

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**244916**  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 17 11 82

(21) (PV 8189-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 11 81  
(3445/81) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 07 88

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 487,04

[72]

Autor vynálezu

TIHANYI ENDRE; ANDRÁSI FERENC dr.; GÁL MELINDA;  
SINEGER ELEONÓRA dr.; FEHÉR ÖDÖN dr., BUDAPEŠŤ (MLR)

[73]

Majitel patentu

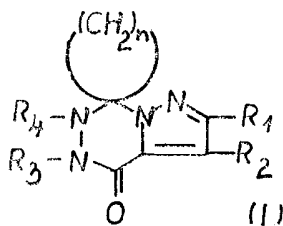
ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR, TISZAVASVARI (MLR)

(54) **Způsob výroby nových spiroderivátů pyrazolo[1,5-d][1,2,4]-  
triazinového kruhového systému**

1

2

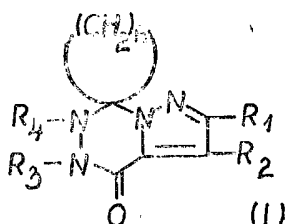
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových spiroderivátů pyrazolo[1,5-d][1,2,4]-triazinového druhového systému obecného vzorce I



kde jednotlivé substituenty mají význam, uvedený v definici předmětu vynálezu.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají dobrou farmakologickou účinnost na centrální nervovou soustavu a jsou použitelné jako hypnotika.

Vynález se týká způsobu výroby nových spiroderivátů pyrazolo [1,5-d][1,2,4]triazinového druhového systému obecného vzorce I



kde

$R_1$  a  $R_2$  jsou různé a znamenají atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

$R_3$  znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, allyl nebo benzyl,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cyklohexyl, benzyl, popřípadě substituovaný dvěma atomy halogenu a

$n$  znamená 4 až 6.

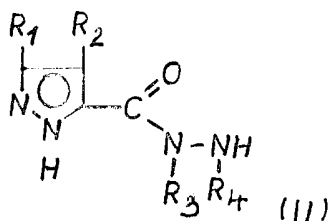
Tyto látky je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I jako účinnou složku.

$R_1$  a  $R_2$  může znamenat atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R_3$  může znamenat atom vodíku, methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, allyl nebo benzyl a  $R_4$  může znamenat atom vodíku, methyl, isopropyl, cyklohexyl, benzyl nebo 2,6-dichlorbenzyl.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové látky.

Jsou známy některé deriváty pyrazolo-[1,5-d][1,2,4]triazinu, které jsou poněkud podobné sloučeninám obecného vzorce I, avšak neobsahují spirostrukturu. Tyto látky je možno získat reakcí odpovídajícího hydrazidu kyseliny pyrazolkarboxylové s esterem orthokarboxylové kyseliny nebo s formaldehydem podle publikací J. Am. Chem. Soc. 7, 1148 (1955) a Heterocycles 14, 1291 (1980). Farmakologická účinnost těchto sloučenin není známa.

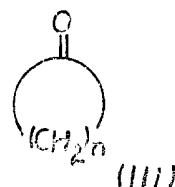
Vynález je založen na tom, že sloučeniny obecného vzorce I mají cenné léčebné účinky, především na centrální nervový systém. Uvedené látky je možno získat z výchozích látek obecného vzorce II



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  mají svrchu uvedený význam.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových spiroderivátů pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazinového kruhového systému obecného vzorce I, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $n$  mají svrchu uvedený význam vyznačující se tím, že se uvede v reakci hydrazid pyrazolkarboxylové kyseliny obecného vzorce II, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají svrchu uvedený význam a cyklickým ketonem obecného vzorce III



kde

$n$  má svrchu uvedený význam, načež se výsledné sloučeniny obecného vzorce I popřípadě alkylují působením sloučeniny obecného vzorce IV



kde

$R$  znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cyklohexyl, allyl, benzyl, popřípadě substituovaný dvěma atomy halogenu a

$X$  znamená atom halogenu nebo 4-methylfenylsulfonyloxyskupinu, za přítomnosti anorganické a/nebo organické zásady.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají svrchu uvedený význam a sloučeninou obecného vzorce III, v němž  $n$  má svrchu uvedený význam, provádí v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, s výhodou v etheru, například dioxanu nebo v uhlovodíku, například benzenu, toluenu nebo xyleny nebo v halogenovaném uhlovodíku, například chloroformu nebo ve směsi těchto rozpouštědel, popřípadě bez rozpouštědla při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi, v blízkosti teploty varu rozpouštědla, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $n$  mají svrchu uvedený význam, avšak buď  $R_3$ , nebo  $R_4$  znamená atom vodíku, alkyluje působením sloučeniny obecného vzorce IV v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek jako je například voda, alkanoly, uhlovodíky, halogenované uhlovodíky nebo při použití směsi těchto rozpouštědel spolu mísitelných nebo nemísitelných popřípadě bez rozpouštědla, za přítomnosti anorganické

ké a/nebo organické zásady při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě místnosti. Z organických zásad je možno užít methoxid nebo ethoxid sodíku, tetrabutylamoniumhydroxid, triethylbenzylamoniumhydroxid, který se přivádí v katalytickém množství, z anorganických zásad jde zejména o hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou známé látky, nebo je možno tyto látky získat způsobem, popsaným například v publikacích Gazz. Chim. Ital. **91**, 1461 až 1474 (1961).

Sloučeniny obecného vzorce III jsou známé látky nebo je možno je získat známým způsobem podle publikace Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, vydání 4, sv. 17/2a).

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známé látky nebo je možno je získat známým

způsobem podle publikace Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, vydání 4, sv. 5/4 a 9.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu mají cenné účinky na centrální nervový systém.

Farmakologickou účinnost sloučenin obecného vzorce I je možno prokázat například na výsledném produktu z příkladu 5, kterým je spiro{cyklohexan-1,7'-(6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4/5H/on)}.

Hypnotická účinnost se měří způsobem podle publikace Janssen a další, J. Med. Chem. **8**, 220 (1965). Výsledky, získané na různých druzích zvířat jsou shrnuty v následujících tabulkách. Srovnávacími sloučeninami byly Ketalar, tj. 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanon a Hexobarbital, tj. 5-methyl-5-hexenylbarbiturová kyselina.

Tabulka 1

Hypnotický účinek na myších. Srovnávací studie minimální hypnotické dávky ( $H_{\min}$ )

Sloučenina	$H_{\min}$ i. v. mg/kg	Průměrná doba spánku v min.*	$LD_{50}$ i. v. mg/kg	Terapeutický index $TI = \frac{LD_{50}}{H_{\min}}$
Spiro{cyklohexan-1,7'-(6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4/5H/on)}	25	6,75	192,5	7,7
Ketalar, tj. 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanon	25	5,0	62	2,5
Hexobarbital, tj. 5-methyl-5-hexenylbarbiturová kyselina	45**	7,2	117,5	2,6

Vysvětlivky k tabulce:

$H_{\min}$  = minimální hypnotická dávka, vyvolávající spánek u všech pokusných zvířat na dobu delší než 3 minuty

\* = v případě dávky  $H_{\min}$

\*\* = v dávce 40 mg/kg je průměrná doba spánku pouze 2,6 minut

Tabulka 2

Hypnotický účinek u myši. Srovnávací studie hodnot  $HD_{50}$

Sloučenina	$HD_{50}$ i. v. mg/kg	Průměrná doba spánku v min.*	$LD_{50}$ i. v. mg/kg	Terapeutický index $LD_{50}$ $TI = \frac{LD_{50}}{HD_{50}}$
Spiro{cyklohexan-1,7'-(6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4/5H/on)}	17,5	2,8	192,5	11
Ketalar, tj. 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanon	14,5	1,7	62	4,27
Hexobarbital, tj. kyselina 5-methyl-5-hexenylbarbiturová	25	4,1	117,5	4,7

Vysvětlivky k tabulce 2

$HD_{50}$  = dávka, která vyvolá spánek u 50 % pokusných zvířat

\* = v případě dávky  $HD_{50}$

Tabulka 3

Hypnotický účinek u kryš

Sloučenina	HD <sub>50</sub> i. v. mg/kg	Průměrná doba spánku v min.*	LD <sub>50</sub> i. v. mg/kg	Terapeutický index LD <sub>50</sub> $TI = \frac{LD_{50}}{HD_{50}}$
Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	16	1,5	275	17
Ketalar, tj. 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanon	8	1,9	39,4	4,9
Hexobarbital, tj. kyselina 5-methyl-5-hexenylbarbiturová	17,5	4,45	125	7,14

\* = v případě dávky HD<sub>50</sub>

Tabulka 4

Hypnotický účinek u králíků

Sloučenina	H <sub>min</sub> i. v. mg/kg	Průměrná doba spánku v min.*	LD <sub>50</sub> i. v. mg/kg
Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	25	6	přibližně 325
Ketalar, tj. 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanon	25	14	<50

\* = v případě dávky H<sub>min</sub>

Údaje z tabulky 1 a 2 ukazují, že hypnotický účinek sloučenin podle vynálezu je vyšší než účinek Hexobarbitalu a přibližně stejný jako účinek Ketalaru, toxicita těchto látek je podstatně nižší, než toxicita použitých srovnávacích sloučenin.

V důsledku toho je terapeutický index sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, který je hlavním ukazatelem léčebné hodnoty některé látky 2- až 3× vyšší než index srovnávacích sloučenin. Při měření na kryších je terapeutický index výhodnější v obou případech, jak je zřejmé z tabulky 3.

Přestože v dávce 25 mg/kg Ketalar vyvolává delší spánek u králíků, již v dávce 50 mg/kg dochází k uhynutí 80 % pokusných zvířat, kdežto LD<sub>50</sub> sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu je patrně až 300 až 325 mg/kg, jak je zřejmé z tabulky 4.

Další výhodou sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu proti známým hypnotickým látkám je skutečnost, že postnarkotické období, které následuje po probuzení je poměrně krátké, maximálně 10 až 15 minut a rovněž nedochází k výskytu nežádoucích vedlejších účinků.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu je možno užít v lidském i veterinárním lékařství, jako chirurgická narkotika.

Je možno je podávat ve formě nitrožilních injekcí.

Použití rozmezí dávek může být například 2,5 až 8 mg/kg tělesné hmotnosti.

Farmaceutické přípravky s obsahem svrchu uvedených sloučenin mohou obsahovat kromě účinné látky ještě kapalný netoxický nosič, běžně používaný v podobných prostředcích, které se také vyrábějí běžným způsobem.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

## Příklad 1

Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

Směs 9,3 g hydrazidu kyseliny 3(5),N'-dimethyl-1H-pyrazol-5(3)-karboxylové a 19 mililitrů cyklohexanonu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 2 hodiny. Pak se reakční směs zchladí a za stálého míchání se přidá 120 ml petroletheru o teplotě varu 40 až 70 °C. Vytvoří se kryštaly, které se oddělí filtrací, promyjí se petroletherem a nechají se překrystalovat

z isopropanolu, načež se usuší. Tímto způsobem se ve výtěžku 84,4 % získá 11,85 g výsledného produktu o teplotě tání 167 až 169 °C.

## Příklad 2

Spiro[cyklopentan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

Směs 5 g hydrazidu kyseliny 3(5),N'-dimethyl-1H-pyrazol-5(3)-karboxylové a 12,5 mililitrů cyklopentanonu se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí a přidá se k ní 75 ml petroletheru o teplotě varu 40 až 70 °C. Vzniknou krystalky, které se oddělí filtrací, promyjí se petroletherem a pak se nechají překrystalizovat ze směsi benzenu a petroletheru. Tímto způsobem se ve výtěžku 55,2 % získá celkem 3,94 g výsledného produktu o teplotě tání 128 až 130 °C.

## Příklad 3

Spiro[cykloheptan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

Směs 5 g hydrazidu kyseliny 3(5),N'-dimethyl-1H-pyrazol-5(3)-karboxylové a 10 mililitrů cykloheptanonu se zahřívá 6 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí, čímž dojde k vysrážení krystalické sraženiny. Vzniklé krystaly se oddělí filtrací, promyjí se petroletherem, načež se nechají překrystalizovat ze směsi benzenu a petroletheru.

Tímto způsobem se ve výtěžku 35,4 % získá celkem 2,93 g výsledného produktu o teplotě tání 80 až 82 °C.

## Příklad 4

Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5)on]]

1,5 g hydrazidu kyseliny 3(5),N'-dimethyl-1H-pyrazol-5(3)-karboxylové se rozpustí v 7,5 ml cyklohexanu a takto získaný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se roztok buď naočkuje krystalem, nebo se stěna reakční nádoby poškrábe skleněnou tyčinkou k vyvolání krystalizace, načež se směs dále míchá ještě 2 hodiny, získaná suspenze se zfiltruje a vzniklé krystaly se promyjí petroletherem. Tímto způsobem se ve výtěžku 61,7 % získá celkem 1,39 g výsledného produktu o teplotě tání 70 až 72 °C.

## Příklad 5

Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5,6-

-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

0,7 g kovového sodíku v roztoku ve 30 mililitrech methanolu a 5,6 g methylesteru kyseliny p-toluensulfonové se přidá k 7 g spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]] z příkladu 1 v roztoku v 90 ml methanolu. Roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá ještě 0,7 g kovového sodíku v roztoku ve 30 ml methanolu a 5,6 g methylesteru kyseliny p-toluensulfonové. Směs se míchá další 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se zfiltruje a methanol se odpaří. Odparek se smísí se směsí 100 ml chloroformu a 20 ml vody, fáze se oddělí a extrakce vodou se ještě třikrát opakuje. Chloroformová vrstva se vysuší a odpaří dosucha, čímž se ve výtěžku 87,9 % získá 6,54 g výsledného produktu o teplotě tání 80 až 82 °C.

## Příklad 6

Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethyl-5-ethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

## Metoda a)

2,34 g spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)onu]] z příkladu 1, 3,4 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu a 2 ml ethyljodidu se rozpustí ve směsi 20 ml hydroxidu sodného o koncentraci 20 % a 20 ml chloroformu a výsledná směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se obě vrstvy oddělí, chloroformová vrstva se šestkrát promyje vždy 3 ml vody a pak se odpaří a vysuší. Výsledný produkt se dále zpracovává smísením s 20 ml etheru s následnou filtrací. Etherový roztok se pak odpaří, čímž se ve výtěžku 76,3 % získá 2,0 g výsledného produktu o teplotě tání 88 až 90 °C.

## Metoda b)

2,34 g spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)onu]] se rozpustí v 10,9 ml roztoku hydroxidu draselného v methanolu s obsahem 10,25 g hydroxidu draselného ve 100 ml. K získanému roztoku se přidá 1 ml ethyljodidu a směs se hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se přidá ještě 1 ml ethyljodidu a směs se dále míchá ještě 2 hodiny. Pak se reakční směs nechá stát přes noc.

Po filtraci se získaný filtrát odpaří, odparek se smísí se 40 ml chloroformu a 20 mililitry vody a obě vrstvy se oddělí. Chloroformová vrstva se promyje ještě čtyřikrát vždy 20 ml vody, načež se vysuší a odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 90,8 %

získá 2,30 g výsledného produktu o teplotě tání 88 až 90 °C.

#### Příklad 7

Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethyl-5-benzylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]

#### Metoda a)

1,17 g spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-onu]] z příkladu 1 se rozpustí v 50 mililitrech ethanolu a pak se přidá roztok 0,23 g kovového sodíku v 10 ml ethanolu, načež se přidá ještě 0,55 ml benzylchloridu a roztok se hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá ještě k reakční směsi další podíl 0,55 ml benzylchloridu a směs se míchá další 3 hodiny a pak se nechá stát přes noc. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se smísí se směsí 20 ml chloroformu a 10 ml vody, vrstvy se oddělí a chloroformová vrstva se ještě třikrát extrahuje vždy 10 ml vody, načež se vysuší,

odpaří a odparek se nechá překrystalizovat z methanolu. Ve výtěžku 64,7 % se získá 1,05 g produktu o teplotě tání 125 až 127 stupňů Celsia.

#### Metoda b)

Směs 1,17 g spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)onu]], 1,1 ml benzylchloridu, 0,1 g triethylbenzylamoniumchloridu, 2 g hydroxidu sodného, 10 ml chloroformu a 10 mililitrů vody se míchá 5 hodin při teplotě místnosti.

Vrstvy se oddělí, chloroformová vrstva se pětikrát promyje vždy 5 ml vody, načež se vysuší a odpaří. Odparek se nechá překrystalizovat z methanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 73,9 % získá 1,2 g výsledného produktu o teplotě tání 124 až 126 °C.

Způsobem podle příkladů 1 až 7 je možno získat i výsledné látky, které jsou uvedeny v následující tabulce 5 spolu s teplotami tání.

Tabulka 5

Příklad číslo	Sloučenina	Teplota tání °C
8	Spiro[cyklopentan-1,7'-[6,7-dihydro-6-cyklopentyl-2-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	162 až 164
9	Spiro[cyklopentan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	82 až 83
10	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2-methyl-6-isopropylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	166 až 167
11	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-cyklopentyl-2-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	203 až 205
12	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-cyklohexyl-2-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	215 až 217
13	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-(2,6-dichlorbenzyl)-2-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	240 až 242
14	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5-dimethyl-6-isopropylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	55 až 57
15	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-cyklohexyl-2,5-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	157 až 159
16	Spiro[cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-(2,6-dichlorbenzyl)-5-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]]	231 až 232

Příklad číslo	Sloučenina	Teplota tání °C
17	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-2,6-dimethyl-5-isopropylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	80 až 82
18	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-5-n-butyl-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	89 až 91
19	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-3,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	166 až 168
20	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-3,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	133 až 135
21	Spiro{cykloheptan-1,7'-[6,7-dihydro-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)-on]}	104 až 106
22	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-6-benzyl-2-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	103 až 105
23	Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-5-allyl-2,6-dimethylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-4(5H)on]}	59 až 61

## Příklad 24

Způsob výroby farmaceutického prostředku.

Jedna ampule obsahuje následující složky:

Spiro{cyklohexan-1,7'-[6,7-dihydro-

-2,5,6-trimethylpyrazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazin-4(5H)on]}

250 mg

Ethoxylovaný ricinový olej\*

1 ml

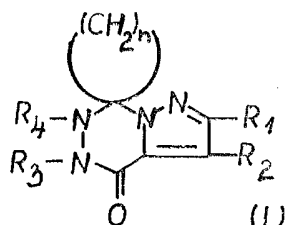
Fyziologický roztok chloridu sodného (USP XX)

do 5 ml

\* Chromophor EL (BASF AG)

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových spiroderivátů pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazinového kruhového systému obecného vzorce I



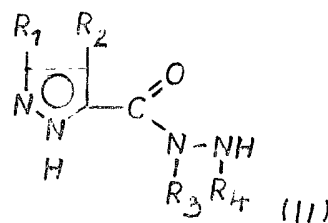
kde

$R_1$  a  $R_2$  jsou různé a znamenají atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

$R_3$  znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, allyl nebo benzyl,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cyklohexyl, benzyl, popřípadě substituovaný dvěma atomy halogenu a

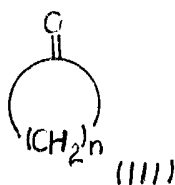
$n$  znamená 4 až 6, vyznačující se tím, že se uvede v reakci hydrazid pyrazolkarboxylové kyseliny obecného vzorce II



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají svrchu uvedený vý-

znam, s cyklickým ketonem obecného vzorce III



kde

**n** má svrchu uvedený význam, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a **n** mají svrchu uvedený význam, avšak buď  $R_3$ , nebo  $R_4$  znamená atom vodíku popřípadě alkyluje působením sloučeniny obecného vzorce IV



kde

R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, cyklohexyl, allyl, benzyl, popřípadě substituovaný dvěma atomy halogenu a

X znamená atom halogenu nebo 4-methylfenylsulfonyloxyskupinu, za přítomnosti anorganické a/nebo organické zásady.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla, přičemž se sloučenina obecného vzorce III užije v přebytku jako rozpouštědlo.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se alkylace sloučenin obecného vzorce I, v němž  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a **n** mají svrchu uvedený význam, avšak  $R_3$  nebo  $R_4$  znamenají atomy vodíku, provádí za přítomnosti hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného a kvartérní amoniové báze, s výhodou tetrabutylamoniumhydroxidu nebo triethylbenzylamoniumhydroxidu v dvoufázovém systému.