalla. Tuote oli riittävän puhdas jatkoreaktioihin, sp. 87°C.

b) 4- β -etoksikarbonyyliasetyyliamino-1,3-dimetyyli-5-metyyliaminopyratsoli

Liuotettiin 1,4 g (0,01 moolia) 4-amino-1,3-dimetyyli-5-metyyliaminopyratsolia 20 ml:aan tolueenia, lisättiin hitaasti tiputtaen taj jäissä jäähdyttäen 1 ml (0,012 moolia) malonihappomonometyyliesterikloridia ja sekoitettiin vielä tunti huoneenlämpötilassa. Tolueeni poistettiin vakuuissa, jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin jääkylmällä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäljelle jäi kellertävä öljy, joka on kiteytynyt.

c) 1,3,8-trimetyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni.

Liuokseen, jossa oli 2,4 g (0,01 moolia) 4- λ -etoksikarbonyyliasetyyliamino-p,3-dimetyyli-5-metyyliaminopyratsolia 100 ml:ssa etanolia, lisättiin 15 ml 1-m natriummetanolaattiliuosta ja sekoitettiin 8 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten neutraloitiin kloorivetyhapon alkoholiliuoksella, haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jäännös liuotettiin kloroformiin, suodatettiin ja haihdutettiin uudelleen kuiviin. Eetterilisäyksen jälkeen jäännös kiteytyi ja eristettiin imusuodattamalla. Kiteytettiin uudelleen isopropanolidi-isopropyylieetteristä, sp. 202°C.

d) 1,3,8-trimetyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo (3,4-b)-(1,5)diatsepiini-1H,4H-dioni.

Seosta, jossa oli 1 g 1,3,8-trimetyyli-5,6,7-tetrahydropyratsolo-(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dionia, 1 g kaliumasetattia ja 1,5 g kuparijauhetta, keitettiin pystyjäähdyttämällä ja sekoittaen 100 ml:ssa bromibentseeniä reaktion päättymiseen saakka (ohutkerroskromatografiakontrolli, 3-4 tuntia). Sitten annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, laimennettiin 200 ml:lla CH₂Cl₂:ta, epäorgaaninen aines poistettiin suodattamalla, orgaanista faasia pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin poistettiin vakuuissa. Kun jäännös oli kiteytetty uudelleen di-isopropyylieetteristä saatiin analyysipuhdasta tuote, sp. 168°C.

Esimerkki 2

1-etyyli-3,8-dimetyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)-(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

a) 4-bentseeniatso-1-etyyli-5-(N-metyyli-N- λ -metoksikarbonyyliasetyyliamino)-3-metyyli-pyratsoli

1) Tyypikehässä olevaan liuokseen, jossa oli 14,5 g (0,1 moolia) metoksikarbonyyli-N-metyyliasetamidia (ks. valmistus H.Ulrich et al., J.Org.Chem. 27, 2160-2163) 100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin huoneenlämpötilassa 2,4 g (0,1 moolia) NaH:ta ja sekoitettiin vielä 30 minuuttia. Sitten lisättiin hitaasti tiputtaen ja jäähdyttämällä liuos, jossa oli 24,8 g (0,1 moolia) 4-bentseeniatso-5-kloori-3-metyyli-1-etyyli-pyratsolia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia ja lämmitettiin tunti 50°C:ssa. Lisättiin 10 ml etanolia ja 5 ml jääetikkaa ja liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen petroliieetteristä saatiin kellertävän oranssin värisiä kiteitä, sp. 52-53°C.

2) Annettiin reagoida 125 g (0,5 moolia) 4-bentseeniatso-1-etyyli-3-metyyli-5-metyyliaminopyratsolia ja 61 ml (0,55 moolia) malonihappomonometyyliesterikporidia 250 ml:ssa bentseeniä HCl-kehityksen päättymiseen saakka. Sitten bentseeni poistettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuvattiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen petrolietteristä saatiin kiteitä, jotka olivat samoja kuin kohdassa 2 a) 1) kuvatut kiteet.

b) 4-amino-1-etyyli-3-metyyli-5-(N-metyyli-N- α -metoksikarbonyyliasetyyliamino)-pyratsoli

Liuos, jossa oli 3,4 g (0,01 moolia) 4-bentseeniatso-1-etyyli-5-(N-metyyli-N- α -metoksikarbonyyliasetyyliamino)-3-metyylipyratsolia 100 ml:ssa etanolia, hydrattiin 10 g:lla raneynikkeliä lämpötilassa 60°C ja vedyn paineessa 50 atm. Vedynoton päätyttyä katalyytti poistettiin suodattamalla ja reaktioliuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännöksenä saatiin väritön öljy, joka ei kiteytynyt.

c) 1-etyyli-3,8-dimetyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

Yllä saatu öljy liuotettiin etanoliin, lisättiin 1 ml väkevää kloorivetyhappoa ja keitettiin pystyjäähdyttären lähtöaineksen häviämiseen saakka. Sitten liuos neutraloitiin kaliumhydroksidialkoholiliuoksella, haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jäännös liuotettiin kloroformiin, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy kiteytyi hierrettäessä eetterissä, sp. 160°C.

d) 1-etyyli-3,8-dimetyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

1-etyyli-3,8-dimetyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dionin, bromibentseenin, kuparijauheen ja kaliumasetatin reaktio tapahtui esimerkissä 1 d) kuvatun menetelmän avulla. Kiteyttämällä uudelleen di-isopropyylietteristä saatiin analyytipuhdas tuote, sp. 149°C.

Esimerkki 3

1-isopropyyli-3,8-dimetyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

a) 1-isopropyyli-3,8-dimetyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)-(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

Liuokseen, jossa oli 280 mg (0,04 moolia) hiilisuboksidia (valmistuksen suhteen ks. H. Staudinger, S. Bereza, Ber. 41, 4461

(1908)) 70 ml:ssa eetteriä, lisättiin hitaasti tiputtaen ja jäissä jäähdyttäen liuos, jossa oli 672 mg (0,004 moolia) 4-amino-1-isopropyyli-3-metyyli-5-metyyliaminopyratsolia. Sitten sekoitettiin vielä tunti 0°C:ssa ja sakka eristettiin imusuodattamalla. Uudelleenkiteytys tapahtui di-isopropyylieetteristä, sp. 163°C.

b) 1-isopropyyli-3,8-dimetyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

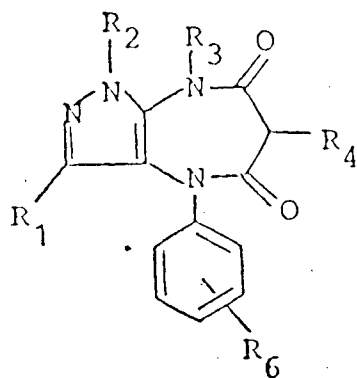
Sekoitettiin ja kuumennettiin 150°C:ssa 15 tuntia 2,3 g (0,01 moolia) 1-isopropyyli-3,8-dimetyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)-diatsepiini-1H,4H-5,7-dionia, 1,5 g (0,015 moolia) kaliumasetaatia, 2,6 g (0,016 moolia) bromibentseeniä, 1,8 g kuparijauhetta ja 130 ml dimetyyliformamidia. Sitten seos imusuodatettiin kuumana ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin puoliväkevällä ammoniakki-liuoksella ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Uudelleenkiteytys tapahtui di-isopropyylieetteristä, sp. 165°C.

Esimerkki 4

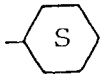
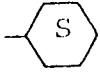
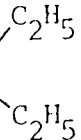
1-etyyli-3-metyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni

Liuotettiin 500 mg synteesiesimerkissä 2 kuvatulla tavalla saatua 1-etyyli-8-bentsyyli-3-metyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydropyratsolo-(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dionia 100 ml:ssa etanolia ja hydrattiin platinaoksidi katalyyttinä 100 tuntia lämpötilassa 100°C ja vedyn paineessa 150 atm. Sitten katalyytti poistettiin suodattamalla, liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös suodatettiin lyhyen silikageelipylvään läpi eluoiden kloroformin ja etanolin 9:1-seoksella. Tämän jälkeen lopputuote saostui analyttisesti puhtaana, sp. 172°C.

Kuvattujen ohjeiden mukaan valmistettiin lisäksi seuraavat yhdisteet:

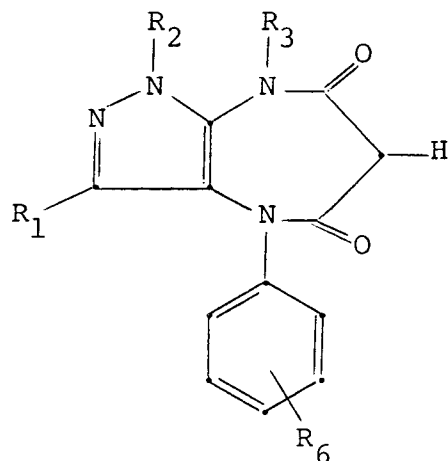


Esimerkki	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Sp. (°C)	Valmistus- menetelmä
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	3-Cl	230	2
6	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	2-Cl	181	2
7	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-CH ₃	220	1
8	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-F	219	2
9	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-Cl	246	2
10	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	3-F	207-208	2
11	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	2-Cl	163	2
12	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-F	155	2
13	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-Cl	153	2
14	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-CH ₃	156	2
15	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	3-Cl	194	2
16	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	3-CH ₃	194	2

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Sp. (°C)	Valmistus- menetelmä
17	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	3-F	167	2
18	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-Cl	229	2
19	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-CH ₃	154	2
20	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	4-F	198	2
21	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	3-Cl	160	2
22	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	4-Cl	196	2
23	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-F	182	2
24	CH ₃	i-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	H	136	2
25	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	3-F	155	2
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2-F	181	2
27	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-F	117	2
28	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	181	2
29		CH ₃	CH ₃	H	H	223	2
30		C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	163	2
31	CH ₃	H	CH ₃	H	H	262	2
32	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	129	2
33	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	142	2
34	CH ₃	-CH ₂ - 	CH ₃	H	H	158	2
35	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	134	2
36	H	CH ₃	CH ₃	H	H	145	2
37	CH ₃	CH ₃	H	H	H	211	4
38	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	191	2
39	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	188	2
40	CH ₃	CH ₃		H	H	172	2
41	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N()	H	H	121	2

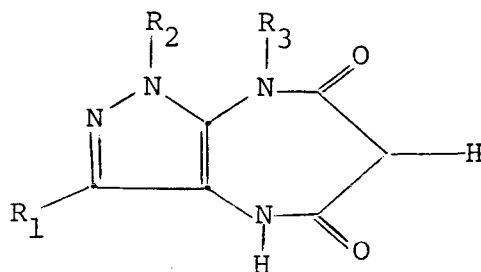
Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-fenylyli-5,6,7,8-tetrahydro-pyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dionijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I



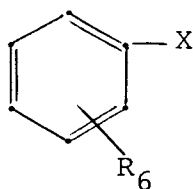
I

jossa R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä tai toinen substituentaista R_1 ja R_2 voi myös olla bentsyyli, R_3 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla tai 2-12 hiiliatomia sisältävällä dialkyyliaminolla ja R_6 on metyyli, kloori, bromi tai fluori, t u n n e t t u siitä, että 5,6,7,8-tetrahydropyratsolo(3,4-b)(1,5)diatsepiini-1H,4H-5,7-dioni, jonka kaava on V



V

jossa R_1 , R_2 ja R_3 (lukuunottamatta vetyä) tarkoittavat samaa kuin edellä aryloidaan yhdisteellä, jonka kaava on VI

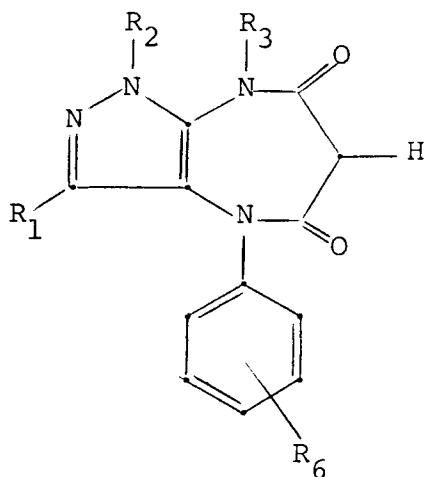


VI

jossa R_6 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, edullisesti kloori tai bromi, ja että saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkoxymetyyli haluttaessa hydrolysoidaan, tai kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on bentsyyli, alistetaan hydrogenolyysiin, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety.

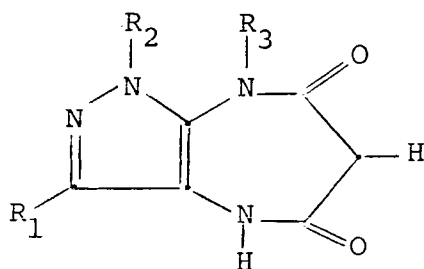
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H,5,7-dionderivat med formeln I



I

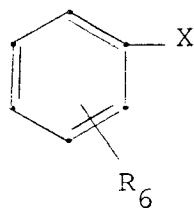
vari R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar väte eller C_{1-6} -alkyl och den ena av substituenterna R_1 och R_2 kan även vara bensyl, R_3 är väte eller C_{1-6} -alkyl som kan vara substituerad med fenyl, C_{1-6} -alkoxi eller dialkylamino med 2-12 kolatomer och R_6 är metyl, klor, brom eller fluor, k ä n n e t e c k n a t därav, att en 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H,5,7 dion med formeln V



V

vari R_1 , R_2 och R_3 (med undantag av väte) har ovan angiven betydelse, aryleras med en förening med formeln VI

20



VI

vari R_6 har ovan angiven betydelse och X är en halogenatom, företrädesvis klor eller brom, och att, om så önskas, en förening, vari R_3 är alkoximetyl, hydrolyseras, eller en förening med formeln I, vari R_3 är bensyl, underkastas hydrogenolys, varvid en förening, vari R_3 är väte, erhålles.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 54803 Cord 487/04

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige 0-2360852 lk Cord 57/04

Saksa - BRD - Tyskland 0-1927429, 2023453, 2223286 lk 12p10

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3553210 Cord 53/02

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Olli Partikainen

Allekirjoitus