

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 852647 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **852647**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D231/20
C07D498/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.07.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.07.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.01.1986**

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

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

04.07.1984 DE P_3424586.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Kali-Chemie Pharma GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Heinemann, Henning, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 •Kerbach, Wolfgang, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Schön, Uwe, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

4 •Buschmann, Gerd, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Kuehl, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

**3-aminokarbonyylimetoksi-5 -fenyylipyratsolihdisteet ja niiden valmistusmenetelmä sekä näitä yhdisteitä sisältävät
lääkeaineet.**

**3-aminokarbonylmetoxy-5-phenylpyrazol- föreningar och förfarande för deras framställning och läkemedel som innehåller dessa
föreningar.**

3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli-yhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet.

3-aminokarbonylmethoxy-5-fenylpyrazol-föreningar och förfarande för deras framställning och läkemedel som innehåller dessa föreningar.

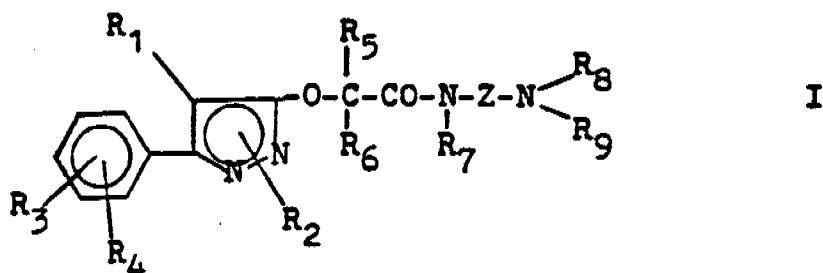
Tämä keksintö kohdistuu uusiin 3-(aminoalkyyliaminokarbonyylimetoksi)-5-fenyylipyratsoli-yhdisteisiin ja niiden suoloihin, sekä näitä yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin valmisteisiin ja menetelmään näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Eurooppalaisen patenttijulkaisun EP 7019 perusteella 3-hydroksi-karbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli-yhdisteet, niiden esterit ja amidit, joilla on veren lipidipitoisuutta alentavia ominaisuuksia, ovat tunnettuja.

Tämä keksintö perustuu tehtävään kehittää uusia 3-karbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli-yhdisteitä, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Todettiin, että näillä uusilla, 3-asemastaan aminoalkyyliamino-karbonyylimetoksijäännöksellä substituoiduilla 5-fenyylipyratsoli-yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ja että niiden tunnusomaisena piirteenä on erityisesti selvä rytmihäiriöitä poistava vaikutus, ja että niiden vaikutusprofiili on edullinen. Farmakologisten vaikutustensa perusteella nämä uudet yhdisteet soveltuvat lääkeaineiksi, erityisesti sydämen rytmihäiriöiden käsittelymiseen sekä ennalta ehkäisyyn.

Näin ollen tämä keksintö kohdistuu uusiin 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli-yhdisteisiin, joilla on yleinen kaava I:



missä

R_1 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä,

R_2 sijaitsee 1- tai 2-asemassa ja tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä,

R_3 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliliä tai alempaa alkoksia,

R_4 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliliä, alempaa alkoksia tai, mikäli R_3 on vety, se tarkoittaa myös trifluorimetyyliä, nitro- tai hydroksiryhmää, tai

R_3 ja R_4 ovat sitoutuneet kahteen vierekkäiseen hiiliatomiin, ja muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia käsittävän alkyleeni-dioksiryhmän,

R_5 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä ja

R_6 tarkoittaa vetyä tai metyyliä, tai

R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä 3...5 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun,

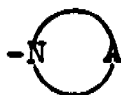
R_7 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä,

Z tarkoittaa 2...5 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua tai 2-hydroksipropyleeniketjua,

R_8 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä ja

R_9 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliliä, tai

R_8 ja R_9 sekä se typpi atomi, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat yhdessä heterosyklisen ryhmän, jolla on yleinen kaava



a

jossa kaavassa A tarkoittaa mahdollisesti 1...2 metyyli-ryhmällä substituotua, 4...5 hiiliatomia käsittävää alkyleeniketjua tai ketjua $C_2H_4-O-C_2H_4$, tai mikäli Z on alkyleeniketju, niin

R₈ tarkoittaa myös vetyä tai alempaa alkyylia ja R₉ on alkyleeniketju ja se muodostaa yhdessä sen typpiätomien, johon se on sitoutunut, sekä tämän typpiätomien vieressä olevan, alkyleeniketjun Z hiiliätomien kanssa 5...6-jäsenisen heterosyklin, sekä niiden happoadditiosuoloihin.

Mikäli kaavan I mukaisten yhdisteiden substituentit R₁...R₉ tarkoittavat tai sisältävät alempia alkyyliryhmiä, ne voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita, mieluiten 1...4 hiiliätomia käsittäviä alkyyliryhmiä, erityisesti metyyli- tai etyyliiryhmiä.

R₁ on mieluiten vety. Mikäli R₁ on alempi alkyyliryhmä, niin kyseessä on mieluiten metyyli- tai etyyliiryhmä. R₂ on mieluiten vety. Mikäli R₂ tarkoittaa alempaa alkyylia, se on mieluiten metyyliiryhmä.

Fenyyliin renkaan substituenttien R₃ ja R₄ kohdalla alemmat alkyylit tai alkoksiryhmät tarkoittavat mieluiten metyyli- tai metoksiryhmää. Halogeeniatomeina tulevat kyseeseen erityisesti fluori, kloori tai bromi, mieluiten fluori. R₃ ja/tai R₄ ovat mieluiten vety- tai myös fluori- tai klooriatomi tai metyyliiryhmä.

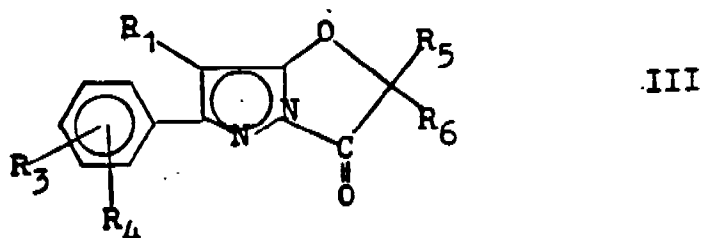
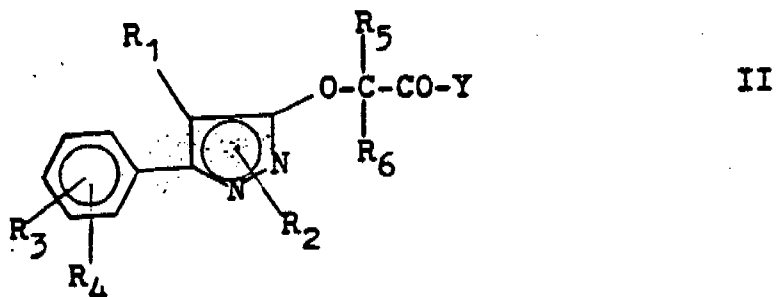
R₅ tarkoittaa pääasiallisesti 1...4, erityisesti 1...2 hiiliätomia käsittävää, mieluiten primääristä, alempaa alkyyliryhmää, joka on mieluiten suoraketjuinen. R₅ ja R₆ ovat mieluiten kumpikin metyyliiryhmä. Mikäli R₅ sisältää vähintään 2 hiiliätomia, niin R₆ on mieluiten vetyatomi. Mikäli R₅ ja R₆ muodostavat yhdessä alkyleeniketjun, niin se on mieluiten propyleeniketju. R₅ ja R₆ sisältävät yhdessä edullisesti 2...3 hiiliätomia. R₇ on mieluiten vetyatomi. Mikäli R₇ tarkoittaa alkyyliryhmää, niin se on mieluiten 1...4, erityisesti 1...2 hiiliätomia käsittävä primääri alkyyliryhmä.

Mikäli Z tarkoittaa alkyleeniketjua, se on mieluiten 2...4 hiiliatomia käsittävä suora ketju.

Mikäli R₈ ja/tai R₉ tarkoittavat alempia alkyyliryhmiä, niin ne voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita ja ne voivat sisältää 1...4, mieluiten 1...2 hiiliatomia. Tarkoituksenmukaisesti vähintään toinen substituentaista R₈ ja R₉ tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää tai on osana heterosyklisessä renkaassa. NR₈R₉-ryhmä tarkoittaa edullisesti mieluiten haaroittumatonta dialkyyliaminoryhmää, erityisesti dietyyliaminoryhmää. Esimerkkeinä niistä heterosyklisistä renkaista, jotka muodostuvat R₉-jäännöksestä sekä siitä typpiatomista, johon tämä jäännös on sitoutunut, yhdessä R₈-jäännöksen kanssa tai mainitun typpiatomin vieressä olevan, Z-alkyleeniketjun hiiliatomin kanssa, mainittakoon piperidiini, morfoliini tai pyrrolidiini.

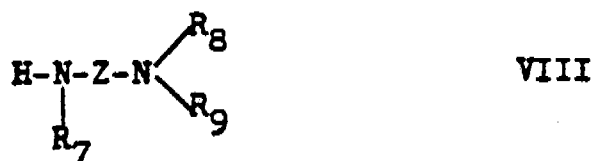
Näitä uusia, kaavan I mukaisia 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli-yhdisteitä sekä niiden happoadditiosuoloja saadaan siten, että

a) yleisen kaavan II tai III,



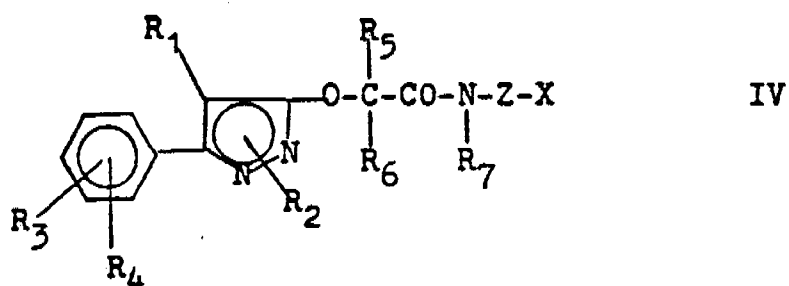
joissa kaavoissa substituentteilla R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ja R₆ on edellä esitetty merkitys ja Y tarkoittaa reaktiivista ryhmää, mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida sinänsä tunnetulla

tavalla niiden yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava VIII,



missä symboleilla R_7 , Z , R_8 ja R_9 on edellä esitetty merkitys, tai

b) yleisen kaavan IV,

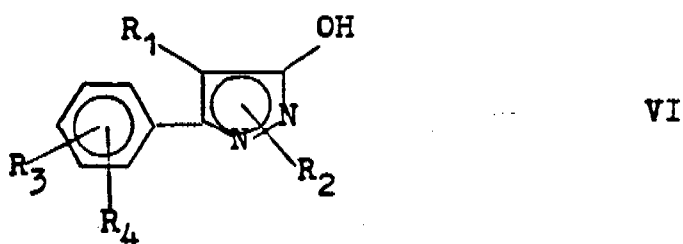


missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja Z on edellä esitetty merkitys ja X tarkoittaa aminolyyttisesti irroitettavaa ryhmää, mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla niiden yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava V,



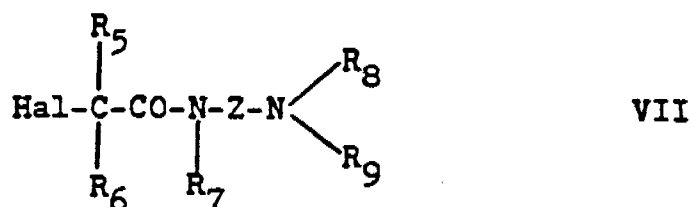
missä substituentteilla R_8 ja R_9 on edellä esitetty merkitys, tai

c) yleisen kaavan VI,



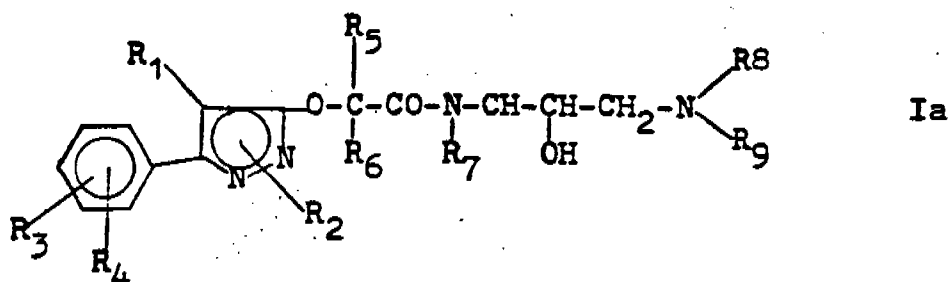
missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys, mukaisten yhdisteiden ja/tai näiden kanssa tauto-

meeristen 5-fenyyli-pyratsolin-3-oni-yhdisteiden annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla niiden yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava VII,

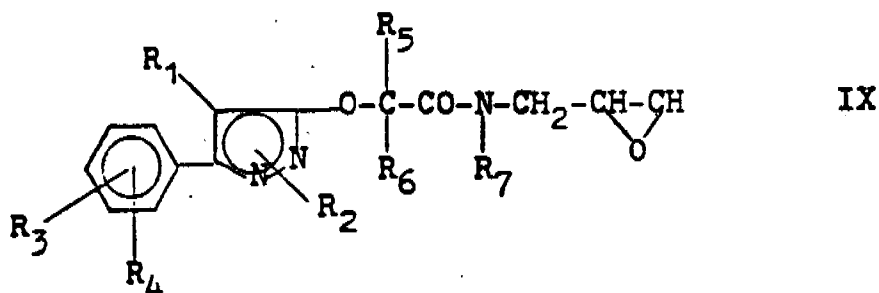


missä substituentteilla R_5 , R_6 , R_7 , Z , R_8 ja R_9 on edellä esitetty merkitys ja Hal tarkoittaa halogeenia, tai

d) yleisen kaavan Ia,



missä substituentteilla $\text{R}_1 \dots \text{R}_9$ on edellä esitetty merkitys, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yhdisteiden, joilla on yleinen kaava IX,



missä substituentteilla $\text{R}_1 \dots \text{R}_7$ on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla yleisen kaavan V



mukaisen yhdisteen kanssa, ja mahdollisesti kaavan I, missä R_4 tarkoittaa metoksia, mu-

kaisissa yhdisteissä metoksiryhmä pilkotaan sinänsä tunnetulla tavalla hydroksiryhmäksi, ja kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muunnetaan mahdollisesti happoadditiosuoloikseen tai happoadditiosuolat muunnetaan kaavan I mukaisiksi vapaiksi yhdisteiksi.

Valmistusmenetelmän vaihtoehdon a) mukaisessa reaktiossa voidaan käyttää kaavan II mukaisia happoja tai happojohdannaisia, tai mikäli kyseisissä yhdisteissä R_2 tarkoittaa vetyä, niin tässä vaihtoehdossa voidaan käyttää kaavan III mukaisia sykli-soituneita happojohdannaisia tai kaavojen II tai III mukaisista yhdisteistä muodostuneita seoksia.

Kaavojen II tai III mukaisten happojen tai happojohdannaisten reaktio kaavan VIII mukaisia diamiineja käyttäen voidaan toteuttaa niillä menetelmillä, joilla tavallisesti muodostetaan amidiryhmiä aminoasylointia soveltaen. Tällöin voidaan käyttää kaavan II ($Y = OH$) mukaisia happoja tai niiden reaktiokykyisiä johdannaisia, joissa Y tarkoittaa reaktiokykyistä ryhmää, tai niiden sykliisiä, kaavan III mukaisia johdannaisia. Kaavan II mukaisina reaktiokykyisinä johdannaisina tulevat kyseeseen erityisesti happohalogenidit, mieluiten -kloridit, esterit ja seka-anhydridit, esimerkiksi ne kaavan II mukaiset yhdisteet, jotka saadaan tästä kaavasta, kun reaktiivinen ryhmä Y tarkoittaa halogeenia, erityisesti klooria tai bromia, alempaa alkoksiryhmää, erityisesti 1...4 hiiliatomia käsittävää alkoksiryhmää, tai ryhmää $O-W$, missä W on alempi alkyylikarbonyyli- tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, tai orgaaninen sulfonihappojäännös, erityisesti alemmasta alkaanisulfonihaposta, kuten metaanisulfonihaposta tai aromaattisesta sulfonihaposta, kuten bentseenisulfonihaposta saatu jäännös tai alemmalla alkyylillä tai halogeenilla substituoidusta bentseenisulfonihaposta saatu jäännös.

Mikäli käytetään itse kaavan II mukaista happoa, niin tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti jonkin tunnetun, amidin muodostukseen soveltuvan kytkentäreagenssin läsnäolles-

sa. Sopivat kytkentäreagenssit, jotka edistävät amidin muodostusta siten, että ne reagoivat hapon kanssa in situ ja muodostavat täten reaktiokykyisen happojohdannaisen, ovat tunnettuja peptidikemiasta.

Esimerkkeinä sopivista kytkentäreagensseista mainittakoon alkyyli-, mieluiten sykloalkyylikarbodi-imidit, kuten disykloheksyylikarbodi-imidi, karbonyylidi-imidatsoli ja alemmat N-alkyyli-2-halogeeni-pyridiniumsuolat, erityisesti halogenidit ja tosylaatit, mieluiten N-metyyli-2-klooripyrinidiumjodidi (katso esimerkiksi julkaisu Mukaiyama, Angew. Chemie 91, sivut 789...812). Tämä kytkentäreagenssin läsnäollessa tapahtuva reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti toteuttaa lämpötiloissa, jotka ovat -30 °C:sta huoneen lämpötilaan saakka, käyttäen liuottimia, kuten halogenoituja hiilivetyjä ja/tai aromaattisia liuottimia jonkin happoa sitovan amiinin läsnäollessa.

Kaavan II mukaisina yhdisteinä käytetään mieluiten estereitä tai myös happohalogenideja, erityisesti happoklorideja tai happoanhydridien seoksia, erityisesti niitä seka-anhydridejä, joita saadaan kaavan II mukaisten happojen ja orgaanisen sulfonihappokloridin, kuten metaanisulfonihappokloridin välisestä reaktiosta tai näiden happojen ja klooratun muurahaishappoesterin välisestä reaktiosta, tai myös kaavan III mukaisia syklisiä johdannaisia. Tämän amiinin ja happohalogenidin tai -anhydridin ja/tai kaavan III mukaisen syklisen johdannaisen välinen reaktio toteutetaan inertin orgaanisen liuottimen, kuten jonkin halogenoidun hiilivedyn, esimerkiksi metyleenikloridin, syklisen tai ketjultaan avoimen eetterin, esimerkiksi dioksaanin tai dietyylieetterin, dimetyyliformamidin, sulfolaanin, tetrametyyliurean, tai näistä liuottimista muodostuvan seoksen läsnäollessa, ja mahdollisesti aromaattisten hiilivetyjen, kuten bentseenin tai tolueenin läsnäollessa. Mikäli reaktiossa käytetään kaavan II mukaisia happohalogenideja tai -anhydridejä, niin on tarkoituksenmukaista toteuttaa tämä reaktio happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sito-

vaksi aineeksi soveltuvat epäorgaaniset emäkset, kuten alkali-metallien karbonaatit tai hydroksidit, tai orgaaniset emäkset, erityisesti tertiääriset, alempien alkyylien amiinit, esimerkiksi trietyyliamiini tai pyridiini. Vieraan emäksen asemesta voidaan myös käyttää kaavan VIII mukaisen amiinin ylimäärää. Ylimäärin käytetyt orgaaniset emäkset voivat samalla toimia liuottimina. Tämän lisäksi saattaa olla edullista lisätä reaktioseokseen katalyyttisiä määriä emäksisiä pyridiinejä, kuten 4-dimetyyliaminopyridiiniä tai 4-pyrrolidinopyridiiniä. Reaktio toteutetaan edullisesti lämpötiloissa, jotka ovat $-30\text{ }^{\circ}\text{C:n}$ ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välissä. Tämä valittu lämpötila voi vaihdella aina käytettyjen lähtöyhdisteiden mukaan, esimerkiksi käytettäessä kaavan II mukaisia happohalogenideja tai -anhydridejä sekä kaavan III mukaisia syklisiä johdannaisia alhaiset, aina huoneen lämpötilaan saakka nousevat lämpötilat ovat suositeltavia.

Kaavan II mukaisen happojohdannaisen voimakkaasti jäädytetyn liuoksen ja kaavan VIII mukaisen amiinin liuoksen välinen reaktio on osoittautunut erityisen edulliseksi. Mikäli tässä amiinissa on myös toinen reaktiivinen amiiniryhmä, niin tarkoituksenmukaista on lisätä happojohdannaisen liuos vähitellen amiiniliuokseen.

Kun lähtöyhdisteinä käytetään niitä yhdisteitä, joita kaava II esittää, mikäli R_2 on vety, niin nämä yhdisteet voidaan muuntaa ensin osittain vastaaviksi, kaavan III mukaisiksi syklisiksi yhdisteiksi edellä esitetyissä reaktio-olosuhteissa, jotka sykliset yhdisteet tämän jälkeen reagoivat edelleen kaavan VIII mukaisten amiinien kanssa.

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden ja kaavan V mukaisten amiinien välinen reaktio valmistusmenetelmän vaihtoehtona b) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuilla, aminoalkyloinnissa tavallisilla menetelmillä. Aminolyyttisesti irroitettavina jäännöksinä tulevat kaavan IV mukaisissa yhdisteissä kyseeseen mieluiten halogeenit, kuten kloori, bromi tai jodi, tai myös

orgaanisten sulfonihappojen jäännökset, erityisesti alempien alkyylisulfonihappojen, kuten metaanisulfonihapon tai aromaattisten sulfonihappojen, kuten bentseenisulfonihapon jäännökset tai alemmalla alkyylillä tai halogeenilla substituoitujen bentseenisulfonihappojen, esimerkiksi tolueenisulfonihappojen tai bromibentseenisulfonihappojen jäännökset. Tarkoituksenmukaisesti tämä reaktio toteutetaan reaktion olosuhteissa inertissä, orgaanisessa liuottimessa.

Esimerkkeinä sopivista liuottimista mainittakoon aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, sykliset eetterit, kuten dioksaani, dimetyyliformamidi, sulfolaani, tetrametyyliurea tai dimetyylisulfoksidi. Tarkoituksenmukaisesti kaavan V mukaista amiinia käytetään ylimäärin happoa sitovana aineena. Tämän amiinin ylimäärä voi myös toimia liuottimena. Toivottaessa happoa sitovina aineina voidaan myös käyttää muita epäorgaanisia emäksiä. Sopivia epäorgaanisia emäksiä ovat esimerkiksi alkaalimetallien karbonaatit tai bikarbonaatit.

Valmistusmenetelmän vaihtoehdon c) mukaisesti toteutettu reaktio on sinänsä tunnettu alkylointireaktio, joka tapahtuu 3-hydroksipyratsolin tai sen tautomeerin, pyratsolin-3-onin, 3-asemassa sijaitsevassa happiatomissa. Tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti emäksisissä olosuhteissa, inertissä liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, syklisissä eettereissä, kuten dioksaanissa, tetrametyyliureassa, dimetyylisulfoksidissa, aromaattisissa hiilivedyissä, kuten tolueenissa, tai näiden seoksissa. Emäksiksi soveltuvat erityisesti epäorgaaniset emäket, kuten alkalimetallien karbonaatit tai hydroksidit. Tarkoituksenmukaisesti kaavan VI mukaista yhdistettä ja epäorgaanista emästä käytetään suurin piirtein ekvivalenttisina määrinä. Toivottaessa kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan myös saattaa reagoimaan kaavan VI mukaisten yhdisteiden alkalimetallisuolojen kanssa, joita voidaan valmistaa in situ kaavan VI mukaisten yhdisteiden ja alkalimetallihydridin välisellä reaktiolla jossakin edellä mainitussa liu-

ottimessa. Tämä reaktio toteutetaan mieluiten lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:n ja liuottimen kiehumispisteen välissä, mieluiten alueella noin 0...100 °C olevissa lämpötiloissa.

Kaavan IX mukaisten yhdisteiden ja kaavan V mukaisten yhdisteiden välinen reaktio valmistusmenetelmän vaihtoehdon d) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tavallisella, epoksidien muuntamiseen käytetyllä tavalla. Tarkoituksenmukaisesti tämän reaktion annetaan tapahtua jossakin, näissä reaktio-olosuhteissa inertissä, orgaanisessa liuottimessa, lämpötiloissa, jotka ovat suurin piirtein alueella 0...100 °C. Liuottimeksi soveltuvat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni, ketjultaan avonaiset tai sykliset eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai alemmat alkoholit.

Kun kaavassa I R_4 tarkoittaa metoksiryhmää, niin tämän kaavan mukaisissa yhdisteissä oleva metoksiryhmä voidaan pilkkoa hydroksiryhmäksi niillä sinänsä tunnetuilla menetelmillä, jotka soveltuvat metoksiaryylieettereiden pilkkomiseen. Eetterin pilkkominen voidaan toteuttaa esimerkiksi asetanhydridissä jodivedyllä käsittelemällä tai pyridiineissä, kuten 2,4,6-trimetyylipyridiinissä litiumjodidilla käsittelemällä.

Mikäli lähtöyhdisteet sisältävät vapaita hydroksiryhmiä, niin ne voidaan ennen edellä mainittuja reaktioita suojata sinänsä tunnetulla tavalla jollakin suojaavalla ryhmällä, joka voidaan myöhemmin helposti irroittaa. Sopivia suojaavia ryhmiä on löydettävissä esimerkiksi teoksesta E. McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press 1971. Hydroksiryhmän suojaamiseksi soveltuvat esimerkiksi hydrolyyttisesti tai hydrogenolyttisesti irroitettavat eetterit, kuten tetrahydropyranyylieetteri tai bentsyyлиеetteri.

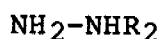
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja puhdistaa sinänsä tunnetuilla tavoilla. Happoadditiosuolat voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla vapaiksi emäksiksi ja

nämä puolestaan toivottaessa voidaan muuntaa tunnetulla tavalla farmakologisesti siedettäviksi happoadditiosuoloiksi. Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi ne suolat, jotka saadaan epäorgaanisilla hapoilla, kuten kloorivetyhapolla, rikkihapolla, fosforihapolla, tai orgaanisilla hapoilla, kuten metaanisulfonihapolla, etaanisulfonihapolla, sykloheksyyliaminosulfonihapolla, aminosulfonihapolla, etikkahapolla, maleiinihapolla, fumaarihapolla, maitohapolla, viinihapolla, fenyylietikkahapolla tai mantelihapolla.

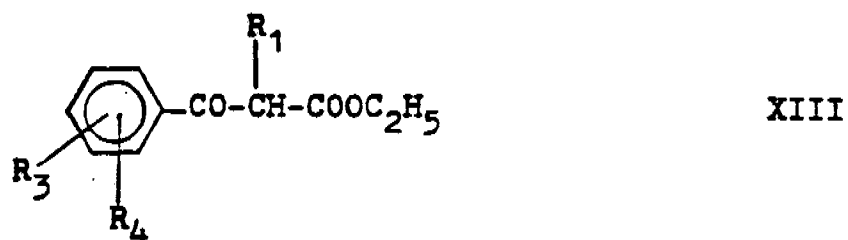
Kaavojen II ja VI mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Tunnettua on, että kaavan VI mukaiset yhdisteet esiintyvät useampina tautomeerisina muotoina, ja että kaavan VI esittämän enolimudon, 5-fenyyli-pyratsolin-3-oli, ohella myös vastaava ketomuoto, 5-fenyyli-pyratsolin-3-oni, on olemassa. Yleisesti ottaen käytettävänä on eri tautomeerisistä muodoista muodostuva seos, jonka koostumus voi vaihdella substituenttien luonteen mukaisesti. Näitä molempia muotoja tai niiden seoksia voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseen keksinnön mukaisesti. Näin ollen oheisessa julkaisussa kaavan VI mukaisilla yhdisteillä tarkoitetaan näiden yhdisteiden kaikkia tautomeerisiä muotoja.

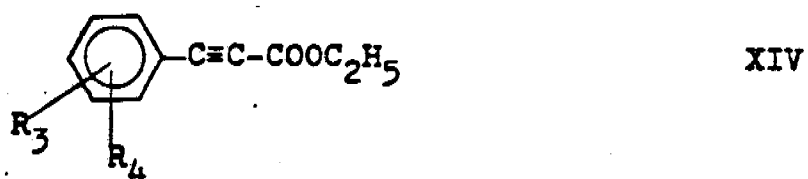
Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan myös saada 5-fenyyli-pyratsolin-3-onien valmistuksesta sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kaavan XII mukaisten, mahdollisesti substituoitujen hydratsiinien sykliisoivilla kondensaatioreaktioilla, jossa kaavassa XII



substituentilla R_2 on edellä esitetty merkitys, kaavan XIII mukaisten bentsoyylietikkahapon estereiden kanssa, jossa kaavassa XIII



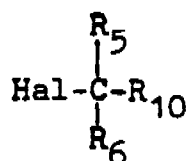
substituenteilla R_1 , R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys, tai tällaisilla kondensaatioreaktioilla, jotka tapahtuvat kaavan XIV mukaisten fenyylipropiolihapon estereiden kanssa, jossa kaavassa XIV



substituenteilla R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys. Tämä reaktio suoritetaan jossakin, näissä reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi alemmassa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa, aromaattisessa hiilivedyssä, ketjultaan avonaisessa tai syklisessä eetterissä tai halogenoidussa hiilivedyssä. Mikäli R_2 tarkoittaa alempaa alkyylia, niin tässä reaktiossa syntyy niiden isomeeristen yhdisteiden, joissa R_1 on sijoittuneena 1- tai 2-asemaan, seoksia. Näiden 1-alkyyli- ja 2-alkyyliyhdisteiden välinen suhde voi vaihdella lähtöaineiden luonteen ja käytetyn liuottimen mukaan. Isomeeriset, 1- ja 2-alkyyliyhdisteistä muodostuvat seokset voidaan erottaa komponenteikseen sinänsä tunnetuilla tavoilla fraktioivaa kiteytystä tai kromatografiaa käyttäen.

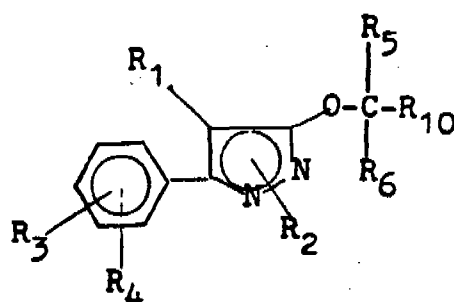
Kaavan II mukaiset hapot ja esterit ovat tunnettuja, esimerkiksi eurooppalaisen patenttijulkaisun EP 7019 perusteella, tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi eurooppalaisessa patenttijulkaisussa EP 7019 kuvatulla menetelmällä.

Täten kaavan II mukaisten happojen valmistamiseksi kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan saattaa reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla kaavan XV



XV

jossa substituentteilla R_5 , R_6 ja Hal on edellä esitetty merkitys ja R_{10} tarkoittaa alempaa alkoksikarbonyyli- tai syanoryhmää, mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin saadaan (5-fenyylipyratsoli-3-oksi)etikkahapon estereitä ja nitriilejä, joilla on kaava XVI



XVI

missä substituentteilla $R_1...R_6$ ja R_{10} on edellä esitetty merkitys, ja nämä esterit ja nitriilit hydrolysoidaan tämän jälkeen. Kaavan VI mukaisten yhdisteiden ja kaavan XV mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan toteuttaa emäksisissä olosuhteissa niillä sinänsä tunnetuilla menetelmillä, joilla 5-fenyylipyratsolin-3-onien 3-asemassa oleva happiatomi saadaan alkyloitua, esimerkiksi valmistusmenetelmän vaihtoehdon c) mukaisissa olosuhteissa. Tarkoituksenmukaisesti tämän reaktion annetaan tapahtua dimetyyliformamidissa kalsiumkarbonaatin läsnäollessa. Yleensä käytetään kaavan XV mukaisia estereitä. Mikäli R_5 ja R_6 tarkoittavat vetyä, niin kaavan XV mukaiset nitriilit ovat edullisia. Mikäli fenyyliarenkaassa on vapaa hydroksisubstituentti, niin tarkoituksenmukaista on liittää siihen sinänsä tunnetulla tavalla suojaava ryhmä ennen reaktion suorittamista, joka suojaava ryhmä voidaan tämän jälkeen jälleen irroittaa helposti siten, ettei kaavan I mukaisten yhdisteiden pyratsolirungon 3-asemassa olevaa eetteriryhmää eikä sivuketjussa olevaa amidiryhmää häiritä.

Toivottaessa kaavan XVI, missä R_2 tarkoittaa vetyä, mukaisiin yhdisteisiin voidaan liittää alkyyliryhmä R_2 sinänsä tunnetul-

la tavalla, emäksisissä olosuhteissa tapahtuvalla alkyloinnilla.

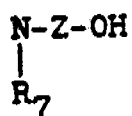
Kaavan XVI mukaiset yhdisteet voidaan hydrolysoida sinänsä tunnetulla tavalla vastaaviksi, kaavan II mukaisiksi hapoiksi, jotka puolestaan voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla edelleen muiksi reaktiokykyisiksi happojohdannaisiksi. Hydrolyysi suoritetaan mieluiten alkaalisissa olosuhteissa, esimerkiksi alkalimetallin hydroksidin vesiliuoksella käsittelemällä, mahdollisesti jonkin veteen sekoittuvan orgaanisen liuotimen läsnäollessa. Vapaiden happojen muuntaminen reaktiiviseksi happojohdannaisiksi tapahtuu samoin sinänsä tunnetulla tavalla. Täten kaavan II mukaisia happohalogenideja voidaan saada esimerkiksi näiden happojen ja jonkin epäorgaanisen happohalogenidin, esimerkiksi tionyylikloridin välisellä reaktiolla. Toivottaessa tämä reaktio voidaan toteuttaa pyridiinin tai jonkin muun tertiäärisen orgaanisen emäksen läsnäollessa. Happojen seka-anhydridejä voidaan saada esimerkiksi siten, että näiden happojen annetaan reagoida jonkin toisen happokloridin, esimerkiksi sulfonihappokloridin, kuten metaanisulfonihappokloridin, ekvivalentin määrän kanssa happoa sitovan aineen, mieluiten tertiäärisen orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa.

Kaavan II, jossa R_2 tarkoittaa vetyä, mukaiset yhdisteet saattavat edellä kuvatus valmistusprosessin aikana kondensoitua osittain vastaaviksi syklistiksi, kaavan III mukaisiksi yhdisteiksi, jolloin saadut kaavan II mukaiset yhdisteet voivat sivutuotteena sisältää reaktio-olosuhteiden mukaisesti vaihtelevia määriä kaavan III mukaisia yhdisteitä. Koska kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet voidaan edelleen muuntaa samalla tavalla amiinilla, niin tällaisten, kaavojen II ja III mukaisista yhdisteistä muodostuvien seosten erottaminen komponentteikseen on tarpeetonta.

Puhtaita, kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan saada vastaavien, kaavan II mukaisten reaktiokykyisten happojohdannaisten

syklisoivalla kondensaatioreaktiolla, erityisesti kaavan II mukaisten seka-anhydridien syklisoivalla kondensaatioreaktiolla. Tämä kondensoituminen saadaan tapahtumaan esimerkiksi siten, että johonkin inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten halogenoituun hiilivetyyn, esimerkiksi metyleenikloridiin, valmistettua, kaavan II mukaisen seka-anhydridin liuosta seiosotetaan huoneen lämpötilassa.

Yleisen kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla yleisen kaavan II mukaisista yhdisteistä siten, että näiden yhdisteiden annetaan reagoida kaavan X



X

missä substituentilla R_7 on edellä esitetty merkitys, mukaisten aminoalkoholien kanssa, jonka jälkeen näissä saaduissa reaktiotuotteissa niiden 3-sivuketjun päässä oleva hydroksiryhmä muunnetaan sinänsä tunnetulla tavalla aminolyyttisesti irroitettavaksi ryhmäksi X. Tämä kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan toteuttaa amidimuodostukselle tavanomaisissa olosuhteissa, esimerkiksi edellä kaavan II ja kaavan VIII mukaisten yhdisteiden väliselle reaktiolle kuvatuissa olosuhteissa. Tässä reaktiossa esiintyy pääasiallisesti toivotun kaltaista amidin muodostusta. Muodostuneiden amidien sivuketjujen päissä olevat hydroksiryhmät voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla aminolyyttisesti irtoavaksi ryhmäksi, käyttäen esimerkiksi tavallisia halogenointiaineita, kuten tionyylikloridia, fosforioksidikloridia tai fosforitribromidia, kaavan IV mukaisten yhdisteiden saamiseksi, jolloin kaavassa IV X tarkoittaa halogeenia; tai tämä sivuketjun päässä oleva hydroksiryhmä voidaan esteröidä sinänsä tunnetulla tavalla, muuntamalla se esimerkiksi jollakin vastaavalla happohalogenidilla kaavan IV mukaisten yhdisteiden saamiseksi, jolloin kaavassa IV X tarkoittaa reaktiivista happojäännöstä, erityisesti jotakin edellä mainittua sulfonihappojäännöstä. Näissä reaktioissa tämä sivuketjun päässä oleva hydroksiryhmä reagoi mieluiten ennen Z-

ryhmän mahdollisesti sisältämää sekundääristä hydroksiryhmää. Kaavan IV, missä X tarkoittaa halogeenia, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan myös muuntaa suoraan vastaavilla halogeenialkyyliamiineilla.

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla muuntamalla vastaavat alfa-halogeenikarboksylihapot tai niiden reaktiiviset johdannaiset kaavan VIII mukaisilla diamiineilla amidin muodostuksessa tavanomaisesti käytettävissä olosuhteissa.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten, että kaavan II mukaiset yhdisteet, erityisesti kaavan II mukaiset happokloridit, saatetaan sinänsä tunnetulla tavalla reagoimaan kaavan XI,



missä substituentilla R_7 on edellä esitetty merkitys, mukaisten amiinien kanssa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti sydämen rytmihäiriöihin tehoavia vaikutuksia. Näiden uusien yhdisteiden tunnusomaisina piirteinä ovat merkittävät rytmihäiriöitä poistavat vaikutukset edulliseen vaikutusprofiiliin ja hyvään fysiologiseen siedettävyyteen yhdistyneenä. Näiden yhdisteiden ominaisuutena on erityisesti se, että ne kohottavat sydämen rytmihäiriöitä laukaisevaa sähköistä ärsytyskynnystä.

Käytettävät annokset vaihtelevat luonnollisesti käytettävän aineen luonteen, antotavan ja käsiteltävän tilan mukaan. Yleisesti ottaen eläinkokeissa saadaan kuitenkin tyydyttäviä tuloksia annoksilla, jotka ovat 0,01...100 mg ruumiin painon kilogrammaa kohden.

Näiden yhdisteiden rytmihäiriöitä poistavat vaikutukset voidaan osoittaa eläinkokein farmakologisia koemenetelmiä käyttäen.

1. Hiirissä kloroformia sisäänhengittämällä aiheutetun kammiovärinän estovaikutuksen määrittäminen

Näiden yhdisteiden vaikutus hiirissä hengityksen nopeaan pysähtymiseen johtavalla kloroformin sisäänhengityksellä aiheutettuun kammiovärinään määritettiin Lawson:in mukaisella menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Ther. 160, 22...23.

Tässä koejärjestelyssä voidaan samanaikaisesti määrittää pienin toksinen annos. Elopainoltaan 17...24 grammaa oleville naarashiirille annetaan testattavia aineita i.p. 0,9%:ssa natriumkloridiliuoksessa. Eläimiä pidetään toisistaan erillään lasisäiliöissä hiirissä mahdollisten toksisten oireiden havaitsemiseksi. 10 minuuttia testattavan aineen antamisen jälkeen eläimet siirretään kannellisiin 300 ml:n lasisäiliöihin, joissa on suurin piirtein 20 millilitralla kloroformia kyllästetty vanutuppo. Välittömästi hengityksen tauottua eläimet otetaan pois lasisäiliöistä ja niiden sydämen rytmi ja taajuus määritetään. Tämän jälkeen määritetään se prosenttinen osuus näistä eläimistä, jotka testattavan aineen annettu annos suojasi kammiovärinältä.

2. Oikean kammion sähköisen värinäkynnyksen määrittäminen marsujen sydämistä

Koe, jolla selvitetään näiden aineiden kyky kohottaa tätä sähköistä ärsytyskynnystä, suoritetaan urospuolisilla Pirbrigt-valkoisilla albiinomarsuilla, joiden elopaino on 250...450 g. Eläimet saatetaan narkoosiin antamalla niille i.p. 1,50 g/kg uretaania, ja ne sijoitetaan selälleen termos-
taatilla varustetulle lämpöpöydälle. Testattavat aineet annetaan suoniin yhdistettyjen kanyylien kautta. Jokainen eläin

saa sarjan asteittain suurenevia annoksia. Elektrokardiogrammi mitataan bipolaarisen johtimen avulla (ihon alaisilla neula-elektrodeilla, jotka sijaitsevat thoraksin molemmin puolin) ja sitä seurataan oskilloskoopilla. Kaulalaskimon kautta sydämen oikeaan kammioon viedyllä bipolaarisella imuelektrodilla tuotetaan sydämen sisäistä stimulaatiota suorakulmaisten virta-impulssien sarjalla (kesto 1 ms, taajuus 50 Hz, yhtiön Hugo Sachs Elektronik stimulaattori). Virran voimakkuutta kohotetaan 5...15 sekunnin aikana siten, että kammiovärinää todetaan. Se virran voimakkuus (yksikköinä uA), jolla kammiovärinää todetaan, määritellään oikean kammion värinäkynnykseksi. Yksittäisten eläinten värinäkynnykset mitataan ennen testattavan aineen ensimmäisen annoksen antamista sekä jokaisen muun annoksen antamisen jälkeen. Arvoksi ED₁₅₀% määritellään se annos, joka saa tämän värinäkynnyksen kohoamaan keskimäärin 50%.

Seuraavassa taulukossa esitetään ne tulokset, jotka saatiin edellä kuvatuilla koemenetelmillä. Kaavan I mukaisille yhdisteille annetut esimerkkien numerot viittavat myöhemmin esitettäviin valmistusesimerkkeihin.

Esim. no.	Pienin toksinen annos hiirissä i.p. mg/kg	Kloroformilla aiheutetun kammiovärinän estovaiku- tus hiirissä		Sähköisen ärsytys- kynnyksen kohoami- nen marsuissa ED ₅₀ % i.v. μmol/kg
		annos mg/kg	suojatut eläimet %	
1	200	25	100	1,4
3	200	25	67	0,42
9	200	50	33	2,6
16	200	50	100	3,0
18	100	10	100	0,78
25				1,2
27				1,5
28				2,0
30	200	25	67	1,9
31	100	25	67	1,1
38	200	50	100	3,0
40	100	25	100	0,75
41	200	25	100	1,5
55	>200	100	100	2,2
56				2,6
64	>200	100	100	1,7
59	200	50	100	2,6
68				2,7

Edellä kuvattujen vaikutustensa perusteella kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat soveltuvat lääkeaineiksi sydämen rytmihäiriöiden käsittelyyn ja ennalta ehkäisyyn.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti siedettäviä happoadditiosuoloja voidaan sisällyttää lääkitsevinä aineina tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa galeenisiin valmisteisiin, kuten tabletteihin, kapseluihin, peräpuikkoihin tai liuoksiin. Näitä galeenisia valmisteita voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla tavanomaisia kiinteitä kantaja-aineita, kuten esimerkiksi maitosokeria, tärkkelystä tai talkkia käyttäen tai nestemäisiä laimentimia, kuten vettä, rasvaöljyä tai nestemäisiä paraffiineja käyttäen.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää lähemmin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta, rajoittamatta kuitenkaan millään tavalla tätä keksintöä.

Näiden uusien yhdisteiden rakenteet varmennettiin spektroskooppisin tutkimuksin, erityisesti NMR-, massa-, IR-, ja/tai UV-spektrisin analyysin.

Esimerkki 1

3-(2-(3-dietyyliaminopropyliamiinokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli

A) 6,2 ml bentsoyylietikkahapon etyyliesteriä lisättiin 3,7 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain 3,3 ml 80 prosenttista hydratsiinihydraattia liuosta jäähauhteessa jäähdyttäen ja reaktioseosta seisotettiin 12 tuntia. Tämän jälkeen saostunut 5-fenyylipyratsolin-3-oni otetaan talteen suodattamalla ja pestään ensin pienellä määrällä etanolia ja sitten dietyylieetterillä. Sulamispiste 236...240 °C, saanto 5,5 g.

B) 5 g 5-fenyylipyratsolin-3-onia liuotetaan 50 ml:aan dime-tyyliformamidia. Tähän liuokseen lisätään annoksittain 1,5 g natriumhydridin suurin piirtein 50 prosenttista öljymäistä liuosta. 15 minuutin kuluttua liuokseen lisätään pisaroittain 5,7 ml 2-bromi-2-metyylipropionihapon etyyliesteriä ja reaktio-
 tiöseosta sekoitetaan 24 tuntia 80 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös suspentoidaan metyleenikloridiin. Saostuneet natriumbromidiki-
 teet poistetaan suodattamalla, liuos pestään vedellä ja käytetyt pesuvedet uutetaan vielä kerran metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridifaasit kuivataan magnesiumsulfaa-
 tilla ja tiivistetään haihduttamalla. Saatua raakatuote puhdis-
 tetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluent-
 tina heksaani/eetteriseosta. Kiteistä 3-(2-etoksikarbonyyli-
 propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia saadaan 4,9 g. Sulamis-
 piste 79 °C.

C) 42 g 3-(2-etoksikarbonyylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyrat-
 solia liuotetaan 200 ml:aan etanolia, tähän liuokseen lisätään
 103 ml 20 prosenttista natriumlipettä, ja tätä reaktio-
 seosta palautusjäähdytetään niin kauan, että reaktio etenee loppuun.
 Suurin osa etanolista tislataan pois ja jäljelle jäävä vesi-
 pitoinen reaktioseos tehdään happamaksi 20 prosenttisella
 suolahapolla siten, että sen pH saavuttaa arvon 1, reaktio-
 seosta jäähdytetään jäähdyttämällä. Saostunut 3-(2-hydroksikarbo-
 nyylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli erotetaan suodatta-
 malla. Sulamispiste 152...155 °C, saanto 36,5 g.

D) 493 g 3-(2-hydroksikarbonyylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia suspentoidaan 4 millilitraan kuivaa metyleeniklori-
 dia ja tähän lisätään 0,55 ml trietyyliamiinia. 10 minuutin
 kuluttua tämä reaktioseos jäähdytetään -30 °C:n haudelämpöti-
 laan ja siihen lisätään pisaroittain 0,16 ml metaanisulfoni-
 hapon kloridia ja sekoitetaan edelleen tunnin ajan -30 °C:n
 lämpötilassa seka-anhydridin muodostamiseksi. Muodostuneen
 2-metyyli-2-((5-fenyylipyratsol-3-yyli)-oksi)-propionihapon ja

metaanisulfonihapon välisen anhydridin sisältävää reaktioseosta jatkokäsitellään välittömästi.

E) Kohdassa D) valmistettuun, seka-anhydridin sisältävään reaktioseokseen lisätään spaattelin kärjellinen 4-pyrrolidino-pyridiiniä, jonka jälkeen siihen lisätään pisaroittain 0,32 ml 3-dietyyliaminopropyyliamiinia ja reaktioseos lämmitetään hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan edelleen 2,5 tunnin ajan. Sitten siihen lisätään 5 ml metyleenikloridia ja se pestään kahdesti laimealla natriumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi otetaan talteen, kuivataan ja haihdutetaan. Otsikon mukaista yhdistettä saadaan tällöin 649 mg öljymäisenä emäksenä (IR-spektri (kalvona): 3220 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} . Tämä emäs liuotetaan asetoniin ja se muunnetaan vetymaleinaatikseen lisäämällä tähän liuokseen 232 mg maleiinihappoa, joka on liuotettu asetoniin. 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolin vetymaleinaattia saadaan 644,5 mg, sulamispiste 133 °C.

Esimerkki 2

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli

Analogisesti esimerkin 1D tavalla valmistettuun reaktioseokseen, joka sisältää 493 milligrammasta 3-(2-hydroksikarbonyylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia ja metaanisulfonihaposta muodostuneen seka-anhydridin, lisätään pisaroittain 0,32 ml 3-dietyyliamino-propyyliamiinia ja reaktioseos lämmitetään tämän jälkeen hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan vielä 2,5 tuntia. Tämän jälkeen työskennellään esimerkin 1E mukaisesti. Otsikon mukaista yhdistettä saadaan öljymäisenä emäksenä 515 mg. Tämä muunnetaan esimerkin 1 E mukaisesti vetymaleinaatikseen. Sulamispiste 135 °C.

Esimerkki 3

3-(2-(3-dietyyliamino-2-hydroksipropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsoli

A) 4,7 g 5-fenyyli-pyratsolin-3-onia ja 4,1 g vedetöntä kalium-karbonaattia suspentoidaan 60 ml:aan dimetyyli-formamidia. Tätä suspensiota lämmitetään 10 minuuttia 100 °C:n lämpötilassa, sitten se jäädytetään 60 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään pisaroittain 4,8 ml 2-bromi-2-metyyli-propionihapon etyyli-estereä. Seosta sekoitetaan 4 tuntia 100 °C:n lämpötilassa, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 150 millilitraan vettä. Tämä vesiliuos uutetaan kahdesti kulloinkin 150 millilitralla dietyyli-estereä ja orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan. Raakaa 3-(2-etoksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia saadaan öljynä 6,9 g. Se kiteytetään etikkahapon etyyli-esteristä, sulamispiste 78,5 °C. Tämän jälkeen tämä tuote hydrolysoidaan esimerkin 1C mukaisesti 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsoliksi.

B) 9,85 g 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia muunnetaan esimerkissä 1D kuvatulla tavalla metaanisulfonihappokloridilla seka-anhydridiksi, joka muunnetaan edelleen in situ 3-dietyyliamino-2-hydroksipropyyliamiinilla analogisesti esimerkin 1E tavalla. Tätä reaktioseosta käsitellään esimerkissä 1E kuvatulla tavalla, ja saatu raakatuote puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonilla käyttäen eluenttina esteri/metanoliseosta. Otsikon mukaista yhdistettä saadaan öljymäisenä emäksenä 10,5 g. Se liuotetaan asetoniin ja muunnetaan vetymaleinaatukseen lisäämällä siihen 3,25 g asetoniin liuotettua maleiinihappoa. 3-(2-(3-dietyyliamino-2-hydroksipropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolin vetymaleinaattia saadaan 10,6 g, sulamispiste 160 °C.

Esimerkki 4

3-(2-aminoetyyliaminokarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli

8,6 g 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia liuotetaan 60 millilitraan metyleenikloridia ja tähän liuokseen lisätään 9,7 ml trietyyliamiinia. 10 minuutin kuluttua tämä liuos jäädytetään -30°C :n haudelämpötilaan, siihen lisätään pisaroittain 2,74 ml metaanisulfonihapon kloridia ja sitä sekoitetaan edelleen tunnin ajan -30°C :n lämpötilassa. Muodostuneen seka-anhydridin sisältävä liuos kaadetaan -30°C :n lämpötilaan termostoituuun tiputussuppiloon ja lisätään pisaroittain 1,5 tunnin aikana 45 millilitraan etyleenidiamiinia ja sitten tätä seosta sekoitetaan reaktion loppuunkulumisen takaamiseksi edelleen tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos laimennetaan metyleenikloridilla ja pestään 20-prosenttisella soodaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä raakatuote puhdistetaan kromatografisesti alumiinioksidilla käyttäen eluenttina metyleenikloridi/metanoliseosta. Otsikon mukaisen, kromatografisesti puhdistetun yhdisteen muuntamiseksi vetymaleinaatukseen tämä yhdiste liuotetaan asetoniin ja tähän liuokseen lisätään 1,57 g asetoniin liuotettua maleiinihappoa ja saatu liuos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan veteen, tämä vesifaasi uutetaan eetterillä kahdesti, jonka jälkeen se tehdään alkaaliseksi natriumkarbonaattiliuosta lisäämällä ja otsikon mukainen, maleinaatista jälleen vapautunut emäs uutetaan eetterillä. Eetteriuutteen haihduttamisen jälkeen saadaan 1,7 g otsikon mukaista yhdistettä. Se liuotetaan yhdessä maleiinihapon, 1,1 g, kanssa isopropanoliin. Tämä liuos lisätään pisaroittain eetteriin. Tällöin 3-(2-aminoetyyliaminokarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolin vetymaleinaatti saostuu. Se erotetaan suodattamalla ja pestään eetterillä. Sulamispiste $128\ldots 135^{\circ}\text{C}$, saanto 1,3 g.

Esimerkki 5

3-(dietyyliaminoetyyliaminokarbonyylimetoksi)-5-fenyylipyratsoli

A) 40 grammasta 5-fenyylipyratsolin-3-onia poistetaan protonianalogisesti esimerkissä 1B esitetyllä tavalla antamalla tämän yhdisteen reagoida 120 millilitrassa dimetyyliformamidia 80-prosenttisen natriumhydridi-valmisteen 5,6 gramman kanssa, jonka jälkeen se muunnetaan 3-syano-metoksi-5-fenyylipyratsoliksi 11 millilitralla klooriasetonitriiliä. Jähmettymispiste 143 °C.

B) 25,2 g 3-syanometoksi-5-fenyylipyratsolia liuotetaan 200 millilitraan etanolia ja tähän liuokseen lisätään 50 ml 20-prosenttista natriumlipettä. Tätä reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehdään happamaksi 20-prosenttisellä suolahapon vesiliuoksella, kunnes seoksen pH on 1. Saostunut 3-hydroksikarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsoli erotetaan suodattamalla. Jähmettymispiste 193 °C, saanto 22,3 g.

C) 4,36 g 3-hydroksikarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsolia muunnetaan esimerkeissä 1D ja E esitetyillä tavoilla metaanisulfonihappokloridilla seka-anhydridiksi, jonka annetaan reagoida in situ 2-dietyyliaminoetyyliamiinin kanssa. Tämä reaktioseos jatkokäsitellään esimerkissä 1E kuvatulla tavalla. Saatu 3-(dietyyliaminoetyyliamino-karbonyylimetoksi)-5-fenyylipyratsoli kiteytetään etikkahapon etyyliesteristä. Sulamispiste 100...101 °C, saanto 4,6 g.

Esimerkki 6

3-(2-morfoliinoetyyliaminokarbonyylimetoksi)-5-fenyylipyratsoli

Metyleenikloridissa olevaan 3,06 grammaan 1-metyyli-2-kloori-

pyridiumjodidia lisätään peräjälkeen 1,33 ml N-(2-aminoetyyli-morfoliinia, 2,2 g 3-hydroksikarbonyylimetoksi-5-fenyylipyratsolia ja 4,3 ml trietyyliamiinia. Tämän jälkeen reaktioseosta kuumennetaan 3 tuntia palautusjäähdyttären seoksen kiehumispisteessä. Sen jälkeen, kun reaktioseos on jäähtynyt, se pestään soodan vesiliuoksella, orgaaninen faasi haihdutetaan ja saatu raakatuote puhdistetaan kromatografisesti. 3-(2-morfoliinoetyyliaminokarbonyylimetoksi)-5-fenyylipyratsolia saadaan öljymäisenä emäksenä 2,3 g. IR-spektri (kalvona): 3205 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} .

Esimerkki 7

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-pyratsoli

30 millilitraan 3-dietyyliaminopropyyliamiinia lisätään 13,7 g 3-(2-etoksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-pyratsolia ja tätä reaktioseosta kuumennetaan 18 tunnin ajan 180 °C:n lämpötilassa typpi-ilmakehässä. Sen jälkeen, kun reaktio on kulunut loppuun, ylimääräinen amiini tislataan pois seoksesta vakuuissa. Tämän jälkeen saatu raaka, otsikon mukainen yhdiste kuivataan eksikaattorissa väkevällä rikkihapolla. 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-(3,4-dikloorifenyyli)-pyratsolia jää jäljelle öljymäisenä emäksenä 16,2 g. Tämän yhdisteen puhdistamiseksi edelleen se liuotetaan eetteriin ja tämä eetteriliuos suodatetaan silikageelin läpi. IR-spektri (kalvona): 3200 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} .

Esimerkki 8

3-(2-(3-morfoliinopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli

9 g 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia liuotetaan metyleenikloridiin ja tähän liuokseen, sitä

jäähauteessa jäähdyttäen, lisätään pisaroittain 5,6 ml tri-etyyliamiinia. Sen jälkeen, kun tätä seosta on sekoitettu 30 minuuttia, siihen lisätään 3,6 ml kloorimuuraishaishapon etyyli-esteriä pisaroittain ja tätä reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen tämä reaktioseos, joka sisältää muodostuneen 3-(2-etoksikarbonyylioksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolin, lisätään pisaroittain jäähauteessa jäähdytettyyn liuokseen, joka käsittää 8 ml N-(3-aminopropyyli)-morfoliinia metyleenikloridissa. Tätä seosta sekoitetaan vielä tunnin ajan jäähauteessa ja edelleen tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se pestään laimealla soodaliuksella, orgaaninen faasi pestään ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 75 millilitraan etanolia. Tähän lisätään 35 ml 20-prosenttista natriumlipettä ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Tämän jälkeen seos haihdutetaan puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan, laimennetaan vedellä ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasista saatu raakatuote puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina eetteri/metanoliseosta. 3-(2-(3-morfoliinopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolia saadaan öljymäisenä emäksenä 5,9 g. IR-spektri (kalvona): $\sim 3240\text{ cm}^{-1}$, 1650 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} .

Esimerkki 9

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-1-metyyli-5-fenyylipyratsoli

A) 20,5 g propiolihapon metyyliesteriä liuotetaan 150 millilitraan toluolia. Tähän liuokseen, sitä jäähauteessa jäähdyttäen, lisätään pisaroittain 6,7 ml metyylihydratsiinia. Kun liuosta on seisotettu 12 tuntia, se haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan seos, joka käsittää 1-metyyli-5-fenyylipyratsolin-3-onia ja 2-metyyli-5-fenyylipyratsolin-3-onia. Tämä raaka isomeeriseos erotetaan komponenteikseen kromatografisesti silikageelillä. Eluenttina käytetään eetteriä, johon lisätään suurenevia metanolimääriä. Polaariton 1-metyyli-5-fenyylipy-

ratsolin-3-oni eristetään eluaatista. Jähmettymispiste 160...161 °C, saanto 6,3 g.

B) 4,5 g 1-metyyli-5-fenyyli-pyratsolin-3-onia muunnetaan esimerkissä 3A esitetyllä tavalla 3-(2-etoksikarbonylipropyyli-2-oksi)-1-metyyli-5-fenyyli-pyratsoliksi ja tämä saippuoidaan edelleen puhdistamatta 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-1-metyyli-5-fenyyli-pyratsoliksi.

C) Edellä saatu raaka 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-1-metyyli-5-fenyyli-pyratsoli muunnetaan esimerkissä 1D kuvatulla tavalla seka-anhydridiksi antamalla sen reagoida metaanisulfonihappokloridin kanssa, ja tämän seka-anhydridin annetaan reagoida 3-dietyyliaminopropyyliaminon kanssa. Tätä reaktioseosta jatkokäsitellään esimerkin 1E mukaisesti ja otsikon mukainen yhdiste eristetään öljymäisenä emäksenä. IR-spektri (kalvona): $\sim 3340\text{ cm}^{-1}$, 1668 cm^{-1} , 1545 cm^{-1} .

Tämän jälkeen tämä otsikon mukainen yhdiste muunnetaan esimerkissä 1E kuvatulla tavalla vetymaleinaatikseen. 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-1-metyyli-5-fenyyli-pyratsolin vetymaleinaattia saadaan öljynä 3,27 g.

Esimerkki 10

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsoli

A) 2,3 g 3-(2-hydroksikarbonylipropyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) suspentoidaan 50 millilitraan kuivaa metyleenikloridia ja tähän seokseen lisätään 2,6 ml trietyyliamiinia. 10 minuutin kuluttua reaktioseos jäädytetään -30 °C:n haudelämpötilaan, siihen lisätään pisaroittain 0,72 ml metaanisulfonihappokloridia seka-anhydridin muodostamiseksi esimerkissä 1D kuvatulla tavalla, jonka jälkeen sitä sekoitetaan edelleen tunnin ajan -30 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen seka-anhydridin sisältävä reaktioliuos

lämmitetään hitaasti huoneen lämpötilaan seka-anhydridin syk-lisoivaksi kondensoimiseksi vastaavaksi 2,2-dimetyyli-6-fenyy-li-pyratsolo-(5,1-b)oksatsolin-3-oniksi, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa niin kauan, kunnes reaktio on kulunut täydellisesti loppuun. Sitten reaktioseos pestään natriumvety-karbonaattiliuoksella, orgaaninen faasi otetaan talteen, kui-vataan ja haihdutetaan. Saatu 2,2-dimetyyli-6-fenyyli-pyratso-lo(5,1-b)oksatsolin-3-oni kiteytetään uudestaan etikkahapon etyyliesteristä ja dietyylieetteristä muodostuvasta seoksesta, sulamispiste 110 °C.

B) 230 ml 2,2-dimetyyli-6-fenyyli-pyratsolo(5,1-b)oksatsolin-3-onia on 0,16 ml 3-dietyyliaminopropyyliamiinia liuotetaan 1 millilitraan kuivaa tetrahydrofuraania ja tätä liuosta sekoitetaan noin 50 tuntia typpi-ilmakehässä huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen se haihdutetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan dietyylieetteriin. Liuos pestään väkevällä natriumkarbonaatti-liuoksella, orgaaninen faasi otetaan talteen, kuivataan ja haihdutetaan. 3-(2-(3-dietyyliamino-propyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia saadaan öljymäisenä emäk-senä 360 mg. Se muunnetaan esimerkissä 1E esitetysti vetyma-leinaatikseen, sulamispiste 135 °C.

Esimerkki 11

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-ok-si)-5-fenyyli-pyratsoli

230 mg 2,2-dimetyyli-6-fenyyli-pyratsolo(5,1-b)oksatsolin-3-onia (valmistus kuvattu esimerkissä 10A) liuotetaan typpi-ilmakehässä noin 2 millilitraan 3-dietyyliaminopropyyliamiinia ja tätä liuosta seisotetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Tämän jälkeen ylimääräinen amiini tislataan tästä liuoksesta vakuuissa. Jäljelle jäänyt otsikon mukainen yhdiste kuivataan eksikaattorissa väkevällä rikkihapolla siinä olevien emäksis-ten epäpuhtauksien poistamiseksi. 3-(2-(3-dietyyliaminopropyy-liaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia saa-

daan öljymäisenä emäksenä 360 mg. Se muunnetaan esimerkissä 1E esitetysti vetymaleinaatukseen, sulamispiste 135 °C.

Esimerkki 12

3-(2-(2-morfoliinoetyyliaminoaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-2-metyyli-5-fenyylipyratsoli

A) 5 g 3-(2-hydroksikarbonyylipropyyli-2-oksi)-2-metyyli-5-fenyylipyratsolia suspentoidaan 40 millilitraan kuivaa metyleenikloridia ja tähän lisätään 8,3 ml trietyyliamiinia. 10 minuutin kuluttua tähän reaktioseokseen lisätään pisaroittain 1,48 ml metaanisulfonyl-happokloridia seka-anhydridin muodostamiseksi, ja reaktioseosta sekoitetaan edelleen 30 minuuttia. Tämän jälkeen seka-anhydridin sisältävään reaktioseokseen lisätään spaattelin kärjellinen 4-pyrrolidiinopyridiiniä, ja sitten siihen lisätään annoksittain 30 minuutin aikana 3,9 g 2-bromietyyliamiinihydrobromidia. Reaktioseosta seisotetaan 3 tuntia, jonka jälkeen se pestään ensin sitruunahapon vesiliuoksella ja sitten natriumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan 3,8 g 3-(2-(2-bromietyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-2-metyyli-5-fenyylipyratsolia, sulamispiste 130 °C.

B) 3,8 g 3-(2-(2-bromietyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-2-metyyli-5-fenyylipyratsolia liuotetaan pieneen määrään etanolia ja tämä liuos lisätään pisaroittain 2 tunnin kuluessa 100 millilitraan kiehuvaan morfoliinia. Reaktioseosta kuumennetaan edelleen 30 minuuttia palautusjäähdyttäen, jonka jälkeen se haihdutetaan vakuuissa. Jäljelle jäävä jäännös sekoitetaan metyleenikloridiin ja tätä uutetaan sitruunahapon vesiliuoksella. Vettä sisältävä faasi erotetaan, tehdään alkaaliseksi natriumkarbonaattiliuosta lisäämällä ja se uutetaan eetterillä. Eetterifaasi otetaan talteen ja haihdutetaan. Jäljelle jäänyt jäännös kuivataan eksikaattorissa rikkihapolla. Täten saatu raaka otsikon mukainen yhdiste puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä. 3-(2-(2-morfoliinoetyyliaminokarbonyyli)-

li)-propyyli-2-oksi)-2-metyyli-5-fenyylipyratsolia saadaan 2,8 g, sulamispiste 105 °C. IR-spektri (KBr-tablettina): $\sim 3340\text{ cm}^{-1}$, 1670 cm^{-1} , 1545 cm^{-1} .

Esimerkki 13

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsoli

A) 30 millilitraan kuivaa metyleenikloridia lisätään 3,4 g 2-bromi-2-metyyllipropionihappoa, ja tähän seokseen lisätään 5,4 ml trietyyliamiinia. 10 minuutin kuluttua reaktioseos jäädytetään -30 °C:n haudelämpötilaan, siihen lisätään pisaroittain 1,4 ml metaanisulfonihappokloridia seka-anhydridin muodostamiseksi, ja sitä sekoitetaan edelleen tunnin ajan -30 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisätään spaattelin kärjellinen 4-pyrrolidiinopyridiiniä ja sitten siihen lisätään pisaroittain 3,1 ml 3-dietyyliaminopropyyliamiinia, ja reaktioseos lämmitetään hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan edelleen 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen siihen lisätään 40 ml metyleenikloridia ja seos pestään kahdesti laimealla natriumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi otetaan talteen, kuivataan ja haihdutetaan. N-(3-dietyyliaminopropyyli)-2-bromi-2-metyyllipropionihapon amidia saadaan öljymäisenä emäksenä 3 g. IR-spektri (kalvona): 3310 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} .

B) 1,6 g 5-fenyylipyratsolin-3-onia ja 2 g vedetöntä kaliumkarbonaattia suspentoidaan 20 millilitraan dimetyyliformamidia. Tätä suspensiota lämmitetään 100 °C:n lämpötilassa 10 minuuttia. Tämän jälkeen se jäädytetään 60 °C:een ja tähän seokseen lisätään pisaroittain liuosta, joka käsittää 3 g N-(3-dietyyliaminopropyyli)-2-bromi-2-metyyli-propionihapon amidia ja 10 ml dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 100 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä. Vesiliuos uutetaan kahdesti kulloinkin 50 millilitralla

dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. 3-2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia saadaan öljymäisenä emäksenä 0,9 g. IR-spektri (kalvona): 3220 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} .

Tämä emäs muunnetaan esimerkissä 1E kuvatulla tavalla vetymaleinaatukseen, sulamispiste $135\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 14

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-(4-hydroksifenyyli)-pyratsoli

160 mg 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-(4-metoksifenyyli)-pyratsolia sekoitetaan 0,32 millilitraan etikkahapon anhydridiä ja 0,7 millilitraan 57-prosenttista jodivetyhapon vesiliuosta. Tätä seosta kuumennetaan tunnin ajan palautusjäähdyttäen, jonka jälkeen se lisätään varovaisesti jääkylmään natriumkarbonaattiliuokseen ja uuteaan täydellisesti dietyylieetterillä. Eetteriuute kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatava otsikon mukainen yhdiste puhdistetaan kromatografisesti sili-kageelillä (käyttäen eluenttina 15% trietyyliamiinia sisältävää etikkahapon etyyliesteriä). 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-(4-hydroksifenyyli)-pyratsolia saadaan 15 mg. IR-spektri (kalvona): 3220 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} , $\sim 1530\text{ cm}^{-1}$.

Edellä esitetyissä esimerkeissä kuvatuilla menetelmillä voidaan myös valmistaa seuraavassa taulukossa esitetyt, kaavan I mukaiset yhdisteet. Tässä taulukossa esitetyt IR-vyöhykkeet ovat kulloisenkin vapaan emäksen tunnusomaisimmat IR-spektrien vyöhykkeet yksikköinä cm^{-1} (kalvona, mikäli toisin ei mainita).

Esim. no.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Z	R ₈	R ₉	Huomautuksia
15	H	2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	-(CH ₂) ₅ -		H-ma, öI; B, öI IR: ~3360, 1665, 1545
16	H	2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, öI; B, öI IR: 3330, 1660, 1540
17	H	H	H	H	H	H	H	C ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	B, sp 123 °C
18	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, öI; B, öI IR: ~3230, 1655, 1518
19	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		B, sp 120 °C
20	H	H	H	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	H-ma, sp 130 °C
21	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄	CH ₃	CH ₃	B, öI IR: ~3220, ~1625
22	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-fu, öI; B, öI IR: ~3230, ~1630
23	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	H	CH(CH ₃) ₂	B, sp. 133 °C
24	H	H	H	H	H	H	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	B, sp. 74-75 °C
25	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, sp. 90-95 °C
26	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	B, öI IR: ~3220, ~1655, ~1525
27	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	-C-(CH ₂) ₄ -		H-ma, Sch; B, öI IR: ~3210, ~1650, 1525
28	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	H-ma, öI; B, öI IR: ~3200, ~1655, 1525
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		B, sp. 124 °C

B = emäs, öI = öljymäinen, Sch = vaahtohartsi, H-ma = vetymaleinaatti, H-trat = vetytartraatti,

H-fu = vetyfumaraatti, H2-Cit = divetysitraatti

Esim. no.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Z	R ₈	R ₉	Huomautuksia
30	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂ -(1-CH ₃ -pyr-2)			H-ma, Sch; B, Öl IR: ~3210, ~1660, 1530
31	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, sp. 108°C
32	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		H-ma, Sch; B, sp. 148°C
33	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		H-ma, Sch; B, Öl IR: ~3250, 1650, 1530
34	H	H	4-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3240, 1658, 1530
35	H	H	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₅ -		H-ma, Sch; B, Öl IR: ~3240, 1658, ~1530
36	H	H	4-CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3230, 1652, ~1530
37	H	H	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3220, 1652, ~1530
38	H	H	4-CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3220, 1650, 1530
39	H	H	3-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, sp. 132°C
40	H	H	2-F	H	-(CH ₂) ₃ -		H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, sp. 107°C
41	H	H	2-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3280, 1650, 1525
42	H	H	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3220, 1653, 1525
43	H	H	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		H-ma, Sch; B, sp. 125-127°C
44	H	H	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl, B, sp. 119°C
45	CH ₃	H	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄		H-ma, Sch; B, sp. 141°C

B = emäs, Öl = öljymäinen, Sch = vaahtoharts, H-ma = vetymaleinaaatti, H-trat = vetytartraatti,
H-fu = vetyfumaraatti, H2-Cit = divetysitraatti

Esim. no.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Z	R ₈	R ₉	Huomautuksia
46	CH ₃	H	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Sch, B, Öl IR: ~3220, ~1650, ~1525
47	H	H	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	-	B, Sch. IR*: 3210, 1655, 1530
48	H	H	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	-	B, sp. 115°C
49	H	H	4-Br	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H ₂ -ma, Öl; B, Öl IR: 3230, 1655, ~1530
50	H	H	4-Br	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3200, ~1650, ~1530
51	H	H	4-CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-cit, Sch; B, Öl IR: ~3250, 1655, 1530
52	H	H	4-CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3220, 1650, 1530
53	H	H	4-CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄	-	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3240, 1650, 1530
54	H	H	3,4-di-CH ₃ O		CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	-	H-ma, sp 172°C
55	H	H	3,4-di-CH ₃ O		CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3220, 1650
56	H	H	-O-CH ₂ -O-		CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3210, 1650, 1530
57	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₄ -	-	H-ma, Öl; B, sp 108°C
58	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3240, 1658, 1530
59	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₄ H ₈	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Öl IR: ~3210, 1655, 1530
60	H	1-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, Öl; B, Sch. IR: 3430, 1665, 1535

B = emäs, Öl = öljymäinen, Sch = vaahtoharts, H-ma = vetymaleinaatti, H-trat = vetytarttraatti,

H-fu = vetyfumaraatti, H2-Cit = divetysittraatti

Esim. no.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Z	R ₈	R ₉	Huomautuksia
61	H	1-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, ö1; B, ö1 IR: ~3400, 1670
62	H	1-CH ₂ -CH(CH ₃) CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-fu, ö1; B, ö1 IR: 3340, 1668, 1530
63	H	H	4-NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, ö1; B, ö1 IR: 3210, 1650, 1515
64	H	2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma-ö1; B, ö1 IR: ~3340, ~1670, 1545
65	H	2-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CHOH-CH ₂	-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄	C ₂ H ₅	B, ö1 IR: ~3340, ~1665, 1545
66	CH ₃	1-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, ö1; B, ö1 IR: 3350, 1670, 1520
67	H	2-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-fu, ö1; B, ö1 IR: 3315, 1665, 1545
68	H	2-n-C ₃ H ₇ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, sp. 95-100°C
69	H	2-CH ₂ -CH CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, sp. 105-115°C
70	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	-	B, ö1 IR: 3200, 1658, 1520
71	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₄	H	CH ₃	H-ma, Sch; B, ö1 IR: ~3220, 1660, 1530
72	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	H	n-C ₃ H ₆	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, ö1; B, ö1 IR: ~3230, 1655, 1531
73	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₀	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H-ma, ö1; B, ö1 IR: 3210, 1655, 1532

B = emäs, ö1 = öljymäinen, Sch = vaahtohartsii, H-ma = vetymaleinaatti, H-trat = vetytartraatti,
H-fu = vetyfumaraatti, H2-Cit = divetysitraatti

Esimerkki I: Tabletit

Valmistettavien tablettien koostumus tablettia kohden on seuraava:

3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliaminokarbonyyli)- propyyli-2-oksi)-5-fenyylipyratsolin vetymaleinaatti	15 mg
Maissitärkkelys	60 mg
Maitosokeri	140 mg
Gelatiini (10-prosenttisena liuoksena)	6 mg

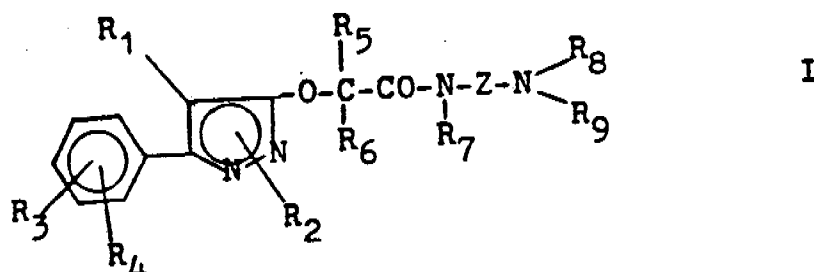
Vaikuttava aine, maissitärkkelys ja maitosokeri sekoitetaan tahnaksi 10-prosenttisen gelatiiniliuoksen kanssa. Tämä tahna hienonnetaan ja saatu granulaatti levitetään sopivalle pellille ja kuivataan. Kuivattu granulaatti ohjataan hienonnuskoneen läpi ja sekoitetaan sekoittimessa seuraaviin apuaineisiin:

Talkki	5 mg
Magnesiumstearaatti	5 mg
Maissitärkkelys	9 mg

ja puristetaan tämän jälkeen 250 mg:n tableteiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsoliyhdisteiden valmistamiseksi



missä

R₁ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

R₂ sijaitsee 1- tai 2-asemassa ja tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia ja

R₄ tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia tai mikäli R₃ on vety, niin R₄ voi tarkoittaa myös trifluorimetyyliä, nitro- tai hydroksiryhmää, tai

R₃ ja R₄ ovat sitoutuneet kahteen vierekkäiseen hiiliatomiin ja muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia sisältävän alkyleenidivoksiryhmän,

R₅ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä ja

R₆ tarkoittaa vetyä tai metyyliä, tai

R₅ ja R₆ muodostavat yhdessä 3...5 hiiliatomia sisältävän alkyleeniketjun,

R₇ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

Z tarkoittaa 2...5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua tai 2-hydroksipropyleeniketjua,

R₈ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä ja

R₉ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä, tai

R₈ ja R₉ muodostavat sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, yhdessä heterosyklisen ryhmän, jolla on yleinen kaava

a



a

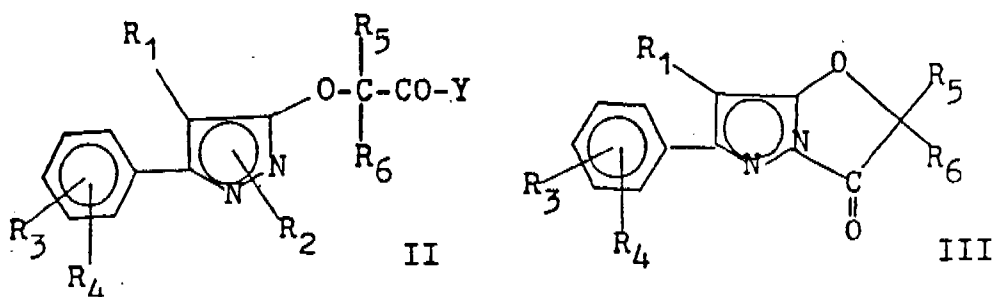
missä A tarkoittaa 1...2 metyyliryhmällä mahdollisesti substituoitua, 4...5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua tai ketjua $C_2H_4-O-C_2H_4$, tai mikäli Z on alkyleeniketju, niin

R_8 tarkoittaa myös vetyä tai alempaa alkyylia ja

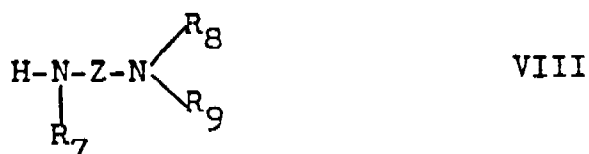
R_9 on alkyleeniketju ja muodostaa yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon se on sitoutunut, sekä tämän typpiatomin vieressä olevan, alkyleeniketjun Z hiiliatomin kanssa 5-6-jäsenisen heterosyklin,

sekä näiden yhdisteiden ja happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdisteiden, joilla on yleinen kaava II tai III

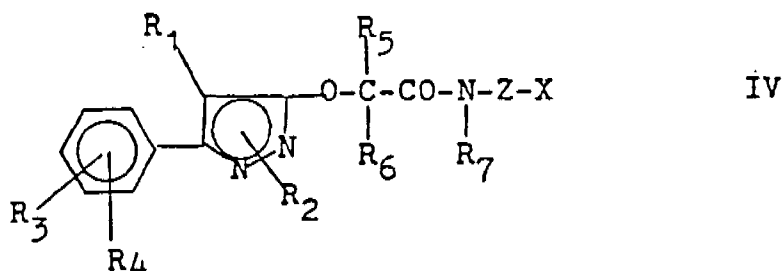


missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 on edellä esitetty merkitys ja Y tarkoittaa reaktiivista ryhmää, annetaan reagoida sellaisten yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava VIII,



missä substituentteilla R_7 , Z, R_8 ja R_9 on edellä esitetty merkitys, tai

b) yhdisteiden, joilla on yleinen kaava IV,

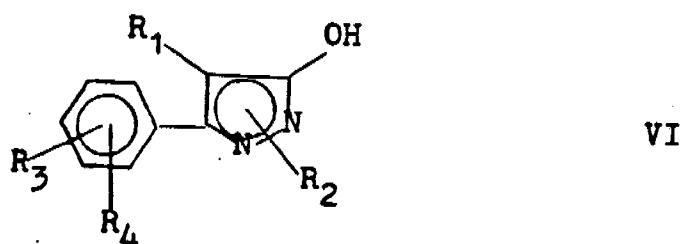


missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja Z on edellä

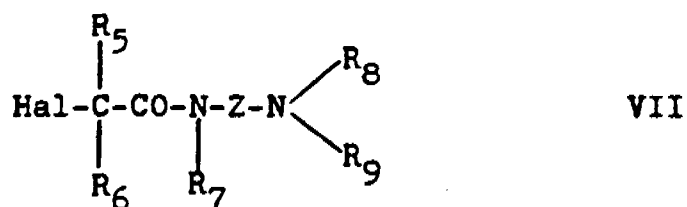
esitetty merkitys ja X on aminolyyttisesti irroitettava ryhmä, annetaan reagoida sellaisten yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava V,



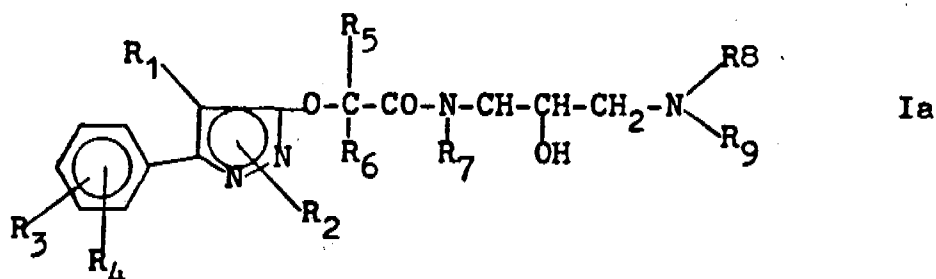
missä substituentteilla R₈ ja R₉ on edellä esitetty merkitys, tai c) yhdisteiden, joilla on yleinen kaava VI,



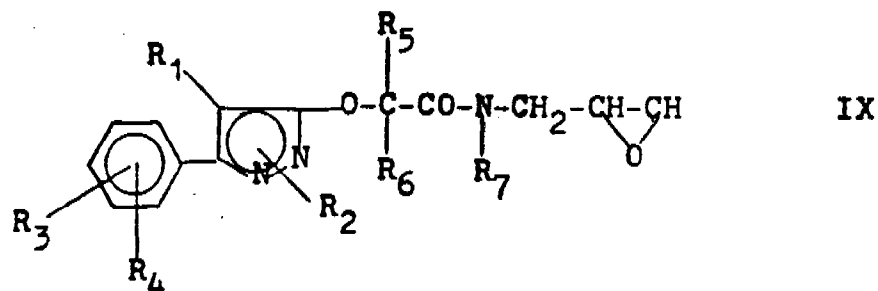
missä substituentteilla R₁, R₂, R₃, ja R₄ on edellä esitetty merkitys ja/tai vastaavien tautomeeristen 5-fenyylipyratsolin-3-oniyhdisteiden annetaan reagoida niiden yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on yleinen kaava VII,



missä substituentteilla R₅, R₆, R₇, Z, R₈ ja R₉ on edellä esitetty merkitys ja Hal tarkoittaa halogeenia, tai d) yleisen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



missä substituentteilla R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ja R₉ on edellä esitetty merkitys, yleisen kaavan IX mukaisten yhdisteiden



missä substituentteilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida yleisen kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa,

ja mahdollisesti niissä yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R_4 tarkoittaa metoksia, tämä metoksiryhmä pilkotaan hydroksiryhmäksi,

ja kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet muunnetaan mahdollisesti happoadditiosuoloikseen tai nämä happoadditiosuolat muunnetaan kaavan I mukaisiksi vapaiksi yhdisteiksi.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolijyhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että substituentteilla $R_3...R_9$ ja Z on patenttivaatimuksessa 1 esitetty merkitys, R_1 tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylia ja R_2 tarkoittaa vetyä tai metyyliä.

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolijyhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että substituentteilla $R_1...R_4$, $R_7...R_9$ ja Z on patenttivaatimuksessa 1 esitetty merkitys ja substituentteissa R_5 ja R_6 on yhteensä 3 hiiliatomia.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolijyhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin metyyliä tai R_5 tarkoittaa 1...3 hiiliatomia sisältävää alkyylia ja R_6 tarkoittaa vetyä.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolijyhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että substituentteilla $R_1...R_9$ ja Z on patenttivaatimuksessa 1 esitetty merkitys, R_1 tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylia ja R_2 tarkoittaa vetyä tai metyyliä.

n e t t u siitä, että substituentteilla

R₁...R₇ ja Z on patenttivaatimuksessa 1 esitetty merkitys ja R₈ tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältää alkyylä, ja R₉ tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylä, tai

R₈ ja R₉ muodostavat yhdessä sen typpiätomia, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa pyrrolidiini-, piperidiini- tai morfoliini- nirenkaan, tai

R₈ tarkoittaa vetyä tai metyyliä ja

R₉ muodostaa yhdessä mainitun typpiätomia sekä sen vieressä olevan, Z-alkyleeniketjun C-atomia kanssa pyrrolidiini- nirenkaan.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolihdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

R₁ tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylä,

R₂ tarkoittaa vetyä tai metyyliä,

R₃ tarkoittaa vetyä, halogeenia, metoksia tai metyyliä,

R₄ tarkoittaa vetyä, halogeenia, metoksia tai metyyliä,

R₅ ja R₆ tarkoittavat kumpikin metyyliä,

R₇ tarkoittaa vetyä,

Z esittää 2...4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua tai 2-hydroksipropyleeniketjua, ja

R₈ tarkoittaa vetyä tai 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylä, ja

R₉ tarkoittaa 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyylä, tai

R₈ ja R₉ muodostavat yhdessä sen typpiätomia, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa pyrrolidiini- tai piperidiini- nirenkaan.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 6 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolihdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R₁ tarkoittaa vetyä tai metyyliä.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 6 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolihdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että Z esittää 3 tai 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua tai 2-hydroksipropyleeniketjua.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 6 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolihdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää ja Z esittää etyleeniketjua.

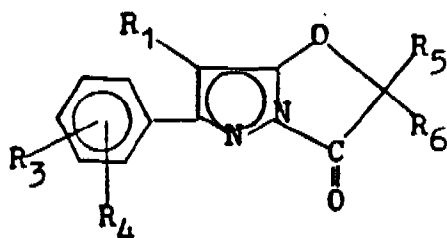
10. Menetelmä patenttivaatimuksen 6 mukaisten 3-aminokarbonyylimetoksi-5-fenyyli-pyratsolihdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_8 ja R_9 tarkoittavat kumpikin 1...2 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai R_8 ja R_9 muodostavat yhdessä sen typpiatomin, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(2-(3-dietyyliaminopropyyliamino-karbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia tai sen happoadditiosuoloja.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(2-(3-dietyyliamino-2-hydroksipropyyliamino-karbonyyli)-propyyli-2-oksi)-5-fenyyli-pyratsolia tai sen happoadditiosuoloja.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(1-(2-pyrrolidinoetyyliamino-karbonyyli)-propyyli-1-oksi)-5-(4-kloorifenyyli)-pyratsolia tai sen happoadditiosuoloja.

14. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava III,



III

missä

R_1 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

R_3 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia ja

R_4 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, tai mikäli R_3 on vety, niin R_4 voi tarkoittaa myös trifluorimetyyliä, nitro- tai hydroksiryhmää, tai

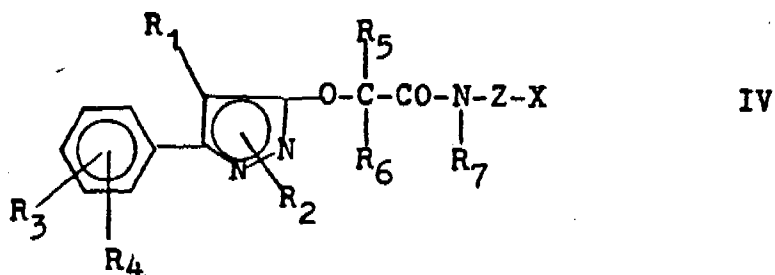
R_3 ja R_4 ovat sitoutuneet kahteen vierekkäiseen hiiliatomiin ja muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia sisältävän alkyleeni-dioksiryhmän

R_5 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä ja

R_6 tarkoittaa vetyä tai metyyliä, tai

R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä 3...5 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun.

15. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava IV,



missä

R_1 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

R_2 sijaitsee 1- tai 2-asemassa ja tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

R_3 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia ja

R_4 tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, tai mikäli R_3 on vety, niin R_4 voi tarkoittaa myös trifluorimetyyliä, nitro- tai hydroksiryhmää, tai

R_3 ja R_4 ovat sitoutuneet kahteen vierekkäiseen hiiliatomiin ja muodostavat yhdessä 1...2 hiiliatomia sisältävän alkyleeni-dioksiryhmän,

R_5 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä ja

R_6 tarkoittaa vetyä tai metyyliä tai

R_5 ja R_6 muodostavat yhdessä 3...5 hiiliatomia sisältävän alkyleeniketjun,

R_7 tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyliä,

Z tarkoittaa 2...5 hiiliatomia sisältävää alkyleeniketjua tai 2-hydroksipropyleeniketjua, ja

X tarkoittaa aminolyyttisesti irroitettavaa ryhmää.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB P 1567 448, C07 D 231/20 (Akademie der Wissenschaften der DDR)

NO _____

SE _____

US P 3 962 453, A61 K 31/415 (Schering)

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

EP # 7019, 007 D 231/20 (Kali-Chemie Pharma)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus