



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83320

C (45) Patentti myönnetty
Patent mottelat SS SS 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 471/04, 495/14
// (C 07D 471/04, 221:00, 237:00),
(C 07D 495/14, 221:00, 237:00, 333:00)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	864941
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.12.86
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	03.12.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	14.06.87
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
13.12.85 CH 5324/85 P	01.10.86 CH 3922/86 P

(71) Hakija - Sökande

1. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Fischer, Ulf, 2 Madlenweg, Frenkendorf, Switzerland, (CH)
2. Schneider, Fernand, 28 Marignanstrasse, Basel, Switzerland, (CH)
3. Widmer, Ulrich, 13 Alleweg, Rheinfelden, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

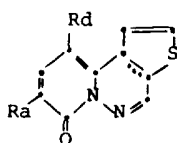
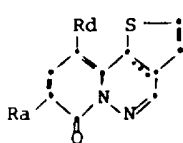
Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien bentso- ja
tienopyrido/1,2-b/pyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma benso- och
tienopyrido/1,2-b/pyridazinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

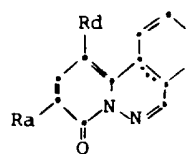
FI C 73683 (C 07D 487/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää pyridotienopyridatsiini- ja pyridoftalatsiini- johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava

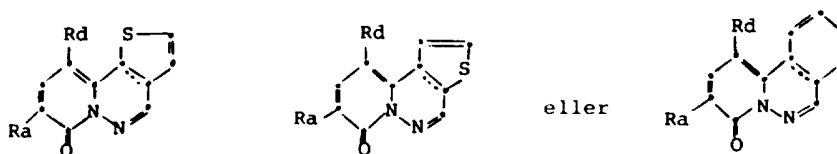


tai



joissa Ra merkitsee mahdollisesti substituoitua fenyyli-, pyridyyli- tai tienyyli-ryhmää, katkoviiva lisäsidosta ja Rd ryhmää, jolla on kaava $-(A^1)_m-(CO)_n-(Q^1A^2)_q-R^1$, jossa m, n ja q kukin merkitsee lukua 0 tai 1, A^1 alempialkyleeniä, A^2 alempialkyleeniä, suoraa sidosta tai ryhmää $-CO-$, Q^1 happiatomia tai mahdollisesti substituoitua aminoryhmää ja R^1 vetyä, hydroksia, syania, nitroa, halogeenia, alempialkoksia, alempialkyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, aryyliä, mahdollisesti substituoitua aminoryhmää tai hiiliatomin välityksellä sitoitunutta 5-jäsenistä, mahdollisesti yhdellä tai kahdella alempialkyyli-ryhmällä ja mahdollisesti (C_3-6) -sykloalkyyli-, hydroksi-, alempialkoksi-, alempialkanoyylioksi-, alempihydroksialkyyli-, alempialkoksialkyyli-, alempialkanoyylioksi-, alempialkoksikarbonyyli-, alempialkanoyyli-, karbamoyyli-, mono- tai di(alempialkyyli)karbamoyyli-, okso- tai alkyleenidioksiryhmällä substituoitua tyydytettyä, osittain tyydyttämätöntä tai aromaattista heterosyklistä ryhmää ja trisyklisen rakenteen bentso- tai vastaavasti tienoryhmä on mahdollisesti substituoitu. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää torjuttaessa tai ehkäistäessä lihasjännityksiä, jännittyneisyytiloja, unettomuutta, tuskatiloja ja/tai kouristuksia.

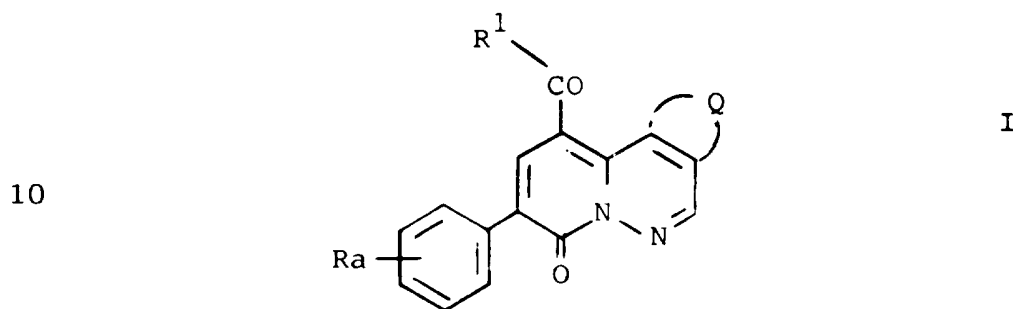
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av pyridotienopyridazin- och pyridotienoftalazinderivat med formeln



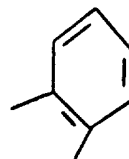
vari Ra betecknar en eventuellt substituerad fenyl-, pyridyl- eller tienyl-grupp, den streckade linjen betecknar en ytterligare bindning och Rd står för en grupp med formeln $-(A^1)_m-(CO)_n-(Q^1A^2)_q-R^1$, vari m, n och q var och en betecknar talet 0 eller 1, A^1 är lägre alkyl, A^2 är lägre alkyl, en direkt bindning eller gruppen $-CO-$, Q^1 är en syreatom eller en eventuellt substituerad aminogrupp, och R^1 är väte, hydroxi, cyan, nitro, halogen, lägre alkoxi, lägre alkyl, lägre alkoxikarbonyl, aryl, en eventuellt substituerad aminogrupp eller en via en kolatom bunden 5-komponentig, eventuellt med en eller två lägre alkylgrupper och eventuellt med en (C_{3-6}) -cykloalkyl-, hydroxi-, lägre alkoxi-, lägre alkanoyloxi-, lägre hydroxialkyl-, lägre alkoxi-alkyl-, lägre alkanoyloxi-alkyl-, lägre alkoxikarbonyl-, lägre alkanoyl-, karbamoyl-, mono- eller di(lägre alkyl)karbamoyl-, oxo- eller alkylendioxigrupp substituerad, mättad partiellt omättad eller aromatisk heterocyklisk grupp och benso- respektive tienogruppen i den tricykliska strukturen eventuellt är substituerad. De enligt uppfinningen framställda föreningarna har värdefulla farmakologiska egenskaper och de kan användas vid bekämpning eller förebyggande av muskelspänningar, spänningstillstånd, sömnlöshet, ångeststillstånd och/eller konvulsioner.

Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien bentso- ja tienopyrido[1,2-b]pyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



15 jossa ryhmä  Q on



20 jolloin ryhmä (c) on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai nitroryhmällä, Ra on vety tai halogeeni ja R¹ on hydroksi, alempi alkoksi tai ryhmä, jolla on kaava -NR³R⁴, jossa R³ ja R⁴ merkitsevät kumpikin erikseen vetyä, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksialkyyliä, tai R³ ja R⁴ yhdessä
25 typpiätoimin kanssa merkitsevät 1-atsetidinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksi- tai alemmalla alkoksiryhmällä, 1-pyrrolidinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu alemmalla alkoksi-, alemmalla hydroksialkyyli- tai alemmalla alkoksialkyyliä, tai 4-morfolinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella alemmalla alkyyliä, tai 4-morfolinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella alemmalla alkyyliä, tai 4-morfolinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella alemmalla alkyyliä,

ja kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

35 Näillä trisyklisillä pyridonijohdannaisilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan

käyttää sairauksien torjuntaan ja ehkäisyyn. Niillä on erityisesti lihaksia rentouttava, sedatiivis-hypnoottinen, tuskaa lievittävä ja/tai kouristuksen vastainen vaikutus ja siten niitä voidaan käyttää torjuttaessa tai ehkäis-

5 täessä lihasjännityksiä, jännittyneisyyystiloja, unettomuutta, tuskatiloja ja/tai kouristuksia.

Termi "alempi" kuvaa radikaaleja ja yhdisteitä, joissa on enintään seitsemän, ensisijaisesti enintään nel-

10 jä hiiliatomia. Termi "alkyyli" yksinään tai yhdistelmis-

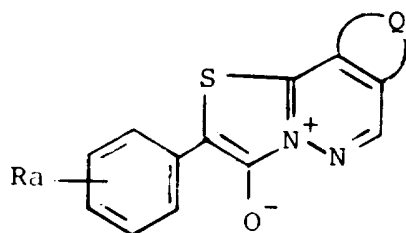
sä, kuten alkoksialkyyliä, merkitsee haarautumattomia tai haarautuneita, tyydyttyneitä hiilivetyradikaaleja, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä ja t-butyyliä. Termi "alkoksi" merkitsee happiatomin välityksellä sitoutuneita alkyyli-ryhmiä, kuten metoksia ja etoksia.

15 Termi "hydroksialkyyli" merkitsee hydroksisubstituentin omaavia alkyyli-ryhmiä, kuten 2-hydroksietyyliä. Termi "halogeeni" merkitsee fluoria, klooria, bromia ja jodia.

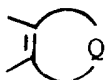
Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

20

a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alempi alkoksi, yhdiste, jolla on yleinen kaava

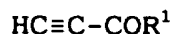


II

30 jossa Ra ja ryhmä  merkitsevät samaa kuin edellä,

35 saatetaan reagoimaan kohotetussa lämpötilassa yhdisteen

kanssa, jolla on yleinen kaava



III

5 jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, ja saatua sykloaddi-
tiotuotetta mahdollisesti käsitellään vahvan emäksen kans-
sa, tai

b) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alempi
alkoksi, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi,
10 jossa R^1 on hydroksi, tai

c) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksi,
tai sen reaktiivinen johdannainen muutetaan amiinin kans-
sa, jolla on yleinen kaava

15



X

jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, vastaavaksi
kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 on ryhmä $-\text{NR}^3\text{R}^4$,
tai

20

d) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on ryhmä
 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ja R^3 ja R^4 yhdessä typpiätomien kanssa merkitsevät
hydroksiryhmällä substituotua 1-atsetidinyyliä tai alem-
malla hydroksialkyyli-ryhmällä substituotua 1-pyrrolidi-
nyyliä, saatetaan reagoimaan emäksen läsnäollessa yhdis-
teen kanssa, jolla on yleinen kaava

25



XII

jossa R on alempi alkyyliryhmä ja X on halogeeni, vastaavaksi
30 alemmaksi alkyylieetteriksi,

ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen
yhdiste, jossa on emäksinen substituentti, farmaseuttises-
ti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Edellä esitetyissä menetelmissä käytettävissä läh-
35 töaineissa mahdollisesti esiintyvien reaktiokykyisten ami-

no-, karboksi- ja/tai hydroksyyli-ryhmien on oltava suoja-ryhmin suojattuja. Nämä tapaukset ovat ilman muuta ammattimiehen tuntemia, eikä myöskään kulloinkin sopivien suoja-ryhmien valinta tuota hänelle mitään vaikeuksia.

5 Menetelmässä reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa, jolla on korkeahko kiehumispiste, edullisesti yli 80°C. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni, jolloin reaktio toteutetaan edullisesti
10 liuottimen kiehumislämpötilassa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reagoidessa kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa korkeahkossa lämpötilassa, saadaan suoraan vastavaa kaavan I mukaista yhdistettä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on R¹ on alempi
15 alkoksiryhmä, voidaan hydrolysoida menetelmän b) mukaisesti, jolloin saadaan vastaavia vapaita karboksyylihappoja. Hydrolyysi voidaan suorittaa sinänsä tunnetuin menetelmin. Edullisesti se suoritetaan ensisijaisesti alkalimetalli-hydroksidilla, kuten natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla, alemmassa alkoholissa, kuten metanolissa ja
20 etanolissa, tai alemman alkoholin ja veden seoksessa. Sopiva reaktiolämpötila on huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välisellä alueella, edullisesti hydrolyysi suoritetaan ensisijaisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.
25

Antamalla kaavan I mukaisen karboksyylihapon, so. yhdisteen, jossa R¹ on hydroksi, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida kaavan X mukaisen amiinin kanssa menetelmän c) mukaisesti, voidaan valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R¹ on ryhmä -NR³R⁴. Jos lähtöaineena käytetään vapaata kaavan I mukaista karboksyylihappoa, amidointireaktio suoritetaan ensisijaisesti kondensatioaineen, kuten N-metyyli-2-klooripyridiiniumjodidin, läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aro-
30
35

maattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini ja tri-n-butyliamiini. Edullisia reaktiivisia karboksyylihapojohdannaisia, joiden voidaan antaa reagoida emäksen läsnäollessa suoraan vastaavan amiinin kanssa, ovat vastaavat karboksyylihappokloridit. Sopivia emäksiä ovat edellä mainitut tertiääriset amiinit. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni, ja eetterit, kuten dioksaani. Reaktio toteutetaan kummassakin tapauksessa edullisesti huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä olevassa lämpötilassa.

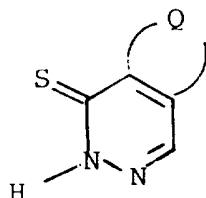
Menetelmän d) mukaisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa on vapaa hydroksiryhmä, voidaan saattaa reagoimaan kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa tai tämän kaltaisessa liuottimessa, ja emäksenä käytetään tarkoituksenmukaisesti vahvaa emästä, esim. alkalimetallihydridiä tai -hydroksidia, kuten natriumhydridiä, kaliumhydroksidia tai natriumhydroksidia. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti lämpötilan ollessa välissä 0°C - huoneenlämpötila.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on emäksinen substituentti, voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi. Tällaisia happoadditiosuoloja voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin ja jokaisen ammattimiehen hyvin tuntemin menetelmin. Tällöin tulevat kysymykseen sekä suolat epäorgaanisten että suolat orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit, sitraatit, asetaatit, maleaatit, sukkinaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit ja näiden kaltaiset suolat.

Lähtöaineina käytettävät kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa ryhmä  on ryhmä (a) tai (b), ovat uusia

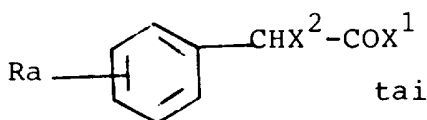
yhdisteitä ja niitä voidaan valmistaa seuraavassa selostettavalla tavalla.

Uusia kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että yhdiste, jolla on yleinen
5 kaava

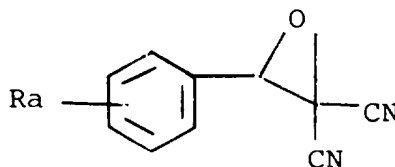


XXI

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen
kaava



XXII



XXIII

joissa X^1 ja X^2 merkitsevät kumpikin halogeenia.

Kaavan XXI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XXII
20 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X^1 merkitsee edullisesti klooria ja X^2 edullisesti bromia, tapahtuu edullisesti huoneenlämpötilassa halogenoidussa hiilivedyssä, kuten kloroformissa, minkä jälkeen suoritetaan käsittely emäksisellä amiinilla, kuten trietyyliamiinilla. Kaavan XXI mukaisen
25 yhdisteen reaktio kaavan XXIII mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu edullisesti inertissä liuottimessa, kuten asetonissa, N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa ja näiden kaltaisessa liuottimessa, huoneenlämpötilassa.

Muut lähtöaineina käytettävät yhdisteet kuuluvat
30 ennestään tunnettuihin yhdisteryhmiin.

Kuten edellä mainittiin, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.
Niillä on erityisesti selvästi lihaksia rentouttavia, sedatiivis-hypnoottisia, kouristuksen vastaisia ja/tai tuskaa lievittäviä ominaisuuksia ja niiden toksisuus on vä-
35

häinen. Nämä ominaisuudet ovat osoitettavissa esimerkiksi seuraavassa selostetun ja sen kaltaisten ominaisuuksien toteamiseksi yleisesti hyväksytyn antipentetratsolikokeen avulla.

5 Tässä eläinkokeessa hiirille annetaan kokeiltavaa yhdistettä suun kautta ja 30 minuuttia myöhemmin vatsaontelon sisäisesti 120 mg/kg pentetratsolia, joka suojaamattomissa koe-eläimissä aiheuttaa 1-4 minuutin kuluttua injektoinnista kumarakouristusta ja etu- ja/tai takaraajojen
10 yhtämittaisia kouristusojenteluja. Tutkittavan aineen annosta kohden käytetään 10 koe-eläintä. Suojattujen koe-eläinten laskemisen jälkeen määritetään ED_{50} probit-menetelmällä. ED_{50} on annos, joka suojaa 50 % koe-eläimistä pentetratsolilla aiheutetuilta kouristusmaisilta kohtaauksilta. Seuraavassa taulukossa ovat yhdistettyihä tulokset,
15 jotka on saatu kaavan I mukaisten yhdisteiden tyypillisillä edustajilla edellä kuvatussa kokeessa. Taulukko sisältää lisäksi tietoja eräiden näiden yhdisteiden akuuttisesta toksisuudesta mg/kg kerran hiirille suun kautta annettuna.
20

Taulukko

Yhdiste	ED ₅₀ , mg/kg suun	DL ₅₀ , mg/kg suun
	kautta annettuna	kautta annettuna
25 A	1,1	1500
F	0,79	5000
G	0,08	5000
H	0,66	>4000
30 M	0,83	5000

A = 3-metoksi-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]atsetidiini

F = 1-[(10-kloori-4-okso-2-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksiatsetidiini
35

G = N,N-dimetyyli-10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido-
[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi

H = N,N-dietyyli-10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido-
[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi

5 M = 3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-a]tieno-
[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]atsetidiini

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää
10 lääkeaineina, esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta, esim. tablettien, lakkatablettien, lääkerakeiden, kova- ja pehmeägelatiinikapselien, liuosten, emulsioiden tai suspensioiden muodossa. Anto voi kuitenkin tapahtua myös peräaukon kautta peräpuikkojen muodossa, tai parenteraalisesti,
15 esim. injektoliuosten muodossa.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi keksinnön mukaisia tuotteita voidaan yhdistellä farmaseuttisesti inerttien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantajien kanssa. Sellaisina kantajina voidaan käyttää tableteissa, lakkatableteissa, lääkerakeissa ja kovagelatiinikapseleissa esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä tai niiden johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja ja näiden kaltaisia aineita. Pehmeisiin gelatiinikapseleihin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi kasvisöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nestemäiset polyolit ja niiden kaltaiset aineet. Vaikutusaineen laadusta riippuen pehmeägelatiinikapseleissa ei kuitenkaan yleensä tarvita lainkaan kantajia. Liuosten ja siirappien valmistuksessa
20 kantajiksi soveltuvat esimerkiksi vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri, glukoosi ja näiden kaltaiset aineet. Injektoliuoksiin soveltuvat kantajiksi esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseroli, kasviöljyt ja näiden kaltaiset aineet. Peräpuikkoihin soveltuvat kantajiksi
25 esimerkiksi luonnosta saatavat ja kovetetut öljyt, vahat,
30
35

rasvat, puolinestemäiset tai nestemäiset polyolit ja näiden kaltaiset aineet.

Farmaseuttiset valmisteet voivat näiden ohella sisältää lisäksi säilöntäaineita, liukenemista välittäviä aineita, stabilointiaineita, kostutusaineita, emulgointiaineita, makeutusaineita, väriaineita, hajua ja makua parantavia aineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita, pinnoitusaineita tai antioksidantteja. Ne voivat sisältää lisäksi vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja tuotteita voidaan käyttää torjuttaessa tai ehkäistäessä sairauksia, erityisesti torjuttaessa kouristuksia ja tuskatiloja, samoin kuin lääkeaineiden valmistamiseen, joilla on lihaksia rentouttavia, sedatiivis-hypnoottisia, kouristusten vastaisia ja/tai tuskaa lievittäviä ominaisuuksia. Annostus voi tällöin vaihdella laajalla alueella rajoissa ja on luonnollisesti sovitettava kussakin yksityistapauksessa yksilöllisten vaatimusten mukaiseksi. Suun kautta annettaessa päivittäinen annos on alueella noin 1 mg - noin 100 mg.

Seuraavat esimerkit valaisevat lähemmin tätä keksintöä.

Esimerkki 1

Lähtöaineiden valmistus

I) 66,95 g tieno[2,3-d]pyridatsiini-7(6H)-tionia suspendoidaan argonin suojaamana 3200 ml:aan metyleenikloridia, minkä jälkeen siihen lisätään tipoittain 102,7 g α -bromifenyylietikkahappokloridia. Sekoitetaan noin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisätään tipoittain 121 ml trietyyliamiinia, jolloin seos samalla jäähdytetään 25 - 30 °C:seen. Sekoitetaan noin 40 minuuttia. Kun liuotin on haihdutettu pois vakuumissa, jäännös liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja 200 ml:aan eetteriä, minkä jälkeen sekoitetaan noin 30 minuuttia. Saostu-

neet kiteet erotetaan imusuodatuksella, pestään vedellä ja eetterillä ja kuivataan yli yön. Kuivattuja kiteitä sekoitetaan uudelleen 1000 ml:n kanssa vettä. Suodattamisen jälkeen punaviolettit kiteet pestään vedellä ja kuivataan vakuu-
5 vakuuissa. Saadaan 3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[3,2-b]-tieno[2,3-d]pyridatsin-4-iumhydroksidi (sisäinen suola), sp. 260 - 264 °C (hajoaminen).

Samalla tavalla saadaan:

10 II) 7-kloori-1(2H)-ftalatsiinitionista ja α -bromi-fenyylitietikkahappokloridista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 9-kloori-3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[2,3-a]ftalatsin-4-iumhydroksidi (sisäinen suola), sp. 296 - 298 °C (kloroformista).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus:

15 a) 13,5 g 3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[3,2-a]ftalatsiniumhydroksidia (sisäistä suolaa) ja 8,1 ml propioli-happometyyliesteriä kuumennetaan 200 ml:ssa tolueenia kos-teudelta suojattuna 24 tuntia palautusjäähdyttäen. Anne-taan jäähtyä ja sekoitetaan tunnin ajan jäähähteessä. Ki-
20 teet erotetaan imusuodattamalla, kuivataan ja kiteytetään lopuksi uudelleen tolueenista. Saadaan 4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappometyylieste-ri keltaisina kiteinä, sp. 174 - 175 °C.

Samalla tavalla saadaan:

25 b) 3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[3,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-4-iumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja propioli-happometyyliesteristä asetonitriilistä uudelleen-kiteyttämisen jälkeen 7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]-tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksyylihappometyyliesteriä
30 keltaisina kiteinä, sp. 198 - 199 °C, ja

c) 9-kloori-3-hydroksi-2-fenyylitiatsolo[2,3-a]-ftalatsin-4-iumhydroksidista (sisäisestä suolasta) ja pro-pioli-happometyyliesteristä asetonitriilistä uudelleenki-teyttämisen jälkeen 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido-
35 [2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappometyyliesteri kel-

taisinä kiteinä, sp. 234 - 236 °C.

Esimerkki 2

a) 11 g 4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappometyyliesteriä sekoitetaan 300 ml:aan etanolia, minkä jälkeen siihen lisätään liuos, jossa on 3,7 g kaliumhydroksidia 30 ml:ssa vettä, ja kuumentaan palautusjäähdyttämällä, kunnes reaktio on päättynyt. Sitten reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kaadetaan 2200 ml:aan vettä. pH säädetään arvoon 7 lisäämällä 1-norm. suolahapon vesiliuosta ja epäpuhtaudet poistetaan uuttamalla kaksi kertaa 300 ml:n erillä metyleenikloridia. Vesifaasi säädetään 2-norm. suolahapon vesiliuoksella happameksi pH-arvoon 1, ja muodostuneet kiteet erotetaan imusuodattamalla. Usean vesipesun ja vakuuimissa kuivaamisen jälkeen saadaan 4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappo keltaisinä kiteinä, sp. 236 - 237 °C (hajoaminen).

Samalla tavalla saadaan:

b) 7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]ftalatsiini-1-karboksyylihappometyyliesteristä dimetyyli-formamidista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksyylihappoa keltaisinä kiteinä, sp. 262 - 264 °C (hajoaminen), ja

c) 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappometyyliesteristäasetonitriili/-dimetyyli-formamidi-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappo keltaisinä kiteinä, sp. 242 °C (hajoten).

Esimerkki 3

a) 3,68 g 4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylihappoa suspendoidaan kosteudelta suoja-ten 80 ml:aan tolueenia, minkä jälkeen siihen lisätään 5,1 ml tionyylikloridia ja 0,2 ml N,N-dimetyyli-formamidia ja

sekoitetaan noin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa; jäännös liuotetaan 50 ml:aan tolueenia, minkä jälkeen haihdutetaan uudelleen kuiviin vakuuissa. Siten saatu puhdas karboksyylihappokloridi liuotetaan 90 ml:aan dioksaania, minkä jälkeen siihen lisätään peräkkäin 6,52 ml trietyyliamiinia ja 1,4 g 3-hydroksiatsetidiini-hydrokloridia. Sekoitetaan huoneenlämpötilassa kunnes reaktio on päättynyt. Sen jälkeen kun liuotin on poistettu vakuuissa, jäännökseen lisätään seos, jossa on 200 ml vettä ja 100 ml kyllästettyä keittosuolan vesiliuosta, minkä jälkeen jäähdytetään noin 2 °C:seen ja sekoitetaan 30 minuuttia. Kiteet erotetaan imusuodattamalla ja pestään kaksi kertaa 15 ml:lla vettä. Siten saadut kiteet kuivataan vakuuissa 70 °C:ssa. Vesifaasia uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla; yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kerran 50 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Kiteet yhdistetään edellä saadun tuotteen kanssa ja sekoitetaan 30 minuuttia 150 ml:ssa eetteriä. Eetteri poistetaan suodattamalla ja keltaiset kiteet kuivataan. Saadaan 3-hydroksi-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]atsetidiini, sp. 260 - 264 °C (hajoaminen).

Samalla tavalla saadaan 4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyyliahaposta ja

b) dietyyliamiinista N,N-dietyyli-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi, sp. 167 °C (etyyliasetaatista);

c) morfoliinista 4-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]morfoliini, sp. 246 - 248 °C (asetonitriilistä).

Esimerkki 4

Esimerkin 3a) mukaisesti saadaan 7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksyyliahaposta ja

- a) dietyyliamiinista N,N-dietyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 207 - 209 °C (asetonitriili);
- 5 b) 3-metoksiatsetidiinista 3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]atsetidiinia, sp. 209 - 210 248C (etanoli);
- c) cis-2,6-dimetyylimorfoliinista cis-2,6-dimetyyli-4-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]morfoliini, sp. 250 - 252 °C (etanoli);
- 10 d) (R)-propinolista (R)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli, sp. 252 - 254 °C (asetonitriili);
- e) (S)-propinolista (S)-1-[7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli, sp. 250 - 253 °C (asetonitriili);
- 15 f) (R)-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinista (R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 195 - 201 °C (etanoli);
- 20 g) (S)-2-(metoksimetyyli)-pyrrolidiinista (S)-2-(metoksimetyyli)-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 194 - 197 °C (etanoli);
- 25 h) ras-3-metoksi-pyrrolidiinista ras-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 231 - 232 °C (etanoli);
- i) 2-metoksietyyliamiinista N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 206 - 208 °C (etanoli);
- 30 j) morfoliinista 4-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]morfoliini, sp. 246 - 247 °C (etanoli);
- k) N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)amiinista N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-
- 35

d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 134 - 136 °C (etanoli);

l) 3-metoksiopropyyliamiinista N-(3-metoksiopropyyli)-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 226 - 228 °C (etanoli);

m) metyyliamiinista N-metyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 304 - 308 °C (hajoaminen; dimetyyliformamidi);

n) N,N-dimetyyliamiinista N,N-dimetyyli-7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksiamidi, sp. 215 - 217 °C (etanoli).

Esimerkki 5

Esimerkin 3a) mukaisesti saadaan 10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksyylilihaposta ja

a) dietyyliamiinista N,N-dietyyli-10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi, sp. 212 - 215 °C (asetonitriili);

b) morfoliinista 4-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]morfoliini, sp. 254 - 257 °C (dimetyyliformamidi);

c) ras-3-metoksi pyrrolidiinista ras-3-metoksi-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 203 - 205 °C (asetonitriili);

d) (R)-prolinolista (R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiniimetanoli, sp. 261 - 264 °C (asetonitriili);

e) (R)-2-(metoksimetyyli)pyrrolidiinista (R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 160 - 163 °C (eetteri/asetoni/n-heksaani);

f) (S)-(2-metoksimetyyli)pyrrolidiinista (S)-2-(metoksimetyyli)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 107 - 110 °C (eetteri/asetoni);

g) N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)amiinista N-etyyli-N-(2-metoksietyyli)-10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido-[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi, sp. 167 °C (etikka-esteri);

5 h) 3-metoksiatsetidiinista 1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksiatsetidiini, sp. 238 - 240 °C (asetonitriili);

i) dimetyyliamiinista N,N-dimetyyli-10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksiamidi, sp.
10 244 - 246 °C (etanoli).

Esimerkki 6

2,58 grammasta 7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]-tieno[1,2-b[tieno[2,3-d]pyridatsiini-10-karboksyylihappoa
esimerkin 3a) mukaisesti valmistettua happokloridia kuu-
15 mennetaan 0,8 g:n kanssa syklopropanikarboksiamidioksi-
mia 50 ml:ssa etikkahappoa palautusjäähdyttäen, kunnes
reaktio on tapahtunut täydellisesti. Liuotin poistetaan
vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä.
Etikkahappoetyyliesteristä uudelleen kiteyttämisen jälkeen
20 saadaan 10-(3-syklopropyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-7-
okso-8-fenyyli-7H-pyrido-[1,2-a]tieno[2,3-d]pyridatsiini
keltaisina kiteinä, sp. 201 - 202 °C ja 7-okso-8-fenyyli-
7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsiini keltaisina ki-
teinä, sp. 242 - 244°C (asetonitriili).

Esimerkki 7

3,15 g 3-hydroksi-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido-
[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]atsetidiinia suspen-
doidaan argonin suojaamana 30 ml:aan N,N-dimetyyliform-
amidia, minkä jälkeen seos jäähdytetään jäähauteessa
30 1-3 °C:seen ja siihen lisätään 0,81 ml metyylijodidia ja
0,81 g jauhattua kaliumhydroksidia (pitoisuus noin 89 %).
Sekoitetaan 20 minuuttia jäähauteessa, lisätään vielä ker-
ran samat määrät metyylijodidia ja kaliumhydroksidia ja
sekoitetaan vielä 20 minuuttia. Reaktioseos kaadetaan 150
35 ml:aan jäävettä ja pH säädetään arvoon 5 2-norm. suolaha-

pon vesiliuoksella. Uutetaan ravistellen useita kertoja metyleenikloridin kanssa, minkä jälkeen orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä metyleenikloridi/metanoliseoksella (9:1). Siten saatu raakatuote kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 3-metoksi-1-[(4-okso-3-fenyyli)-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]atsetidiini keltaisina kiteinä, sp. 136 - 138 °C.

Esimerkki 8

10 Analogisesti esimerkki 3a) kanssa valmistettiin seuraavat yhdisteet:

(R)-2-(metoksimetyyli)-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsinyyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 187 - 189 °C (etyyliasetatti);

15 N,N-dimetyyli-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]-ftalatsiini-1-karboksiamidi, sp. 239 - 240 °C (etanoli);

(R)-3-metoksi-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 208 - 209 °C (etanoli);

20 (S)-3-metoksi-1-[(4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 205 - 206 °C (asetonitriili);

(S)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[2,1-a]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 210 - 211 °C (etanoli);

25 (R)-3-metoksi-1-[(7-okso-8-fenyyli-7H-pyrido[1,2-b]tieno[2,3-d]pyridatsin-10-yyli)karbonyyli]pyrrolidiini, sp. 210 - 212 °C;

(S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]-2-pyrrolidiinimetanoli, sp. 245 - 255 °C (asetonitriili);

(R)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksipyrrolidiini, sp. 204 - 206 °C (asetonitriili);

35 (S)-1-[(10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalat-

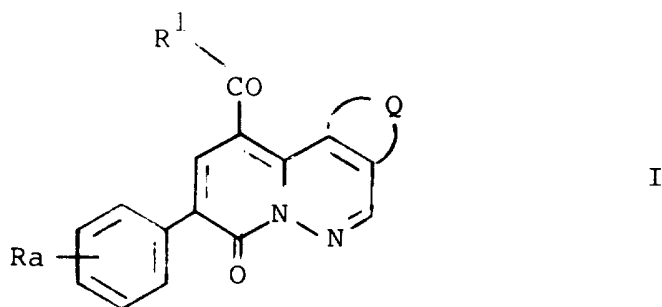
sin-1-yyli)karbonyyli]-3-metoksi-pyrrolidiini, sp. 204 - 206 °C (asetonitriili);

Esimerkki 9

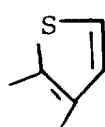
- 5 Analogisesti esimerkin 1a) kanssa valmistettiin seuraavat yhdisteet:
- metyyli-10-kloori-3-(o-kloorifenyyli)-4-okso-4H-pyrido-[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksylaatti, sp. 220 - 222 °C (asetonitriili);
- 10 metyyli-10-kloori-3-(m-kloorifenyyli)-4-okso-4H-pyrido-[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksylaatti, sp. 234 - 235 °C (dimetyyli-formamidi/metanoli);
- metyyli-10-kloori-3-(p-kloorifenyyli)-4-okso-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksylaatti, sp. 233 - 237 °C (isopropanoli/dimetyyli-formamidi) ja
- 15 metyyli-10-nitro-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-karboksylaatti, sp. 227 - 230 °C (dimetyyli-formamidi/metanoli).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien bentso-
ja tienopyrido[1,2-b]pyridatsiinijohdannaisten valmistami-
seksi, joilla on yleinen kaava



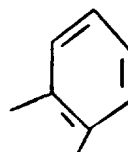
jossa ryhmä  Q on



(a)



(b)



(c)

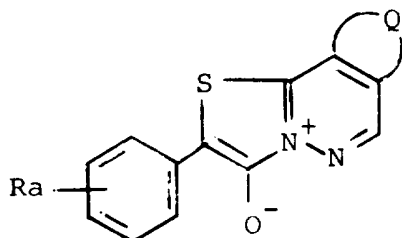
jolloin ryhmä (c) on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai nitroryhmillä, Ra on vety tai halogeeni ja R¹ on hydroksi, alempi alkoksi tai ryhmä, jolla on kaava -NR³R⁴, jossa R³ ja R⁴ merkitsevät kumpikin erikseen vetyä, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksialkyyliä, tai R³ ja R⁴ yhdessä typpiätoimin kanssa merkitsevät 1-atsetidinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksi- tai alemmalla alkoksiryhmällä, 1-pyrrolidinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu alemmalla alkoksi-, alemmalla hydroksialkyyli- tai alemmalla alkoksialkyyli- tai 4-morfolinyyliryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu enintään kahdella alemmalla alkyyli- tai alkoksialkyyli-ryhmällä,

ja kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

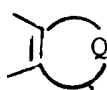
jossa R^1 on alempi alkoksi, yhdiste, jolla on yleinen kaava

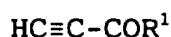
5



II

10

jossa Ra ja ryhmä  merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kohotetussa lämpötilassa yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



III

15

jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, ja saatua sykloadditiotuetta mahdollisesti käsitellään vahvan emäksen kanssa, tai

20

b) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alempi alkoksi, hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 on hydroksi, tai

c) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksi, tai sen reaktiivinen johdannainen muutetaan amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava

25



X

30

jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 on ryhmä $-NR^3R^4$, tai

35

d) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on ryhmä $-NR^3R^4$ ja R^3 ja R^4 yhdessä typpiätomien kanssa merkitsevät hydroksiryhmällä substituoitua 1-atsetidinyyliä tai alemmalla hydroksialkyyli-ryhmällä substituoitua 1-pyrrolidinyyliä, saatetaan reagoimaan emäksen läsnäollessa yhdis-

teen kanssa, jolla on yleinen kaava

R-X

XII

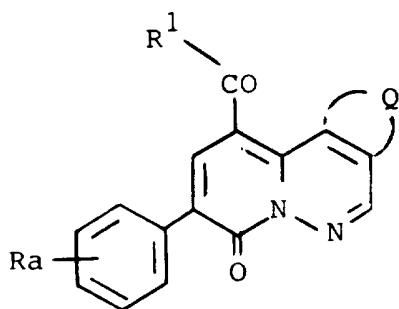
5 jossa R on alempi alkyyli ja X on halogeeni, vastaavaksi
alemmaksi alkyylieetteriksi,

ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen
yhdiste, jossa on emäksinen substituentti, farmaseuttises-
ti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

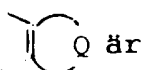
10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N,N-dimetyyli-
10-kloori-4-okso-3-fenyyli-4H-pyrido[2,1-a]ftalatsiini-1-
karboksiamidi.

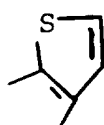
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt
verksamma benzo- och tienopyrido[1,2-b]pyridazinderivat
med den allmänna formeln



I

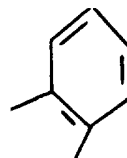
vari gruppen  är



(a)



(b)

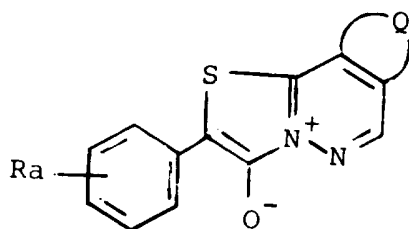


(c)

varvid gruppen c) eventuellt är substituerad med halogen
eller med en nitrogrupp, Ra är väte eller halogen, och R¹
är hydroxi, lägre alkoxi eller en grupp med formeln
-NR³R⁴, vari R³ och R⁴ var för sig betecknar väte, lägre
alkyl eller lägre alkoxialkyl, eller R³ och R⁴ tillsammans
med kväveatomen betecknar en 1-azetidinylgrupp som even-
tueellt är substituerad med en hydroxi- eller lägre alkoxi-
grupp, en 1-pyrrolidinylgrupp, som eventuellt är substi-
tuerad med en lägre alkoxi-, lägre hydroxialkyl- eller
lägre alkoxialkylgrupp, eller en 4-morfolinylgrupp, som
eventuellt är substituerad med högst två lägre alkyl-
grupper, och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter
av föreningar med formeln I,

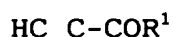
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av en förening med formeln I,
vari R¹ är lägre alkoxi, en förening med den allmänna for-
meln



II

vari Ra och gruppen  Q betecknar samma som ovan, omsätts vid en förhöjd temperatur med en förening med den allmänna formeln



III

vari R^1 betecknar samma som ovan, och den erhållna cykloaditionsprodukten eventuellt behandlas med en stark bas, eller

b) en förening med formeln I, vari R^1 är lägre alkoxi, hydrolyseras till en förening med formeln I, vari R^1 är hydroxi, eller

c) en förening med formeln I, vari R^1 är hydroxi, eller ett reaktivt derivat därav omvandlas med en amin med den allmänna formeln



X

vari R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, till en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 är gruppen $-\text{NR}^3\text{R}^4$, eller

d) en förening med formeln I, vari R^1 är gruppen $-\text{NR}^3\text{R}^4$ och R^3 och R^4 tillsammans med kväveatomen betecknar en med en hydroxigrupp substituerad 1-azetidinylgrupp eller med en lägre hydroxialkylgrupp substituerad 1-pyrrolidinyl omsätts i närvaro av en bas med en förening med

den allmänna formeln

R-X

XII

- 5 vari R är lägre alkyl och X är halogen, till en motsvarande lägre alkyleter,

och om så önskas, omvandlas en erhållen förening med formeln I, vilken innehåller en basisk substituent, till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

- 10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer N,N-dimetyl-
10-klor-4-oxo-3-fenyl-4H-pyrido[2,1-a]ftalazin-1-karbox-
amid.