



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 70413**

C (45) Patentti myönnetty

Patent mottaget 10 03 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04

// (C 07 D 487/04, 237:00, 249:00)

(21) Patentihakemus — Patentansökning 803355

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 27.10.80

(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 27.10.80

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 30.04.81

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 27.03.86

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.10.79

USA(US) 089071 Toteennäytetty-Styrkt

(71) The Dow Chemical Company, 2030 Abbott Road, Midland, Michigan,
USA(US)

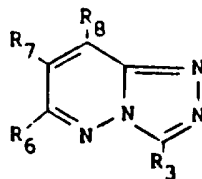
(72) Norton Paul Peet, Indianapolis, Indiana,
Shyam Sunder, Indianapolis, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, keuhkoputkea laajentavina aineina käyttökelpoisten 6-aminosubstituoitujen 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalatsiinien ja niiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya som bronchodilatorer användbara 6-aminosubstituerade 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalaziner samt salter därav

(57) Tiivistelmä

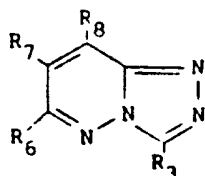
3,6,7,8-substituoituja s-triatsolopyridatsiiniyhdisteitä, joiden kaava on



jossa R_3 on vety tai alempialkyyli, R_6 on amino, alempialkyyliamino, dialempialkyyliamino tai alempialkyyli-substituoitu heterosyklinen amino, jonka heterosyklinen rengas sisältää 5, 6 tai 7 jäsentä, joista 1-2 on rengastyyppiä ja 0-1 rengasrikki- tai rengas-happiatomeja; R_7 on alempialkyyli, R_8 on vety tai alempialkyyli, tai R_7 ja R_8 merkitsevät yhdessä polymyleeniä tai substituotua polymyleeniä, jossa on 3 tai 4 metyleeniyksikköä, ja joka on substituoitu alemmalla alkyyllillä tai metano- tai etanosillalla, kuten 7,8-dimetyyli-6-morfolino-3-metyyli-s-triatsolo[4,3-b]pyridatsiini tai 7,8-dimetyyli-6-(1-pyrrolidinyyli)-3-(isopropyyli)-s-triatsolo[4,3-b]pyridatsiini, valmistetaan saattamalla karboksyylihappo reagoimaan substituoidun 3-hydratsino-6-halogeenipyridatsiinin kanssa ja käsittelemällä saatu 6-halogeenitriatsolopyridatsiini vastaavalla emäksellä. Yhdisteillä on farmakologista aktiviteettia keuhkoputkia laajentavina aineina.

(57) Sammandrag

3,6,7,8-substituerade-s-triazolo-pyridazinföreningar med formeln



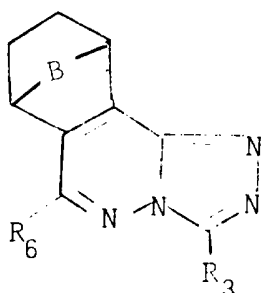
vari R_3 betecknar väte eller lägrealkyl; R_6 är amino, lägrealkylamino, diallägrealkylamino eller med lägre alkyl substituerad heterocyklisk amino, varvid heterocykliska delen bildar en 5,6- eller 7-komponentig ring med en eller två kväveatomer och noll eller en svavel- eller syreatom i ringen; R_7 är lägrealkyl; R_8 är väte eller lägrealkyl; och R_7 och R_8 tagna tillsammans betecknar polymetylen eller substituerad polymetylen av 3 eller 4 metylenheter som substituerats med lägrealkyl, eller med metan- eller etanbryggor; såsom 7,8-dimetyl-6-morfolino-3-metyl-s-triazolo/4,3-b/pyridazin eller 7,8-dimetyl-6-(1-pyrrolidinyll)-3-(isopropyl)-s-triazolo/4,3-b/pyridazin, framställs genom att omsätta en karbonsyra med ett substituerat 3-hydrazino-6-halopyridazin och genom att behandla det erhållna 6-halotriazolopyridazinet med en motsvarande bas. Föreningarna har farmakologiskt aktivitet som bronchodilatorer.

Menetelmä uusien, keuhkoputkea laajentavina aineina käyttökelpoisten 6-aminosubstituoitujen 7,8,9,10-tetrahydro-(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinien ja niiden suolojen valmistamiseksi

5

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, keuhkoputkea laajentavina aineina käyttökelpoisten 6-aminosubstituoitujen 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinien valmistamiseksi, joilla on kaava I

10



(I)

15

jossa R_3 on vety tai C_{1-4} -alkyyli; R_6 on C_{1-4} -alkyyliamino, di(C_{1-4} -alkyyli)amino, pyrrolidino, metyyli-pyrrolidino, piperidino, metyyli-piperidino, heksahydro-1H-atsepinyyli, morfolino, N-metyyli-piperatsino tai heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli; ja B merkitsee metyleeniä tai etyleeniä tai kahta erillistä vetyatomia; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan nimittää joko tetrahydrotriatsoloftalatsiineiksi tai substituoiduiksi triatsolopyridatsiineiksi.

Halogeenilla tarkoitetaan fluoria, klooria tai bromia.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa C_{1-4} -alkyyli on metyyli; joissa R_3 on vety; joissa R_6 on pyrrolidino, piperidino, 2-metyyli-pyrrolidino, heksahydro-1H-atsepin-1-yyli tai heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli; joissa R_3 on vety tai metyyli; ja sellaiset, joissa B on metyleeni tai etyleeni.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat ovat biologisesti aktiivisia yhdisteitä, joilla on käyttöä keuhkoputkea laajentavina ai-

35

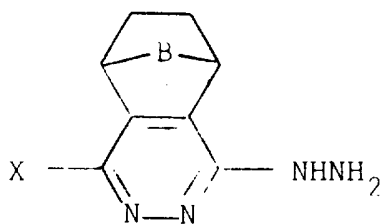
neina samalla kun niiden myrkyllisyys ja ei-toivotut sivuvaikutukset hyvän keuhkoputkea laajentavan aktiivisuuden omaavilla annoksilla ovat vähäisiä.

Joillakin triatsolopyridatsiineilla tiedetään olevan toisenlaisia ominaisuuksia. Esimerkiksi 6-metyyli-3-(4-morfolinyyli)-8-fenylyli-s-triatsolo[4,3-b]pyridatsiini on havaittu histamiini-indusoidun keuhkoputkisupistuksen estovaikutuksen sijasta lisäävän keuhkoputkisupistusvaikutusta. 6-morfolino-3-fenylyli-s-triatsolo[4,3-b]pyridatsiini, joka on vaikuttava keuhkoputkea laajentava yhdiste, jonka LD₅₀ on korkea (alhainen myrkyllisyys), aiheuttaa suhteellisen alhaisilla annoksilla laboratorioeläimissä audiogeenisia kouristuksia (ks. US-patenttijulkaisu 4 136 182).

Lisäksi japanilaisesta kokai-julkaisusta 53-21197 tunnetaan tulehduksenvastaisia 6-substituoituja 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiineja, joilla on todettu myös keuhkoputkea laajentavaa vaikutusta. Näiden tunnettujen yhdisteiden keuhkoputkea laajentava vaikutus ei kuitenkaan ole yhtä edullinen kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden ko. vaikutus.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) 3-halogeeni-6-hydratsinopyridatsiini, jolla on kaava
III

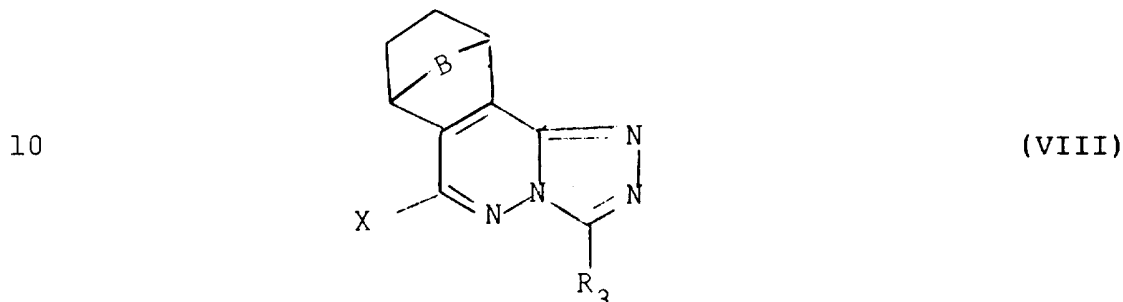


(III)

jossa B merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan 40-150°C:ssa karboksyyliyhdisteen kanssa, jolla on kaava IV

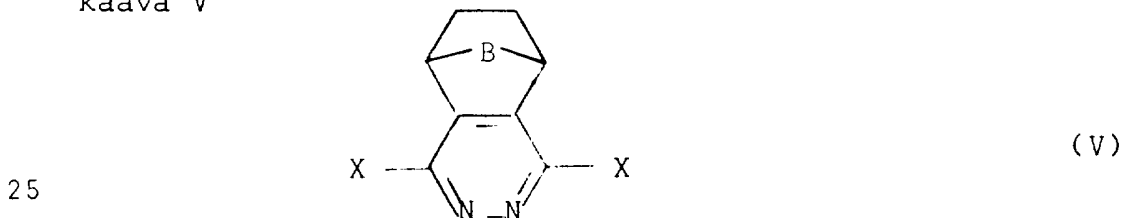


jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, ja saatu 6-halogeeni-
 5 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatso[3,4-a]ftalatsiini, jolla
 on kaava



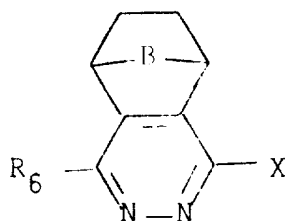
jossa R_3 , B ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan
 15 sitten reagoimaan $75-160^\circ\text{C}$:ssa edellä määriteltä R_6 -ryh-
 mää vastaavan amiinin kanssa inertissä liuottimessa tai
 käyttäen reaktioväliaineena R_6 -amiinin ylimäärää, tai R_6 -
 amiinin kanssa epäorgaanisen emäksen tai ei-nukleofiilisen
 amiinin läsnäollessa, tai

20 b) 3,6-dihalogeeni-4,5-substituoitu pyridatsiini, jolla on
 kaava V



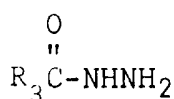
jossa B ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan rea-
 goimaan $25-150^\circ\text{C}$:ssa edellä määriteltä R_6 -ryhmää vastaa-
 van amiinin kanssa inertissä liuottimessa ylimäärin käy-
 30 tetyn ei-nukleofiilisen amiinin, saman amiinin tai epäor-
 gaanisen emäksen ollessa läsnä halogeenivetyä sitovana ai-
 neena, jolloin saadaan 3-halogeeni-6 R_6 -amino-5,6,7,8-tetra-
 hydroftalatsiini, jolla on kaava VI

5



(VI)

jossa B, R_6 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, joka saattetaan reagoimaan (alempi alkanoyyli)hydratsiinin kanssa,
 10 jolla on kaava VII



(VII)

15 jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, inertissä nesteväliaineessa 50-200°C:ssa.

Menetelmävaihtoehdon a) mukaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan III mukainen 3-halogeeni-6-hydratsinopyridatsiini reagoimaan
 20 kaavan IV mukaisen karboksyyliyhdisteen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan yleensä 40-150°C:ssa, edullisesti 100-130°C:ssa, ylimäärin käytetyssä hapossa, joka on mahdollisesti laimennettu inertillä liuottimella, jonka kiehumispiste on 40-200°C, edullisesti 75-175°C, ja saattamalla
 25 saatu 6-halogeeni-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatso[3,4-a]7-ftalatsiini reagoimaan vastaavan R_6 -amiinin kanssa 75-160°C:ssa, edullisesti 100-140°C:ssa, samassa liuottimessa, jota kaavojen III ja IV mukaisten yhdisteiden reaktiossa käytettiin. Sopivia liuottimia ovat joko inertit orgaaniset liuottimet tai hydroksyyli-ryhmiä sisältävät liuottimet, kuten esimerkiksi vesi, C_{1-4} -alkanolit ja niiden seokset veden kanssa, C_{1-4} -alkoksiaalkanolit, glykolieetteri, dioksaani, alifaattiset ja sykloalifaattiset hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt, klooribentseeni ja klooratut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi.
 35 Reaktiot suoritetaan edullisesti normaalipaineessa, vaikakin haluttaessa voidaan käyttää korkeampia paineita.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan siten valmistaa saattamalla ensin 3-kloori-6-hydratsinopyridatsiini reagoi-

maan sopivan kaavan IV mukaisen hapon kanssa. Tämä reaktio tapahtuu, kun reaktantit saatetaan kosketuksiin toistensa kanssa ja niitä sekoitetaan, edullisesti reaktioseoksen kiehumispisteessä. Reaktion ensimmäinen vaihe
5 suoritetaan edullisesti käyttäen ylimäärin reagoivaa happoa, jolloin happo toimii sekä reaktioväliaineena että reaktion osanottajana. 6-halogeeni-7,8,9,10-tetrahydro-(1,2,4)triatso $\overline{lo}$ 3,4-a $\overline{7}$ ftalatsiini voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta haihduttamalla ylimääräinen reaktioväliaine,
10 ja tuote voidaan puhdistaa tavanomaisin menetelmin, kuten kiteyttämällä ja pesemällä.

Saatu 6-halogeenitriatso $\overline{lo}$ ftalatsiini saatetaan sitten reagoimaan sopivassa liuottimessa ylimäärin käytetyn R_6 -amiinin kanssa (käytetään esimerkiksi vähintään kak-
15 sinkertainen mooliylimäärä) tai R_6 -amiinin kanssa käyttäen mukana halogeenivetyä sitovana epäorgaanista emästä, kuten natriumkarbonattia, tai ei-nukleofiilista amiinia. Reaktio suoritetaan edullisesti kiehumislämpötilassa käyttäen ylimäärin R_6 -emästä. Tuote saadaan talteen tavanomaisin menetelmin,
20 kuten haihduttamalla alennetussa paineessa.

Menetelmävaihtoehdon b) mukaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan V mukainen 3,6-dihalogeeni-4,5-substituoitu pyridatsiini reagoimaan R_6 -amiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan VI mukainen
25 3-halogeeni-6 R_6 -amino-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiini. Reaktio suoritetaan sopivasti sellaisessa inertissä liuottimessa, jollaisia edellä kuvattiin, 25-150°C:ssa, edullisesti 50-140°C:ssa, epäorgaanisen emäksen läsnäollessa, kuten esimerkiksi natriumkarbonaatin, ei-nukleofiilisen
30 amiinin tai ylimäärin käytetyn R_6 -amiinin läsnäollessa halogeenivetyä sitovana aineena.

Saatu kaavan VI mukainen 3-halogeeniftalatsiini saatetaan sitten reagoimaan kaavan VII mukaisen (alempi alkanoyyli)hydratsiinin kanssa edullisesti happokataly-
35 saattorin läsnäollessa inertissä nesteväliaineessa, edullisesti oksiryhmiä sisältävissä liuottimessa, kuten alkyleeniglykolialkyylietterissä, 50-200°C:ssa, edullisesti

100-175°C:ssa. Halogeenivedyn kehittyminen reaktion aikana nopeuttaa reaktiota. Tuote otetaan talteen ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin. Nämä reaktiot suoritetaan edullisesti normaalipaineessa, vaikka myös korotettua painetta voidaan haluttaessa käyttää.

Menetelmävaihtoehdossa a) käytetyt hydratsinopyridatsiini-lähtöaineet voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi kuumentamalla 3,6-dikloori-4-metyyli-pyridatsiinia palautusjäähdytyslämpötilassa ylimäärin käytetyn hydratsiinihydraatin (50 % vedessä) kanssa 0,3-1 tunnin ajan saadaan 3-kloori-4-metyyli-6-hydratsinopyridatsiinia ja 3-kloori-5-metyyli-6-hydratsinopyridatsiinia. Isomeerit voidaan erottaa fraktiokiteyttämällä käyttäen etanolia liuottimena. Katso: Takahayashi, Pharm. Bull., 5 (1957) 229; Chem. Abstr. 52:6359, Linholter et al., Acta Chem. Scand. 16 (1962) 2389; Chem. Abstr. 59:1632 g, Steck et al., J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 4454 ja Horning et al., J. Org. Chem. 20 (1955) 707.

Kun B on metyleeni tai etyleeni, valmistetaan dikloorivälituote 4,5,6,7-tetrahydro-4,7-(metano tai etano)-isobentsofuraani-1,3-dionista Diels ja Alder, Ann. 478 (1930) 149; Ann. 490 (1931) 2367. Dioni-yhdiste saatetaan reagoimaan ylimäärin käytetyn hydratsiinihydraatin kanssa eksotermisessä reaktiossa, jolloin saadaan heksahydro-5,8-(metano tai etano)-ftalatsiini-1,4-dionia. Reaktion loppuunsaattamiseksi voi olla edullista kuumentaa vielä 100-170°C:ssa 10-30 minuuttia. Ftalatsiini-1,4-dioni saatetaan sitten reagoimaan ylimäärin käytetyn fosforioksikloridin kanssa kuumentamalla palautusjäähdyttäen noin 2-4 tuntia, jäähdyttämällä reaktioseos ja hydrolysoimalla tuote lisäämällä varovasti jäävettä, jolloin saadaan dikloori-välituote.

Menetelmävaihtoehdossa b) käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin. Menetelmässä käytettyjä pyridatsiineja saadaan sopivan 3,6-dihalogeeni-4,5-substituoidun pyridatsiinin ja hydratsiinihydraatin välisessä reaktiossa.

Triatsolopyridatsiiniyhdisteet ovat kiteisiä aineita, joista voidaan helposti valmistaa lääkevalmisteita vesi- tai alkoholipitoisiin nesteisiin. Vapaassa emäsmuodossa ne ovat yleensä hyvin liukenevia vesipitoisiin nesteisiin, ja triatsolopyridatsiiniyhdisteitä käytetäänkin
5 sopivasti joko vapaan emäksen tai suolojen muodossa.

Tehokkaan keuhkoputken laajennuksen aikaansaamiseksi sen tarpeessa olevalle imettävälle annetaan sisäisesti vaikuttava annos yhtä tai useampaa substituoitua triatsolopyridatsiinia käyttäen lääkkeenantotapaa,
10 jolla yhdiste saadaan tehokkaasti kosketukseen imettävän keuhko- tai henkitorvikudoksen kanssa. Lääkeanto voidaan suorittaa joko parenteraalisesti, kuten suonensisäisesti, vatsaontelonsisäisesti tai lihaksensisäisesti,
15 tai viemällä lääke ruuansulatuskanavaan oraalisesti tai rektaalisesti, jolloin lääke saadaan nopeasti verivirran avulla kosketukseen näiden kudosten kanssa, tai keuhkojen sisäisesti inhalaationa esimerkiksi hengittämällä suihkun muodossa olevaa liuosta.

20 Tehokas keuhkoputkia laajentava määrä, so. sellainen substituoitun triatsolopyridatsiinin määrä, joka pysyy estämään tai lievittämään keuhkoputkien erilaisista syistä johtuvaa supistusta, riippuu monista erilaisista tekijöistä, kuten käsiteltävän eläimen koosta, lajista ja iästä, käytetystä triatsolopyridatsiinista tai sen
25 farmakologisesti hyväksyttävästä suolasta, lääkeannon annostustiheydestä, spasmin (kun sellainen esiintyy) vakavuudesta ja sen aiheuttajasta sekä lääkkeenantoajasta. Tietyissä tapauksissa sopiva annos voidaan määrittää tavanomaisin tutkimusmenetelmin, esimerkiksi tekemällä
30 havaintoja eri annoksilla saaduista keuhkoputken laajenusvaikutuksista. Hyviä tuloksia saadaan annoksilla 1-3 mg:sta 10-50 mg:aan substituoitua triatsoloyhdistettä eläimen kehon kg:a kohti. Yleensä on edullista antaa lääkettä
35 sellaisella alhaisimmalla annostuksella, jolla käytäen sopivaa annostusohjelmaa saadaan haluttu suoja bronkospasmien syntymistä vastaan. Oraaliseen annostukseen

käytetyt annosyksiköt, kuten tabletit, kapselit, lotsengit, eliksiirit, siirapit ym. ovat edullisia, ja niitä voidaan valmistaa tavallisiksi, hitaasti triatsolopyridatsiiniyhdistettä vapauttaviksi kapselivalmisteiksi tai tabletti-

5 valmisteiksi.

Jotkin yhdisteistä saattavat aiheuttaa audiogeenisiä kouristuksia annoksilla, jotka vaikkakin huomattavasti ylittävät keuhkoputken laajentamiseen tarvittavan tehokkaan annoksen, ovat edelleen alle myrkyllisen annok-

10 sen.

Keuhkoputkea laajentava vaikutus voidaan saada korkeilla, kuitenkin vielä myrkyttömillä annoksilla, joilla lisätekijät saattavat olla aiheuttamassa ei-toivottuja kouristusilmiöitä, poistamalla kaikki muut audiogeeni-

15 siä kouristuksia aiheuttavat tekijät. On kuitenkin edullisempaa käyttää sellaisia yhdisteitä, joilla vaikuttavina annoksina ei olennaisesti ole audiogeenista kouristusvaikutusta, esimerkiksi annoksina, jotka ovat 1/3-1/10 tai alle annoksen, joka aiheuttaa audiogeenisiä kouristuksia.

20 sia. Annos, joka aiheuttaa audiogeenisiä kouristuksia, voidaan määrittää tunnetuin menetelmin, joita on kuvattu esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 4 136 182.

Kaavan I mukaisten edustavien triatsolopyridatsiiniyhdisteiden keuhkoputkia laajentava vaikutus tutkittiin

25 alalla käytetyillä menetelmillä Konzett-Rossler'in mukaisesti preparoiduilla marsuilla, katso Konzett ja Rossler, Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol. 195 (1940) 71-74; Rosenthale ja Dervinis, Arch. Int. Pharmacodyn. 172 (1968) 9194. Menetelmässä nukutetulle marsulle annetaan tekohengitystä määrättyllä ilmamäärällä. Ilmamäärä valitaan jonkin verran marsun keuhkojen kapasiteettia suuremmaksi ja ylimääräinen ilma eli "ylivuoto" mitataan. Koeyhdisteiden arviointi suoritetaan antamalla yhdistettä suonensisäisesti

30 2 minuuttia ennen agonistiyhdisteannosta (histamiini, serotoniini tai asetylikoliini), joka annetaan kolmen aikaisemman agonistiannoksen jälkeen. Agonistiyhdisteet

35

aiheuttavat suhteellisen tasaisen ($\pm 10\%$) keuhkoputkien supistumisen. Bronkospasmin johdosta eläimen keukoihin mahtuu vähemmän ilmaa, ja mitattu "ylivuoto" kasvaa. Kun koeyhdiste estää agonistiyhdisteen aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen, niin sen vaikutus voidaan ilmaista kvantitatiivisesti esto-%:ina. Esto-% lasketaan jakamalla agonistin aiheuttama "ylivuoto" koeyhdisteen antamisen jälkeen kolmen aikaisemman agonistivasteen keskiarvolla, kertomalla osamäärä 100:lla ja vähentämällä tulos 100:sta.

Tulokset voidaan ilmaista myös vertailuarvoina tunnettujen keuhkoputkia laajentavien aineiden, kuten aminofylliinin vastaavien arvojen suhteen. Tällöin vertailutulokset ilmoitetaan aminofylliini-%:eina. Tällöin samalla koe-eläimellä mitataan esto-% koeyhdisteellä ja aminofylliinillä, jotka viimeainitut mittaukset suoritetaan sekä ennen koeyhdistemittausta että sen jälkeen. Aminofylliini-% saadaan laskemalla koeyhdisteen esto-%:eina aminofylliini-esto-%:ien keskiarvosta.

Kaavan I mukaisia triatsolopyridatsiiniyhdisteitä annettiin koe-eläimille 3 mg/kg (jollei muuta ilmoiteta), aminofylliiniä annettiin vertailuksi 10 mg/kg. Käytettäessä agonistina histamiinia saatiin edustavilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä erinomaisia esto-%- ja aminofylliini-%-tuloksia.

6-(1-pyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsolo[3,4-a]ftalatsiinin ja 6-morfolino-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinin histamiiniesto-%:it olivat 100 ja 75 ja aminofylliini-% 105 ja 113.

Joillakin ksantiiniyhdisteillä, kuten tunnetulla keuhkoputkea laajentavalla aminofylliinillä on keskushermostoa stimuloivaa sivuvaikutusta, joka on vaikea todeta koe-eläimillä, jotka muuten sopivat muiden yhdisteiden arviointiin. Tällaisten sivuvaikutusten arviointiin voidaan tunnetusti käyttää äänen vaikutusta ja lääkkeiden kouristuskynnysvaikutusta. Katso esim. Schlesinger et al., Life Science 4 (1965) 2345-2351, 7 (1968) 437-447 ja 9 (I)

(1970) 721-729; Buckholtz, Pharmacol. Biochem. and Behavior 3, (1975) 65-68 ja US-patenttijulkaisu 4 136 182. Farmakologisen vaikutuksen arvioinnissa voidaan tutkia äänen vaikutuksesta syntyneen kouristuskynnyksen alenemista tai LD₅₀-arvon alenemista hiirillä.

Kokeessa hiirille annetaan intraperitoneaalisina injektioina eri suuria annoksia koe yhdistettä, jolloin merkitään muistiin niiden hiirien lukumäärä, joilla 30 minuutin kuluessa esiintyy yhtämittaista kouristusta ja kuolemantapauksia. Sitten määritetään yhtämittaisia kouristuksia aiheuttava ED₅₀-annos ja 30 minuutin LD₅₀-annos. Nämä kokeet suoritetaan laboratorio-olosuhteisiin tuotetuilla hiirillä laboratoriostandardihäkeissä.

Henkiin jäänet hiiret saatetaan sitten 30 minuuttia lääkeannosta myös äänivaikutuksen alaisiksi. Äänivaikutus suoritetaan sijoittamalla hiiret äänieristettyyn häkkiin, jossa on 120 desibelin kello, joka aktivoidaan 2 minuutiksi. Yhtämittaisten kouristusten ja kuolemistapausten lukumäärä merkitään muistiin ED₅₀- ja LD₅₀-arvojen määrittämiseksi äänialtistuksessa.

Sarjassa samankaltaisia kokeita ilman ääntä saadun 30 minuutin LD₅₀-arvon ja ääni-indusoidun LD₅₀-arvon suhde, kun viimeainitussa käytettiin aminofylliini-, teofylliini- tai kofeiiniannostusta, oli yli 3-kertainen kaikilla yhdisteillä, kun taas strykniinillä ääntä käyttäen myrkyllisyys ei olennaisesti muuttunut (US-patenttijulkaisu 4 136 182).

Useiden triatsolopyridatsiiniyhdisteiden on havaittu tällaisissa kokeissa osoittavan kohonnutta myrkyllisyyttä ja alentunutta kouristuskynnystä, joka on samankaltainen kuin aminofylliinillä. Toisilla keuhkoputkea laajentavaa aktiivisuutta omaavilla triatsolopyridatsiineilla myrkkyyvaikutus on huomattavasti audiogeenistä halvausvaikutusta vähäisempi. Esimerkiksi 6-morfolino-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinin äänivaikutuksella saadun LD₅₀-arvon ja ilman ääntä saadun

LD₅₀-arvon suhteeksi saatiin 3,8, ja vastaavaksi suhteeksi 6-morfolino-3-metyyli-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsoolo[3,4-a]ftalatsiinilla saatiin 1,18.

- 5 Seuraavassa taulukossa on esitetty kaavan I mukaisten edustavien yhdisteiden keuhkoputkea laajentava vaikutus yhdessä akuutin myrkyllisyyden ja audiogeenisia kouristuksia aiheuttavan vaikutuksen kanssa.

Yhdiste		Histamiini esto	30 min. LD ₅₀	Ääni LD ₅₀	Audiogeeninen kouristus ED ₅₀
B merkitsee kahta erillistä vetyatomia:					
<u>R₃</u>	<u>R₆</u>				
H	piperidino	72	298	298	283
H	N-metyyli-l-piperatsinyyli	91	147	134	134
CH ₃	morfolino	61	149	126	90
CH ₃	piperidino	38	139	139	125
H	pyrrolidino	86	191	170	150
B on metyleeni:					
<u>R₃</u>	<u>R₆</u>				
CH ₃	N-metyyli-l-piperatsinyyli	97	147	147	147
H	N-metyyli-l-piperatsinyyli	92	175	147	147
CH ₃	pyrrolidino	95	85	85	85
H	pyrrolidino	87	136	100	93
H	piperidino	84	108	98	90
CH ₃	morfolino	76	86	74	61

Yhdiste		Histamiini esto	30 min. LD ₅₀	Ääni LD ₅₀	Audiogeeninen kouristus ED ₅₀
B on etyleeni:					
<u>R₃</u>	<u>R₆</u>				
CH ₃	pyrrolidino	55	141	141	141
H	pyrrolidino	66	136	117	117
CH ₃	N-metyyli-1-piperatsinyyli	90	147	147	147
H	N-metyyli-1-piperatsinyyli	82	147	147	113
H	morfolino	58	118	85	62
amonofylliini*		37	352	83	83

* käytetty vertailuyhdisteenä

Toisessa kokossa marsuille annettiin intraperitoneaalisina injektiona koeyhdisteitä ja 2 tuntia myöhemmin eläimiä käsiteltiin histamiini-aerosolisuihkeilla. Histamiinisuihkeen vaikutuksesta käsittelemättömät eläimet menettivät tajuntansa. Eläimiä tarkkailtiin ja tuloksista laskettiin ED_{50} , joka merkitsee annosta, jolla 50 %:lla eläimistä kului tajunnan menetykseen pidempi aika kuin tajunnan menetyksen keskiarvoaika plus standardipoikkeama, joka mitattiin kontrollieläimillä, joita oli käsitelty antaen injektiona ainostaan lääkeväliainetta. Edustavien kaavan I mukaisten yhdisteiden ED_{50} -arvot esitetään seuraavassa taulukossa

		<u>Taulukko</u>	
<u>Yhdiste esimerkistä no.</u>		<u>ED_{50} (mg/kg i.p.)</u>	
15	23		5,0
	24		1,6
	25		4,0
	26		2,5
	27		1,8
20	28		1,3
	32		2,1
	33		2,2
	38 (dihydrokloridi)		23,8
	39		5,0
25	40		5
	41	(arvioitu)	4,95
	45		<2,5
	47		36,4
	49	(arvioitu)	7,9
30	50	(arvioitu)	5,1

Edellä esitetyn taulukon arvojen perusteella voidaan todeta, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on keuhkoputkea laajentava vaikutus pienillä annoksilla.

Japanilaisesta kokai-julkaisusta 53-21197 tunnetaan tulehduksevastaisia yhdisteitä, jolla on todettu myös keuhko-

putkea laajentavaa vaikutusta. Käyttämällä oleellisesti edellä kuvatun kaltaista menetelmää on saatu seuraavat tulokset:

<u>Yhdiste</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
5 6-metoksi-7,8,9,10-tetrahydro-(1,2,4)tetratsolo[3,4-a]ftalatsiini	hieman alle 36,9
6-metoksi-3-metyyli-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]-ftalatsiini	>20,4

10 Voidaan todeta, että näiden vertailuyhdisteiden aktiivisuus ei ole läheskään yhtä hyvä kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus yleensä.

Aktivinen aine sisällytetään edullisesti koostumukseen, joka sisältää farmaseuttista kantaja-ainetta ja
 15 noin 5 - noin 90 paino-% substituoitua triatsolopyridatsiinia tai sen farmakologisesti hyväksyttävää suolaa. Ilmaissulla "farmaseuttinen kantaja-aine" tarkoitetaan tunnettuja laimennusaineita, joita käytetään farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden valmisteissa, jotka on tarkoitettu
 20 sisäiseen lääkeantoon. Näiden kantaja-aineiden tulee käyttöolosuhteissa olla olennaisesti myrkyttömiä, eivätkä ne saa aiheuttaa herkistymistä. Koostumukset voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin, joita käytetään tablettien, kapselien, lotsengien, lääkenappien, suppositorien, eliksiirien, siirappien, emulsioiden, dispersioiden, kostuvien jauheiden,
 25 kuohuvien jauheiden ja steriilien injektiokoostumusten valmistuksessa, ja ne voivat sisältää tällaisten valmisteiden tavallisesti sisältämiä sopivia laimennusaineita. Sopivia kantaja-aineita ja valmistusmenetelmiä on esitetty
 30 standarditeoksissa, kuten teoksessa Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania.

Tässä käytettynä ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoitetaan substituoitujen triatsolopyridatsiinien suoloja, joiden anionit ovat suhteellisen myrkyttömiä ja vaarattomia imettäväsille annoksina,
 35 joina niitä yhdisteen biologisen aktiviteetin vuoksi joutuu

elimistöön, jolloin anionien sivuvaikutukset eivät mitätöi triatsolopyridatsiinin hyödyllistä vaikutusta. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, kuten liuottamalla vapaa

5 emäs inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin, ja käsittelemällä saatua liuosta sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon eetteriliuoksella (ylimäärin), kuten HCl- tai HBr-eetteriliuoksella.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

10 Esimerkki 1

7,8,9,10-tetrahydro-6- $\overline{4}$ -metyyli-1-piperatsinyyli-7-
7,10-metano(1,2,4)triatsolo $\overline{3,4-a}$ ftalatsiini

1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metanofthalatsiinia (25 g, 0,12 mol) sekoitettiin 150 ml:aan

15 muurahaishappoa, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa painessa, ja jäännökseen lisättiin NaHCO₃-vesiliuosta. Saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja ilmakuivattiin

6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-metano(1,2,4)triatsolo-

20 $\overline{3,4-a}$ ftalatsiinia saatiin 21,6 g (saanto 82,5 %), sp. 155-156°C, ja uudelleenkiteytettynä bentseeni-heksaaniseoksesta sp. 157-158°C. Sen rakenne vahvistettiin IR- ja NMR-spektroskooppisesti sekä alkuaineanalyysillä.

Analyysi (C₁₀H₉ClN₄), laskettu: C 54,42 H 4,11 N 25,39

25 saatu: C 54,40 H 4,12 N, 25,20.

6,5 g (0,029 mol) saatua 6-klooriyhdistettä sekoitettiin 25 ml:aan N-metyylipiperatsiinia, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Seos haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin metyleenikloridia ja vettä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin

30 7,8,9,10-tetrahydro-6- $\overline{4}$ -metyyli-1-piperatsinyyli-7-
7,10-metano(1,2,4)triatsolo $\overline{3,4-a}$ ftalatsiinia, sp. 172-173°C (kiteytys bentseeni-heksaaniseoksesta). Saanto

35 6,6 g (79 %). Rakenne vahvistettiin IR- ja NMR-spektreillä sekä alkuaineanalyysillä.

Analyysi ($C_{15}H_{20}N_6$), laskettu: C 63,35 H 7,09 N 29,56

saatu: C 63,30 H 7,05 N 29,33.

Esimerkki 2

7,8,9,10-tetrahydro-3-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-

5 7,10-metano(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalatsiini

Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 25,0 g (0,119 mol)

1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-metanofthalatsiinia sekoitettiin 150 ml:aan etikkahappoa, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännökseen lisättiin $NaHCO_3$ -vesiliosta. Saatua sakkaa suodatettiin, pestiin vedellä ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 23,4 g (84 %) 6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-3-metyyli-7,10-metano(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalatsiinia, jonka sp. kiteytyksen jälkeen bentseeni-heksaaniseoksesta oli 137-138°C. IR-spektri sekä alkuaineanalyysi olivat odotetun rakenteen mukaiset.

6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-3-metyyli-7,10-metano(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalatsiinia (4,5 g, 0,019 mol) sekoitettiin 15 ml:aan morfoliinia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 8 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännös jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,4 g (80,6 %) 7,8,9,10-tetrahydro-3-metyyli-6-(4-morfolinyyli)-7,10-metano(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4-a $\bar{7}$ ftalatsiinia, sp. 166-168°C (kiteytys bentseeni-heksaaniseoksesta). IR- ja NMR-spektrit sekä alkuaineanalyysi vastasivat odotettua rakennetta.

30 Analyysi ($C_{15}H_{19}N_5O$), laskettu: C 63,14 H 6,71 N 24,55

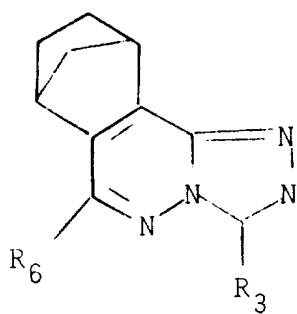
saatu: C 63,20 H 6,71 N 24,32.

Esimerkit 3-10

Noudattamalla edellä kuvattujen esimerkkien menetelmiä valmistettiin seuraavat yhdisteet. Kaavassa I B on metyleeni, joten yhdisteillä on seuraava yleinen

35 kaava

70413



5

jossa R_3 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä kaavan I yhteydessä määriteltiin.

Yhdiste	R ₃	R ₆	Sulamispiste °C	Kiteytysliuotin	Saanto, (%)
3	H	1-pyrrolidinyyli	189-191	bentseeni-heksaani	92
4	H	1-piperidinyyli	122-122,5	bentseeni-heksaani	85
5	H	4-morfolinyyli	201-203	bentseeni-heksaani	67
6	CH ₃	1-pyrrolidinyyli	166-168	bentseeni-heksaani	78
7	CH ₃	1-piperidinyyli	125,5-127	bentseeni-heksaani	83
8*	H	4-metyyli-1-piperat- sinyyli (dihydro- kloridi)	278-280	etanoli	91,6
9	CH ₃	4-metyyli-1- piperatsinyyli	129-130	bentseeni-heksaani	64,1
10*	CH ₃	4-metyyli-1- piperatsinyyli (dihydrokloridi)	271-273	etanoli-eetteri	97,4

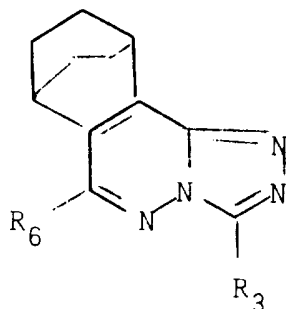
*Valmistettu liuottamalla vapaa emäs bentseeniin ja kyllästämällä bentseeniliuos HCl-kaasulla, jolloin dihydrokloridisuola saostuu.

Esimerkit 11-19

1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-
etanofthalatsiinia (2,5 g, 0,111 mol) sekoitettiin 150 ml:
aan muurahaishappoa. Seosta keitettiin palautusjääh-
dyttäen 2 tuntia, sitten seos haihdutettiin kuiviin.
Jäännös trituroitiin kyllästetyssä NaHCO_3 -vesiliuokses-
sa. Saatu valkea kiinteä aine suodatettiin, pestiin ve-
dellä ja ilmakuivattiin, jolloin saatiin 23,0 g (8 %)
6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-etano(1,2,4)triatso-
lo[3,4-a]ftalatsiinia, sp. 137-140°C. Tuote kiteytet-
tiin uudelleen bentseeni-heksaaniseoksesta, jolloin sen
sp. oli 140,5-141°C. IR- ja NMR-spektrit sekä alkuaine-
analyysi vastasivat odotettua rakennetta.

Olennaisesti samalla menetelmällä, mutta käyttä-
mällä etikkahappoa muurahaishapon sijasta, saatiin 23,8 g
6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-3-metyyli-7,10-etano(1,2,4)-
triatso[3,4-a]ftalatsiinia (86 %:n saanto), sp. 178-
179°C (kiteytys bentseeni-heksaaniseoksesta).

Käyttäen 5-10 g jompaakumpaa edellä valmistetuis-
ta substituoiduista 6-klooritriatsolopyridatsiineista
ja sopivaa R_6 -amiinia valmistettiin seuraavat yhdisteet.
Reaktioseoksia kuumennettiin palautusjäähdyttään noin
2 tuntia. Sitten reaktioseokset konsentroitiin, ja
jäännös jaettiin veden ja metyleenikloridin kesken. Orgaa-
ninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin. Kaikissa tapauksis-
sa kaavassa I B on etyleeni, joten yhdisteitä voidaan ni-
mittää 7,8,9,10-tetrahydro-3,6-substituoitu-7,10-etano-
1,2,4-triatso[3,4-a]ftalatsiineiksi, joilla on yleinen
kaava



Yhdiste	R ₃	R ₆	Sulamispiste °C	Kiteytysliuotin	Saanto, (%)
11	H	1-pyrrolidinyyli	181-183	bentseeni-heksaani	97
12	H	1-piperidinyyli	141-143	bentseeni-heksaani	85
13	H	4-morfolinyyli	220-221	bentseeni-heksaani	71
14	CH ₃	1-pyrrolidinyyli	206-208	bentseeni-heksaani	87
15	CH ₃	1-piperidinyyli	207-209	bentseeni-heksaani	54
16	CH ₃	4-morfolinyyli	217-218	bentseeni-heksaani	83
17	H	4-metyyli-1-pi-peratsinyyli	214-215	bentseeni	69
18*	H	4-metyyli-1-piperat-sinyyli.2HCl	yli 300	etanoli-eetteri	72, 8
19	CH ₃	4-metyyli-1-pi-peratsinyyli (vapaa emäs)	218-220	bentseeni-heksaani	60

* Valmistettu liuottamalla 2 g yhdistettä 21 50 ml:aan bentseeniä ja kyllästämällä liuos HCl-kaasulla. Sakka koottiin ja ilmakeivattiin. Rakenne vahvistettiin IR-spektrillä ja alkuaineanalyyysillä. Dihydrokloridisuola 22 liuotettiin veteen, ja liuos tehtiin emäksiseksi kyllästetetyllä NaHCO₃-liuoksella. Seos uutettiin metyleenikloridilla, uute konsentroitiin ja tuote saatiin kiteytymään raaputtamalla astian reunoja. Saadun vapaan emäksen 21 rakenne todettiin IR-spektrillä.

jossa R_3 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä kaavan I yhteydessä määriteltiin.

Esimerkki 20

5 6-(1-pyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-
triatsolo[3,4-a]ftalatsiini

50 g (0,25 mol) 1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiinia sekoitettiin 250 ml:aan muura-
haishappoa. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tun-
tia. Seos konsentroitiin alennetussa paineessa, ja öljy-
10 maiseen jäännökseen lisättiin kyllästettyä NaHCO_3 -vesi-
liuosta. Saatu valkea kiinteä aine suodatettiin, pestiin
vedellä ja ilmakuivattiin. 6-kloori-7,8,9,10-tetra-
hydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini kiteytettiin
uudelleen alkoholi-heksaaniseoksesta, sp. 124-125°C,
15 saanto 42,4 g, 81 %. Alkuaineanalyysi vahvisti raken-
teen.

10,4 g (0,05 mol) 6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-
(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinia ja 8,53 g (0,12
mol) pyrrolidiinia sekoitettiin 100 ml:aan etanolia.
20 Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 10 tuntia,
sitten se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa.
Kiinteä jäännös jaettiin metyleenikloridin ja veden
kesken, orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uu-
tettiin 2 kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt mety-
25 leenikloridiuutteet kuivattiin vedettömällä natrium-
sulfaatilla ja haihdutettiin alennetussa paineessa.
Saatu väritön kiinteä 6-(1-pyrrolidinyyli)-7,8,9,10-
tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini kiteytet-
tiin uudelleen etanolista, sp. 194-195,5°C. Saanto
30 9 g, 74 % tässä reaktiovaiheessa. Alkuaineanalyysi
vahvisti rakenteen.

Analyysi ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5$), laskettu: C 64,17 H 7,04 N 28,79
saatu: C 64,4 H 7,01 N 28,83.

70413

Esimerkki 21

Vastaavalla menetelmällä kuin edellä valmistettiin 6-piperidino-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini. Sp. 134,5-135,5°C.

5 Esimerkki 22

6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro-(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini

10 g (0,048 mol) 6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsolo[3,4-a]ftalatsiinia ja 12,2 g (0,122 mol) N-metyylipiperatsiinia 100 ml:ssa etanolia kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Ohutkerroskromatografia (TLC) osoitti tuotteen sisältävän reagoimatonta ftalatsiinia. Etanoli haihdutettiin, jäännökseen lisättiin 50 ml N-metyylipiperatsiinia ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. TLC osoitti reaktion olevan täydellinen. Seos haihdutettiin, ja jäännös jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken. Metyleenikloridikerros haihdutettiin, ja jäännös kiteytettiin 2 kertaa bentseenihekseeni-seoksesta ja kerran heksaanista, jolloin saatiin 12,45 g (95 %) 6-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsolo[3,4-a]ftalatsiinia, sp. 160-162°C. NMR- ja IR-spektrit vahvistivat rakenteen.

Analyysi, laskettu: C 61,74 H 7,40 N 30,86

saatu: C 61,90 H 7,35 N 30,59.

25 NMR (CDCl₃): δ 9,84 (s, 1 CH), 3,4-3,0 (m, 6), 2,8-2,5 (m, 6), 2,38 (s, 3, CH₃), 2,1-1,7 (m, 4, CH₂CH₂CH₂CH₂). Monohydrokloridisuolan sp. 265-266°C.

Samankaltaisella menetelmällä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

30 6-morfolino-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini, sp. 194-196°C,

6-(2-metyylipiperidino)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsolo[3,4-a]ftalatsiini, sp. 84-86°C, molekyylipaino 299,41,

35 6-piperidino-3-metyyli-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsolo[3,4-a]ftalatsiini, sp. 144-144,5°C,

6-morfolino-3-metyyli-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-
triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiini, sp. 189-190°C.

Esimerkki 23

5 6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-7,8,9,10-tetrahydro-
(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiini

6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ -
ftalatsiinia (7,2 g, 0,0345 mol) sekoitettiin heksamety-
leeni-imiinin (20 ml) ja metanolin (100 ml) kanssa. Seos-
ta kuumennettiin palautusjäähdyttään 30 tuntia, se jääh-
10 dytettiin ja jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken.
Metyleenikloridikerros kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin.
Jäännös kiteytettiin bentseenihekseeniseoksesta, jolloin
saatiin värittöminä kiteinä 6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-
7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiini,
15 sp. 109°C.

Analyysi, laskettu; C 66,39 H 7,80 N 25,81

saatu: C 66,04 H 7,42 N 25,76.

Edellä oleva reaktio suoritettiin ilman metanolia, jolloin
saatiin tuotetta, jonka sp. oli 108-109°C.

20 Esimerkki 24

6-(2-metyylipyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro-
(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiini

15,65 g 6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triat-
solo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiinia ja 35 ml 2-metyylipyrrolidiinia
25 sekoitettiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään
2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös
jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken. Metyleeniklo-
rdikerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
12,5 g (64,8 %) 6-(2-metyylipyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tet-
30 rahydro(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiinia. Tuote kitey-
tettiin bentseeni-hekseeniseoksesta, jolloin sen sp. oli
146-147°C.

Analyysi, laskettu; C 65,34 H 7,44 N 27,22

saatu: C 65,5 H 7,51 N 27,36.

35 Esimerkit 25-31

Noudattamalla esimerkkien 23 ja 24 menetelmiä val-
mistettiin seuraavat 6-substituoidut 7,8,9,10-tetrahydro-
(1,2,4)triatsolo/ $\bar{3}$,4- $\bar{a}$ /ftalatsiinit. R-substituentit ilmoi-
tetaan taulukossa; R₂ on vety; ja B merkitsee kahta vetyä.

70413

	Esimerkki	R ₆	Saanto, %	Sulamis- piste, °C
5	25	metyyliamino	86	155-156
	26	dimetyyliamino	71,7	153-154
	27	3-metyylipiperidino	100	99-102
	28	4-metyylipiperidino	100	152,5-154
	29	heksahydro-4-metyyli 1H-1,4-diatsepin-1-yyli	63,3	135-136
10	30	29:n dihydrokloridi-suola		249-251
	31	etyyliamino	-	250-251

Esimerkit 32-38

Samankaltaisella menetelmällä valmistettiin seuraavat yhdisteet, joissa R₃ on metyyli, B merkitsee kahta vetyä ja R₆:n merkitys on mainittu.

	Esimerkki	R ₆	Saanto, %	Sulamis- piste °C
15	32	metyyliamino	78,1	279-280
	33	dimetyyliamino	72,6	128-219
	34	2-metyyli-1-pyrrolidinyyli	50	142
	35	3-metyylipiperidino	61	152-153
	36	4-metyylipiperidino	81,7	143-144
20	37	4-metyyli-1-piperatsinyyli	66,8	183
	38	heksahydro-4-metyyli-1H- -1,4-diatsepin-1-yyli	56,6	114-115
		dihydrokloridi	56,9	240-241

25 Esimerkki 39-47

A. 1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydro-ftalatsiinin (98,5 g, 0,496 mol) liuosta 300 ml:ssa propionihappoa kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia, sitten liuos haihdutettiin puoleen alkupe-
 30 räisestä tilavuudesta. Liuos neutraloitiin Na₂CO₃-vesiliuoksella pH 7:ään. Saatu sakka koottiin, ilmakui-
 vattiin huoneen lämpötilassa ja kuivattiin sitten kuivauskaapissa, jolloin saatiin 105 g (0,444 mol)
 6-kloori-3-etyyli-7,8,9,10-tetrahydro-1,2,4-triatsolo-

2,3,4-7ftalatsiinia, sp. 93-94°C (89,6 %:n saanto).

Analyysi (C₁₁H₁₃ClN₄), laskettu: C 55,81 H 5,53 N 23,67

saatu: C 56,00 H 5,63 N 23,87.

B. Samankaltaisella menetelmällä kuin edellisissä esimerkeissä 6-klooritetrametyleenitriatsolopyridatsiini-välituote saatettiin reagoimaan R₆-amiinin (yli 2 ekvivalenttia) kanssa palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktion kulkua seurattiin ohutkerroskromatografialla (silikageeli, kloroformi-metanolili 9:1), jolloin 6-kloori-välituote saatiin fluoresoivana täplänä, kun taas tuote ei fluoresoinut. Reaktion päätyttyä reaktioseos konsentroitiin, jäännös jaettiin veden ja metyleenikloridin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin bentseeni-heksaaniseoksesta. Suolat muodostettiin liuottamalla emäs asetoniin ja lisäämällä hapon (HCl) eetteriliuosta. Käyttämällä edellä valmistettua 6-kloori-välituotetta valmistettiin seuraavat yhdisteet, joissa R₃ on etyyli, B merkitsee kahta vetyä ja R₆ on taulukossa ilmoitettu.

Esimerkki	R ₆	Saanto, %	Sulamis- piste °C
39	heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli	44	95-96
40	39:n dihydrokloridisuola*	53	225-228
41	heksahydroatsepin-1-yyli	28,2	104
42	morfolino	62,0	170-171
43	piperidino	57,8	135-136
44	2-metyylipyrrolidino	55,2	152-153
45	pyrrolidino	59,8	118-119
46	4-metyyli-1-piperatsinyyli	67,8	172-173
47	46:n dihydrokloridisuola**	86,7	250-252

* kiteytetty metanoli-asetoniseoksta

** kiteytetty isopropanolista

Esimerkit 48-50

A. Samankaltaisella menetelmällä kuin esimerkissä 39A 98,5 g 1-kloori-4-hydratsino-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiinia kuumennettiin palautusjäähdyttäen 300 ml:ssa isovoihappoa. 18 tunnin kuumennuksen jälkeen ylimääräinen isovoihappo tislattiin pois, ja jäännös neutraloitiin NaHCO_3 -vesiliuoksella. Erottunut kiinteä 6-kloori-7,8,9,10-tetrahydro-3-(1-metyylietyyli)-1,2,4-triatsolo[3,4-a]ftalatsiini kootiin ja ilmakeivattiin. Tuotetta saatiin 100 g (80,4 %). Kiteytyksen jälkeen isopropanolista saatiin 56,2 g tuotetta, sp. 67-68°C.

B. Käyttämällä edellä valmistettua 6-klooriväli-tuotetta ja esimerkissä 39B kuvattua menetelmää valmistettiin seuraavat yhdisteet, joissa R_3 on isopropyyli, B merkitsee kahta vetyä, ja R_6 on taulukossa ilmoitettu.

Esimerkki	R_6	Saanto, %	Sulamis- piste °C
48	heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli	55,9	62-63
49	2-metyyli-pyrrolidino	44,5	129-130
50	pyrrolidino	32,6	119-121

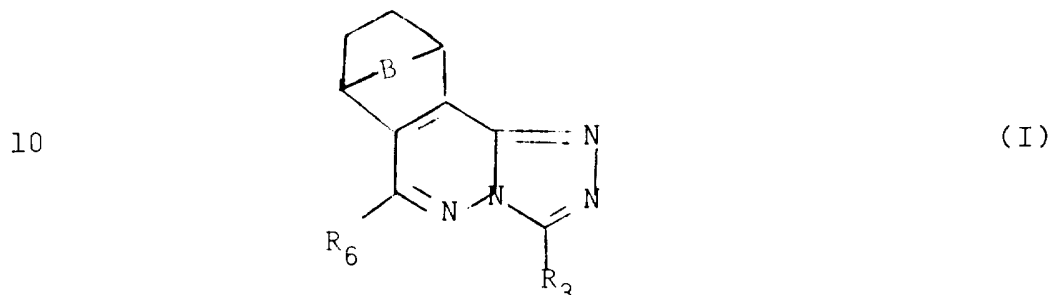
Esimerkki 51

6-(2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro-(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini
 1 g (0,49 mol) 1,4-dikloori-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiinia, 78,3 g (0,738 mol) natriumkarbonaattia ja 500 ml diglyymiä (dietyleeniglykolidimetyylieetteriä) sekoitettiin. Seokseen lisättiin hitaasti ja sekoittaen 46,1 g (0,54 mol) 2-metyylipyrrolidiinia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen (134,5°C) 72 tuntia, sitten seos jäähdytettiin 95°C:seen. Seokseen lisättiin 400 ml deionoitua vettä ja seos jäähdytettiin noin 25°C:seen. Erottuneet kiteet suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin alen-
 netussa paineessa, jolloin saatiin 104,0 g 1-kloori-4-(2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiinia, sp. 134-136°C.

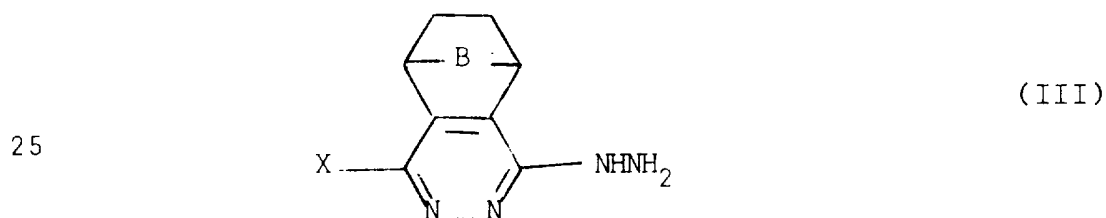
210 g (0,834 mol) 1-kloori-4-(2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiinia, 216 g (2,92 mol) etyyliformiaattia ja 1280 ml etyleeniglykolietyylieetteriä sekoitettiin. Seokseen lisättiin 10 minuutin kuluessa 146,2 g
5 (2,92 mol) hydratsiinihydraattia, jolloin muodostui formylihydraattia in situ. Lisäyksen aikana lämpötila kohosi 25°C:sta 35°C:seen. Seosta kuumennettiin 100°C:ssa noin 30 minuuttia, jona aikana Dean Stark-loukkuun kertyi 100 ml etanolia, vettä ja reaktioväliainetta. Seos kuumennettiin
10 sitten palautusjäähdyttämällä 120°C:ssa 24 tuntia, se jäähdytettiin 95°C:seen ja laimennettiin hitaasti noin 5 litralla deionoitua vettä. Liuos jäähdytettiin, siihen lisättiin tuotteen ympäristöä 60°C:ssa, sitten jäähdytettiin 25°C:seen. Kiteinen tuote suodatettiin, pestiin deionoidulla
15 vedellä (5x500 ml) ja kuivattiin alennetussa paineessa 95°C:ssa noin 18 tuntia. Saatiin 144,3 g (67,2 %) kiteistä 6-(2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)-triatsoolo[3,4-a]ftalatsiinia, sp. 144-145°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, keuhkoputkea laajentavina aineina käyttökelpoisten 6-aminosubstituoitujen 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiinien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa R_3 on vety tai C_{1-4} -alkyyli; R_6 on C_{1-4} -alkyyliamino, di(C_{1-4} -alkyyli)amino, pyrrolidino, metyyli-pyrrolidino, piperidino, metyyli-piperidino, heksahydro-1H-atsepinyyli, morfolino, N-metyyli-piperatsino tai heksahydro-4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli; ja B merkitsee metyleeniä tai etylee- tai kahta erillistä vetyatomia sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että
a) 3-halogeeni-6-hydratsinopyridatsiini, jolla on kaava III



jossa B merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan $40-150^{\circ}\text{C}$:ssa karboksyyliyhdisteen kanssa, jolla on kaava IV

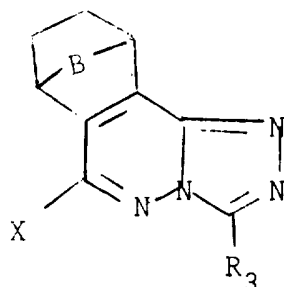


35 jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, ja saatu 6-halogeeni-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini, jolla

on kaava

70413

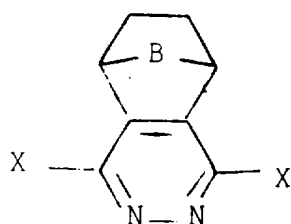
5



(VIII)

- jossa R_3 , B ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan
 10 sitten reagoimaan $75-160^{\circ}\text{C}$:ssa edellä määritettyä R_6 -ryhmää vastaavan amiinin kanssa inertissä liuottimessa tai käyttäen reaktioväliaineena R_6 -amiinin ylimäärää, tai R_6 -amiinin kanssa epäorgaanisen emäksen tai ei-nukleofiilisen amiinin läsnäollessa, tai
 15 b) 3,6-dihalogeeni-4,5-substituoitu pyridatsiini, jolla on kaava V

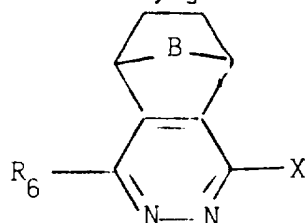
20



(V)

- jossa B ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan
 reagoimaan $25-150^{\circ}\text{C}$:ssa edellä määritettyä R_6 -ryhmää vas-
 25 taavan amiinin kanssa inertissä liuottimessa ylimäärin käytetyn ei-nukleofiilisen amiinin, saman amiinin tai epäorgaanisen emäksen ollessa läsnä halogeenivetyä sitovana aineena, jolloin saadaan 3-halogeeni-6 R_6 -amino-5,6,7,8-tetrahydroftalatsiini, jolla on kaava VI

30



(VI)

jossa B, R_6 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, joka saatetaan reagoimaan (alempi alkanoyyli)hydratsiinin kanssa, jolla on kaava VII



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, inertissä nestevä-
5 liaineessa $50-200^\circ\text{C}$:ssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R_6 on heterosyklinen amino
tai (alempi alkyyli)substituoitu heterosyklinen amino,
jonka heterosyklinen rengas on 5-, 6- tai 7-jäseninen.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R_6 on 2-metyyli-1-pyrroli-
dinyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(2-metyylipyrroli-
15 dinyyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalat-
siini.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(1-pyrrolidinyyli)-
7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini.

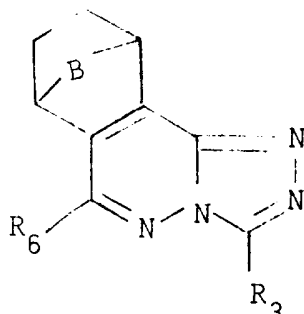
20 6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(heksahydro-1H-atse-
pin-1-yyli)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]fta-
latsiini.

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-piperidino-
7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(heksahydro-
4-metyyli-1H-1,4-diatsepin-1-yyli)-3-metyyli-7,8,9,10-
30 tetrahydro(1,2,4)triatsolo[3,4-a]ftalatsiini.

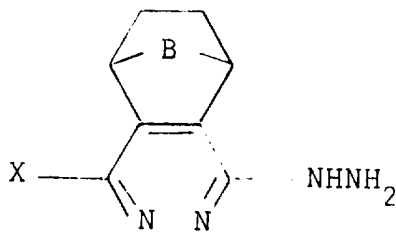
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, som
 bronchodilatorer användbara 6-aminosubstituerade 7,8,9,10-
 tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalaziner med formeln I



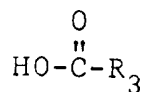
(I)

vari R_3 är väte eller C_{1-4} -alkyl; R_6 är C_{1-4} -alkylamino, di(C_{1-4} -alkyl)amino, pyrrolidino, metylpyrrolidino, piperidino, metylpiperidino, hexahydro-1H-azepinyl, morfolino, N-metylpiperazino eller hexahydro-4-metyl-1H-1,4-diazepin-1-yl; och B betecknar metylen eller etylen eller två separata väteatomer; samt farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man a) omsätter ett halogen-6-hydrazinopyridazin med formeln III



(III)

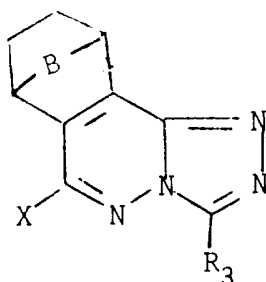
vari B betecknar samma som ovan och X är halogen, vid $40-150^{\circ}\text{C}$, med en karboxylförening med formeln IV



(IV)

vari R_3 betecknar samma som ovan, och omsätter sedan det erhållna 6-halogen-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazinet med formeln

70413



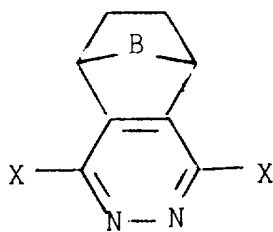
(VIII)

5

vari R_3 , B och X betecknar samma som ovan, vid 75-160°C, med en amin som motsvarar den ovan angivna R_6 -gruppen i ett inert lösningsmedel eller i ett överskott på R_6 -aminen som reaktionsmedium eller med R_6 -aminen i närvaro av en

10 oorganisk bas eller icke-nukleofilisk amin, eller

b) omsätter ett 3,6-dihalogen-4,5-substituerat pyridazin med formeln V



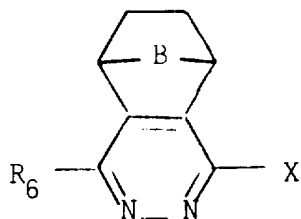
15

(V)

vari B och X betecknar samma som ovan, vid 25-150°C, med

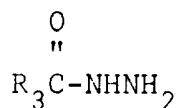
20 en amin som motsvarar den ovan angivna R_6 -gruppen i ett inert lösningsmedel medan ett överskott på icke-nukleofilisk amin, samma amin eller en oorganisk bas är närvarande som en vätehalogenidacceptor, för att erhålla ett 3-halogen-6 R_6 -amino-5,6,7,8-tetrahydroftalazin med formeln VI

25



(VI)

30 vari B, R_6 och X betecknar samma som ovan, vilket sedan omsätts med ett (lägre alkanoyl)hydrazin med formeln VII



(VII)

35

vari R_3 betecknar samma som ovan, i ett inert vätskemedium vid 50-200°C.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_6 är en heterocyklisk amino eller
5 med lägre alkyl substituerad heterocyklisk amino, vari
heterocykliska delen bildar en 5-, 6- eller 7-komponentig
ring.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_6 är 2-metyl-1-pyrrolidinyll.

10 4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(2-metylpyrrolidi-
nyll)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazin.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(1-pyrrolidinyll)-
15 7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazin.

6. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(hexahydro-1H-
azepin-1-yl)-7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazin.

7. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att man framställer 6-piperidino-
7,8,9,10-tetrahydro(1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazin.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(hexahydro)-4-
metyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-3-metyl-7,8,9,10-tetrahydro-
25 (1,2,4)triazolo[3,4-a]ftalazin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 741 763 (C 07 D 487/14).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 56 013
(C 07 D 487/04). Ranska-Frankrike(FR) 1 248 409 (C 07 d).

USA(US) 4 136 182 (A 61 k 27/00), 3 079 392 (260-250).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Japani-Japan(JP) Kokai 53-21197.

Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1967 (1) (CA-67-21884).