

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802940 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802940

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.09.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.09.1980

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

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

19.09.1979 GB 7932531 11.07.1980 GB 8022701

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hassall, Cedric Herbert, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Moody, Christopher John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pyridatsiinijohdannaisia.

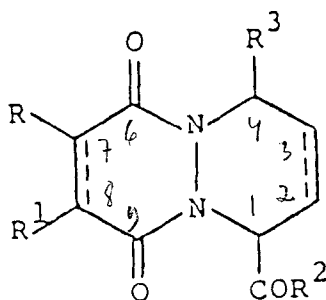
Pyridazinderivat.

F.Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft,
CH-4002 Basel, Sveitsi

Pyridatsiini johdannaisia - Pyridazinderivat

Tämä keksintö koskee pyridatsopyridatsiini johdannaisia. Tarkemmin sanottuna keksintö koskee pyridatsopyridatsiini johdannaisia, tällaisten yhdisteiden valmistusta ja tällaisia yhdisteitä sisältäviä lääkevalmisteita.

Keksinnön mukaiset pyridatsopyridatsiini johdannaiset ovat rakenteeltaan yleisen kaavan I mukaisia



I

jossa toinen ryhmistä R ja R^1 on vety tai alempi alkyyliryhmä ja toinen ryhmä on kaavan (i) mukainen ryhmä



jossa A on metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmä, jotka voivat olla substituoituja alemmalla alkyyliryhmällä, Y on merkaptoryhmä, alempi alkanoyylitioryhmä, aroyylitioryhmä tai aryyli (alempi alkyylitio) ryhmä ja n on luku 0 tai 1, R^2 on hydroksiryhmä, alempi alkoksiryhmä tai aminoryhmä, R^3 on vety, alempi alkyyliryhmä tai aryyli-ryhmä ja katkoviivat tarkoittavat valinnaisia sidoksia, ja yleisen kaavan I mukaisten karbonihappojen ja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen muodostamia suoloja.

Edellä olevassa selostuksessa yksin tai yhdistelmässä käytetty ilmaisu "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaraketjuisia, 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, tert.-butyyliä, pentyyliä tai heksyyliä. Ilmaisu "alempi alkoksiryhmä" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaraketjuisia 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä, kuten metoksia, etoksia, propoksia, isopropoksia tms. Alemman alkanoyylitioryhmän alempi alkanoyyliryhmä on johdettu suora- tai haaraketjuisesta rasvahaposta, joka sisältää mielellään korkeintaan 6 hiiliatomia, kuten etikkahaposta, propionihaposta, voihaposta, isovoihaposta, valeriaanahaposta, pivaliinihaposta tms. ja näin ollen sopivia alemmiksi alkanoyylitioryhmiksi ovat mm. asetyylitioryhmä, propionyyliitioryhmä tms. Aroyylitioryhmän sisältämä aroyyliryhmä on johdettu aromaattisesta karbonihaposta kuten bentsoehaposta tms. Yksin tai yhdistelmässä käytetty ilmaisu "aryyli" tarkoittaa fenyyli-ryhmää, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, trifluorimetyylillä tms. Ilmaisu "aryyli(alempi alkyylitio)ryhmä" tarkoittaa esim. bentsyyliitioryhmää. Ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Edullisessa toteutustavassa tämä keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on vety, R^1 on kaavan (i) mukainen ryhmä, R^2 on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja R^3 on vety ja yksinkertainen sidos on asemassa 7,8. Kaavan (i) mukainen

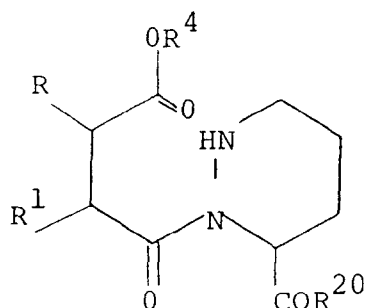
ryhmä on ^{parhaiten} mielellään merkaptometyyli- tai alempi alkanoyylitiometyyli-ryhmä kuten asetyylitiometyyli-ryhmä.

Erittäin edullisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat
 (raseeminen)-metyyli-8-(asetyyli)metyyli-oksahydro-6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karboksylaatti ja
 (raseeminen)-8-(merkaptometyyli)-oktahydro-6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karbonihappo.

Muita edullisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat
 (raseeminen)-tert.-butyyli-8-(asetyyli)metyyli-oktahydro-
 6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karboksylaatti,
 (raseeminen)-8-(asetyyli)metyyli-oktahydro-6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karbonihappo,
 (raseeminen)-metyyli-8-(asetyyli)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-
 6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karboksylaatti,
 (raseeminen)-8-(merkaptometyyli)-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-
 diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karbonihappo,
 (+)-metyyli-8-(asetyyli)metyyli-1,4,6,7,8-heksahydro-6,9-di-
 oksopyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karboksylaatti,
 (-)-metyyli-8-(asetyyli)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-
 diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karboksylaatti ja
 (-)-8-(merkaptometyyli)-1,4,6,7,8-heksahydro-6,9-diokso-
 pyridatso/ $\overline{1,2-a}$ pyridatsiini-1-karbonihappo.

Yleisen kaavan I mukaiset pyridatso-
 pyridatsiini-
 johdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa muodosta-
 mat suolat voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

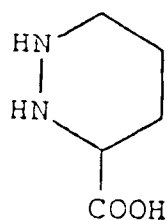
(a) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä ja R^3 on vety, ja jossa on yksinkertainen sidos asemissa 2,3 ja 7,8, syklisoidaan yleisen kaavan II mukainen yhdiste



II

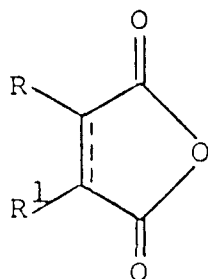
jossa R ja R^1 ovat edellä määritellyjä, R^4 on vety tai alempi alkyyliiryhmä ja R^{20} on alempi alkoksiryhmä, tai

(b) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä ja R^3 on vety, ja jossa on yksinkertainen siidos asemassa 2, 3, saatetaan kaavan III mukainen yhdiste



III

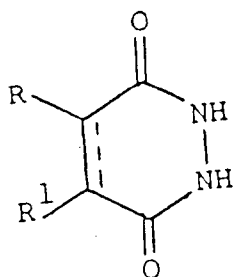
reagoimaan yleisen kaavan IV mukaisen anhydridin kanssa



IV

jossa R, R^1 ja katkoviiva ovat edellä määritellyjä, tai

(c) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa on kaksoissidos kohdassa 2,3, saatetaan yleisen kaavan V mukainen yhdiste



V

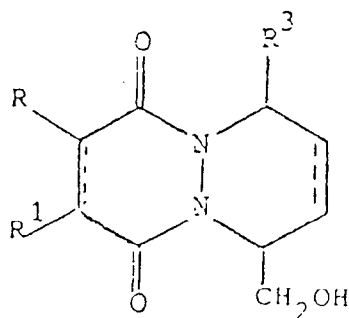
jossa R, R^1 ja katkoviiva ovat edellä määritellyjä, hapettavissa olosuhteissa reagoimaan yleisen kaavan VIa mukaisen yhdisteen kanssa



VIa

jossa R² ja R³ tarkoittavat masaa kuin edellä, tai

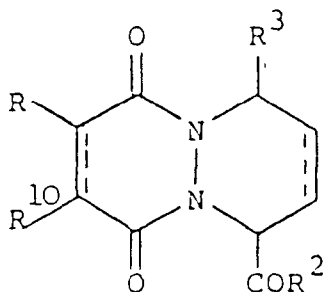
(d) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R² on hydroksiryhmä, ja jossa on kaksoissidos kohdassa 2,3, hape-
tetaan yleisen kaavan XVIII mukainen yhdiste



XVIII

jossa R, R¹, R³ ja jatkoviiva tarkoittavat samaa kuin edellä,
tai

(e) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmä Y kaavassa (i) on alempi alkanoyylitioryhmä, aroyylitioryhmä tai aryyli(alempi alkyyylitio)ryhmä, yleisen kaavan VII



VII

mukainen yhdiste, jossa R², R³ ja katkoviiva ovat edellä määritelt-
tyjä ja toinen ryhmistä R ja R¹⁰ on vety tai alempi alkyyyliryhmä
ja toinen kaavan (ii) mukainen ryhmä



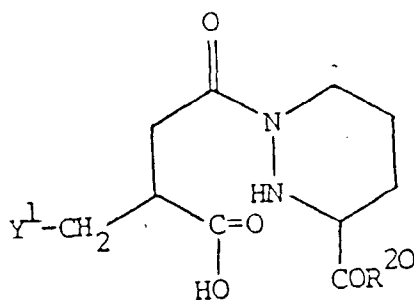
jossa A ja n ovat edellä määritellyjä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä, aroyyliryhmä tai aryyli (alempi alkyyliryhmä, tai

(f) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y on merkaptoryhmä, kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa Y on alempi alkanoyylitiorhyhmä, aroyylitiorhyhmä tai aryyli(alempi alkyylitio)ryhmä, lohkaistaan alempi alkanoyyli-, aroyyli- tai aryyli(alempi alkyyliryhmä, tai

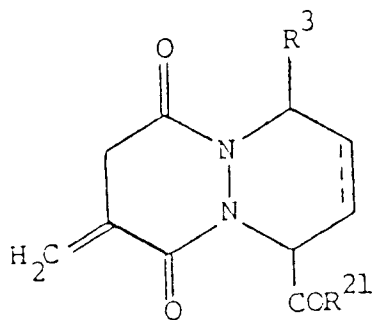
(g) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety ja R^1 on kaavan (i) mukainen ryhmä, jossa A on metyleeni-ryhmä, Y on alempi alkanoyylitiorhyhmä tai aroyylitiorhyhmä ja n luku 1, R^2 on alempi alkoksiryhmä ja R^3 on vety, ja jossa on yksinkertaiset sidokset asemissa 2,3 ja 7,8 syklisoidaan yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



IX

jossa R^{20} on edellä määritetty ja Y^1 on alempi alkanoyylitiorhyhmä tai aroyylitiorhyhmä, tai

(h) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety ja R^1 on kaavan (i) mukainen ryhmä, jossa A on metyleeni-ryhmä, Y on alempi alkanoyylitiorhyhmä tai aroyylitiorhyhmä ja n luku 1, ja R^2 on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä, ja jossa on yksinkertainen sidos asemassa 7,8, yleisen kaavan X mukainen yhdiste



X

jossa R^3 ja katkoviiva ovat edellä määritellyjä ja R^{21} on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä, tai

(i) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä tai aminoryhmä, esteröidään tai amidoidaan vastaava yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä, tai

(j) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä, vastaava yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä, käsitellään hapolla tai emäksellä, tai

(k) haluttaessa erotetaan saatu diastereoisomeeriseos rasemaateiksi ja/tai

(l) haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi ja/tai

(m) haluttaessa muodostetaan yleisen kaavan I mukaisesta karbonihaposta suola farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa.

Menetelmävaihtoehdon (a) mukaisessa yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen syklistoinnissa käytetty menetelmä riippuu ryhmän R^4 luonteesta. Jos R^4 on vety, on kyseessä syklistointi, jossa tapahtuu veden lohkeaminen. Tämä tapahtuu tunnetulla menetelmällä, kuten fosforipentakloridilla inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, alhaisessa lämpötilassa (esim. noin 0°C :ssa) ja sen jälkeen suoritetaan käsittely orgaanisella emäksellä, kuten pyridiinillä, suunnilleen huoneenlämpötilassa. Jos yleisen kaavan II mukaisessa yhdisteessä R^4 on alempi alkyyli-ryhmä, lohkeaa syklistoinnissa kaavan $R^4\text{-OH}$ mukainen alkoholi. Tämä syklistointi voidaan haluttaessa suorittaa ennestään tunnetulla menetelmällä esim. siten

että kaavan II mukaista yhdistettä kuumennetaan sopivassa orgaanisessa hapossa, kuten etikkahapossa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R^4 on vety, on edullista käyttää in situ eli eristämättä siitä väliaineesta, jossa ne on valmistettu.

Kaavan III mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan IV mukaisen anhydridin kanssa menetelmävaihtoehtoon (b) mukaisesti tapahtuu esim. kuumentamalla reagoivia aineita hapon läsnäollessa. Edullisessa toteutustavassa käytetään laimennettua suolahappoa ja toimitaan reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan VIa mukaisen yhdisteen kanssa menetelmävaihtoehtoon (c) mukaisesti tapahtuu hapettavissa olosuhteissa. Sopivia hapettimia ovat lyijytetra-asetaatti, tert.-butyylihypokloriitti tms. On edullista toimia inertissä orgaanisessa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esim. aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tms., halogenoidut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi, klooribentseeni tms., alemmat dialkyyliketonit kuten asetoni, metyylietyyliketoni tms, eetterit kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani tms. asetonitriili, etikkaesteri tms. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on -80°C :seen ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, mutta mielellään toimitaan suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Menetelmävaihtoehtoon (d) mukainen yleisen kaavan XVIII mukaisen yhdisteen hapetus voidaan suorittaa ennestään tunnetuilla menetelmillä, joilla hapetetaan alkoholit vastaaviksi karbonihapoiksi (esim. käyttämällä kromipitoista hapetinta).

Yleisen kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa menetelmävaihtoehtoon (e) mukaisesti on edullista suorittaa inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa. Käyttökelpoisia emäksiä ovat esim. alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- ja kaliumhydroksidi, alkalimetallihydridit, kuten natrium- ja kaliumhydridi, alkalimetallialkoksidit, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi tms. ja alkalimetallikarbonaatit, kuten natrium- ja kaliumkarbonaatti. Jos yleisen kaavan VIII mukaisissa yhdisteissä R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä, ovat alemmat dialkyyliketonit, kuten asetoni, ja dimetyyliformamidi, sopivia liuot-

timia, ja käytettäessä alkalimetallikarbonaattia emäksenä ovat edullisia liuottimia seokset, joissa on vettä ja kloorattua hiilivetyä, kuten metyleenikloridia, tai seos, jossa on vettä ja etikka-esteriä. Jos yleisen kaavan VIII mukaisessa yhdisteessä R^6 on aryyli (alempi alkyylili) ryhmä, ovat vesi, dimetyyliformamidi tms. sopivia liuottimia. On edullista käyttää yleisen kaavan VIII mukaista yhdistettä, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä, alkalimetallisuolana, esim. kaliumsuolana, ja suorittaa reaktio käyttämällä apuna katalyyttistä määrää alkalimetallijodidia, esim. kaliumjodidia. Yleisen kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktio yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on noin 10°C :een ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä. On edullista toimia reaktioseoksen kiehumispisteessä.

Menetelmävaihtoehdon (f) mukainen reaktio voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, joiden valinta riippuu lohkaistavan ryhmän luonteesta. Esimerkiksi alempi alkanoyyli- tai aroyyliryhmä voidaan lohkaista alkalimetallihydroksidin vesiliuoksella, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin vesiliuoksella, ammoniakin vesiliuoksella tai alemmalla alkoholilla, kuten metanolilla vastaa- van alkalimetallialkoksidin kuten natriummetoksidin läsnäollessa. On edullista käyttää ammoniakin vesiliusota. Aryyli(alempi alkyylili) ryhmä voidaan lohkaista esim. natriumilla nestemäisessä ammoniakissa.

Yleiseisen kaavan IX mukaisen yhdisteen syklistointi vettä lohkaisemalla menetelmävaihtoehdon (g) mukaisesti voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä esim. käsittelemällä fosforipentakloridilla inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on 0°C :een ja huoneenlämpötilan välillä. Yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet on edullista syklistoida in situ.

Menetelmävaihtoehdon (h) mukaisesti saatetaan yleisen kaavan X mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä. Tämä reaktio voidaan suorittaa siten, että näiden molempien yhdisteiden seoksen annetaan seisoa huoneenlämpötilassa.

Yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^2 on hydroksiryhmä, esteröinti tai amidointi menetelmävaihtoehdon (i) mukaisesti voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä. Esteröinti voidaan suorittaa esim. siten, että yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on

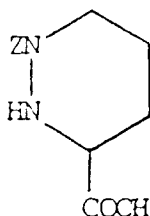
hydroksoksiryhmä, käsitellään alemmalla alkoholilla, kuten metanolilla, etanolilla tms. sopivan hapon, kuten mineraalihapon (esim. suolahappo) läsnäollessa, tai sopivalla diatsoalkaanilla, kuten diatsometaanilla. Toisaalta voidaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä, muuntaa vastaavaksi happokloridiksi esim. käsittelemällä kloorausreagenssilla, kuten tionyylikloridilla, fosforitrikloridilla tai fosforipentakloridilla ja muuntaa näin saatua yhdiste tunnetulla tavalla alemmaksi alkoholiksi. Tert.-butyyli-esteri voidaan valmistaa myös siten, että yleisen kaavan I mukainen karbonihappo saatetaan reagoimaan isobuteenin kanssa rikkihapon läsnäollessa. Vastaavat imidit voidaan valmistaa esim. siten, että edellä mainitut happokloridit käsitellään tavalliseen tapaan ammoniakilla.

Menetelmävaihtoehdon (j) mukaisesti muunnetaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä, yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on hydroksiryhmä. Tämä reaktio voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, esim. käsittelemällä alkalimetallihydroksidilla, kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla, mielellään lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä tai ryhmän R^2 ollessa tert.-butoksiryhmä käsitellään vedettömällä hapolla.

Yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä on asymmetriakeskus (asema 1) ja näin ollen ne voivat esiintyä optisina antipodeina tai rasemaatteina. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on useampia kuin yksi asymmetriakeskus, voivat esiintyä erilaisissa diastereoisomerisissa muodoissa. Tämä keksintö käsittää kaikki mahdolliset yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden stereoisomeerit ja kaikki mahdolliset diastereoisomeeriseokset ja rasemaatit sekä näiden diastereoisomeeriseosten ja rasemaattien erottamisen ennestään tunnetuilla menetelmillä.

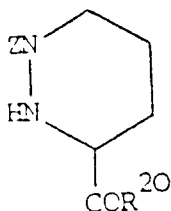
Menetelmävaihtoehdon (m) mukaisesti voidaan yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa suoloiksi. Näin ollen voidaan yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä muodostaa suoloja käsittelemällä alkalimetallihydroksideilla, kuten natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksideilla, maaalkalimetallihydroksideilla, kuten kalsiumhydroksidilla tai magnesiumhydroksidilla, orgaanisilla emäksillä, kuten disykloheksyyliamiinilla, emäksisillä aminohapoilla, kuten lysiinillä tai argiinilla.

Yleisen kaavan II mukaiset lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa siten, että kaavan XI mukainen 1-bentsyylioksikarbonyyli-heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihappo



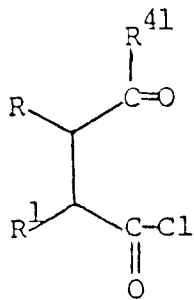
XI

jossa Z on vastaava bentsyylioksikarbonyyliryhmä, muunnetaan vastaavaksi yleisen kaavan XII mukaiseksi alemmaksi alkyyliesteriksi



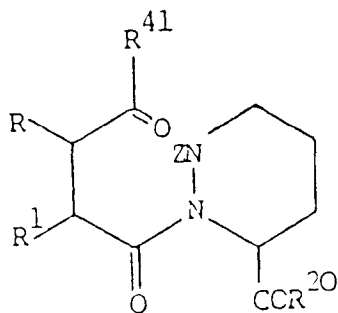
XII

jossa R²⁰ ja Z ovat edellä määritellyjä, ja tämä alempi alkyyliesteri saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIII mukaisen happokloridin kanssa



XIII

jossa R ja R¹ ovat edellä määritellyjä ja R⁴¹ on alempi alkoksi-ryhmä tai bentsyylioksiryhmä ja näin saadusta yleisen kaavan XIV mukaisesta yhdisteestä



XIV

jossa R , R^1 , R^{20} , R^{41} ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, poistetaan kirjaimella Z merkitty bentsyylioksikarbonyyliryhmä.

Yleisen kaavan XII mukaiset alemmat alkyyliesterit voidaan valmistaa tavallisilla ennestään tässä yhteydessä tunnetuilla esteröintimenetelmillä. Vastaavat metyyliesterit on edullista valmistaa diatsometaanin avulla.

Yleisen kaavan XII mukaisen alemman alkyyliesterin reaktio yleisen kaavan XIII mukaisen happokloridin kanssa voidaan suorittaa Schotten-Baumann-olosuhteissa. Näin ollen voidaan alempi alkyyliesteri, mielellään kaavan XII mukainen metyyliesteri, saattaa suunnilleen huoneenlämpötilassa reagoimaan yleisen kaavan XIII mukaisen happokloridin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. halogenoidussa hiilivedyssä (esim. metyleenikloridissa) laimen natriumhydroksidiliuoksen läsnäollessa.

Kirjaimella Z merkityn bentsyylioksikarbonyyliryhmän poistaminen kaavan XIV mukaisesta yhdisteestä tapahtuu tunnetuilla menetelmillä. On edullista käyttää bromivetyä jääetikassa ja toimia huoneenlämpötilassa. Jos kaavan XIV mukaisessa yhdisteessä R^{41} on bentsyylioksiryhmä, saadaan myös se lohkaistuksi näissä olosuhteissa. Yleisen kaavan XIII mukaiset karbonihappokloridit, ellei niitä ole edellä kuvattu, voidaan valmistaa myöhemmissä esimerkeissä kuvatulla tavalla tai niiden kanssa analogisesti.

Muut edellä mainitut yleisten kaavojen III, IV, IVa ja VIII mukaiset lähtöaineet sekä muut myöhemmin mainitut yleisen kaavan VIB mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa ennestään tunnetuilla menetelmillä.

Edellä mainitut kaavan V mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa esim. siten, että yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet käsitellään hydratsiinilla.

Yleisen kaavan XVIII mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan VIB mukaisen yhdisteen kanssa

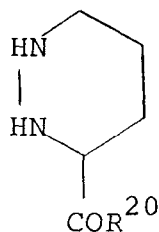


VIB

jossa R^3 on edellä määriteltä, ja toiminta tapahtuu itse asiassa analogisesti menetelmävaihtoehtoon (c) kanssa.

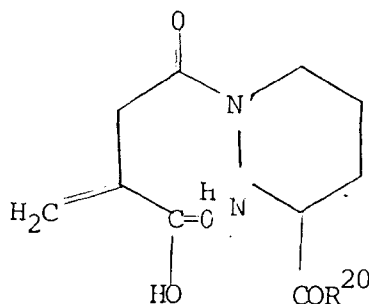
Yleisen kaavan VII mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa analogisesti menetelmävaihtoehtojen (a), (b) ja (c) kanssa käyttämällä lähtöaineina vastaavia kaavojen II, IV tai V mukaisia yhdisteitä. Jos näin saatu kaavan VII mukainen yhdiste sisältää 2,3-asemassa kaksoissidoksen, se voidaan haluttaessa ^{hydrata} vedyttaa katalyyttisesti. Sopivia katalyyttejä ovat esim. jalometallit, kuten palladium, platina, rutenium, rodium ja Raney-nikkeli, mahdollisesti sidottuina sopivaan kantaja-aineeseen (esim. palladium/hiili, rodium/alumiini). Katalyyttinen hydrays voidaan suorittaa sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä tms., alemmassa alkoholissa kuten metanolissa, etanolissa tms. tai eetterissä kuten dioksaanissa tms. On edullista toimia huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa.

Kaavan IX mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa siten, että kaavan XII mukaisesta yhdisteestä lohkaistaan bentsyylioksikarbonyyliryhmä ja näin saatu yleisen kaavan XV mukainen yhdiste



XV

jossa R^{20} on edellä määriteltä, saatetaan reagoimaan itakonihiappoanhydridin kanssa ja näin saatu yleisen kaavan XVI mukainen yhdiste



XVI

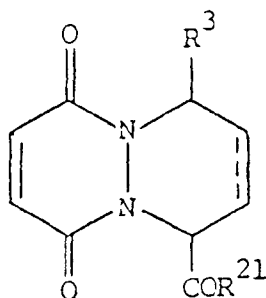
jossa R^{20} on edellä määriteltä, saatetaan reagoimaan edellä olevan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä.

Bentyylioksikarbonyyliryhmän lohkaiseminen kaavan XII mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa ennestään tunnetuilla menetelmillä, esim. käyttämällä vetyä katalyytin, kuten palladium/hiili, läsnäollessa.

Kaavan XV mukaisen yhdisteen reaktio itakonihippoanhydridin kanssa on edullista suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä (esim. dioksaani), suunnilleen huoneenlämpötilassa.

Kaavan XVI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä, voidaan suorittaa analogisesti menetelmävaihtoehtoon (h) kanssa.

Kaavan X mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste



XVII

jossa R^3 , R^{21} ja katkoviiva ovat edellä määriteltä, saatetaan reagoimaan triaryylifosfiinin kanssa ja näin saatu yhdiste käsitellään formaldehydillä.

Edellä kuvatussa reaktiossa on edullista käyttää trifenyylifosfiinia ja toimia ennestään tunnetulla tavalla esim. huoneenlämpötilassa sopivan hapon, kuten etikkahapon, läsnäollessa.

Reaktiotutoteen käsittely formaldehydillä on edullista suorittaa formaldehydin vesiliuoksessa, joka sisältää hieman metanolia. On edullista toimia huoneenlämpötilassa.

Kaavan XVII mukaiset yhdisteet ovat uusia. Kaavan XVII mukaiset yhdisteet, joissa on kaksoissidos asemassa 2,3, voidaan valmistaa siten, että 3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydropyridatsiini, joka on edullinen yhdiste, tai sen alkalimetallisuola, kuten kaliumsuola, saatetaan hapettavissa olosuhteissa reagoimaan kaavan VIa tai VIb mukaisen yhdisteen kanssa ja mahdollisesti 1-asemassa oleva hydroksimetyyliryhmä muunnetaan tunnetulla tavalla karboksiryhmäksi.

3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydropyridatsiinin tai sen alkalimetallisuolan reaktio k-avan VIa tai VIB mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa analogisesti menetelmävaihtoehtoon (c) kanssa. Tämän jälkeen tapahtuva mahdollinen hydroksimetyyliryhmän hapetus karboksiryhmäksi voi tapahtua analogisesti menetelmävaihtoehtoon (d) kanssa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, joissa on yksinkertainen sidos 2,3-asemassa, voidaan valmistaa siten, että liitetään katalyyttisesti vetyä kaavan XVII mukaiseen yhdisteeseen, jossa on kaksoissidos 2,3-asemassa ja tämä voi tapahtua analogisesti sen menettelyn kanssa, jossa vetyä liitettiin katalyyttisesti kaavan VII mukaiseen yhdisteeseen, jossa on kaksoissidos 2,3-asemassa.

Kaavan XVII mukainen yhdiste, jossa R^{21} on hydroksiryhmä ja R^3 on vetyatomi, voidaan valmistaa myös siten, että heksahydropyridatsiini-3-karbonihappo (kaavan III mukainen yhdiste) saatetaan reagoimaan maleiinihappoanhydridin kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa analogisesti menetelmävaihtoehtoon (b) kanssa.

Yleisen kaavan XVII mukaiset yhdisteet, joissa R^{21} on hydroksiryhmä, voidaan valmistaa analogisesti menetelmävaihtoehtoon (j) kanssa yleisen kaavan XVII mukaisista yhdisteistä, joissa R^{21} on alempi alkoksiryhmä.

Lisäksi voidaan yleisen kaavan XVII mukaiset yhdisteet, joissa R^{21} on hydroksiryhmä, esteröidä menetelmävaihtoehtoon (i) mukaisesti niin, että saadaan yleisen kaavan XV mukaisia yhdisteitä, joissa R^{21} on alempi alkoksiryhmä.

Yleisten kaavojen II, VII, IX, X, XVII ja XVIII mukaiset yhdisteet muodostavat osan tätä keksintöä. Yleisen kaavan XVII mukaiset lähtöaineet, joissa R^{21} on hydroksiryhmä, eivät ole vain hyödyllisiä lähtöaineita, vaan niillä on myös samanlaisia farmakologisia ominaisuuksia kuin keksinnön mukaisilla pyridatsopyridatsiineilla ja näin ollen niitä voidaan käyttää myös lääkeaineina itse asiassa samalla tavalla ja yhtä suurina annoksina kuin jäljempänä kvattu- ja pyridatsopyridatsiini johdannaisia.

Johdannaiset ovat hyödyllisiä antihypertensiivisinä aineina. Ne ehkäisevät angiotensiiniä muuntavan entsyymin (ACE) toimintaa, joka muuttaa angiotenssiini I:n angiotensiini II:ksi, ja ovat näin ollen hyödyllisiä angiotenssiinin aiheuttaman kohoneen lihasjännityksen vähentäjinä tai lievittäjinä.

Kyseessä olevien pyridatsopyridatsiinijohdannaisten, jotka ehkäisevät angiotenssiiniämuuntavan enstyymin (ACE) toimintaa in vitro-olosuhteissa, aktiivisuus voidaan määrittää seuraavan kokeen avulla.

Käytetty menetelmä perustuu Cushmanin ja Cheungin esittämään menetelmään (Biochem Pharmacol. 20, 1637-1648), jossa on otettu huomioon Hayakari et al:n esittämät muunnokset (Anal.Biochem. 84, 361-369). Substraattia (hippuryyli-histidyyli-leusiini, 2mM) eri väkevyyksinä käytetyn koeyhdisteen kanssa tai ilman sitä kaliumfosfaattipuskurissa (pH 8, 100 mM), joka sisältää natriumkloridia (300 mM), inkuboidaan 25 minuuttia 37°C:ssa (kokonaistilavuus 500 μ l) ACE:n kanssa. Reaktio katkaistaan lisäämällä 3 ml kaliumfosfaattipuskuria (pH 8, 200 mM) 0°C:ssa. Sitten lisätään 2,4,6-trikloori-s-triatsiinia (3 %) 1,5 ml:ssa dioksaania ja saatua seosta ravistellaan, kunnes kromofori on täysin kehittynyt. Sitten näytteet sentrifugoidaan, jotta kaikki mahdollinen sakka saadaan poistetuksi. Keltainen kromofori, josta on syntynyt 2,4,6-trikloori-s-triatsiinin ja vapaan hipuurihapon reagoidessa keskenään, mitataan spektrofotometrisesti aallonpituudella 382 nm. IC_{50} -arvo on se koeyhdisteen väkevyys, joka tarvitaan edellä kuvatuissa olosuhteissa pienentämään ACE:n aiheuttamaa hippuryyli-histidyyli-lousiinin hajoamista 50 %:lla.

(ras.)-8-(merkaptometyyli)-oktahydro-6,9-dioksopyridatso /1,2-a/ pyrisatsiini-1-karbonihapolle edellä selostetussa kokeessa saatu IC_{50} -arvo (M) on $6,25 \times 10^{-8}$.

Yleisen kaavan I mukaisia pyridatsopyridatsiinijohdannaista voidaan käyttää lääkaineina farmaseuttisten preparaattien muodossa, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttista kantaja-ainetta. Kantajapainein tulevat kysymykseen enteraaliseen antotapaan, kuten suun kautta tapahtuvaan, tai parenteraaliseen antotapaan soveltuvat kantaja-aineet kuten vesi, gelatiini, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasviölhyt, polyalkyleeniglykolit, vaseiini tms. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, kuten tabletteina, lääkerakeina, peräpuikkoina tai kapsелеina, tai nestemäisessä muodossa, kuten liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Farmaseuttisille preparaateille voidaan suorittaa tavallisia farmaseuttisia käsittelyjä, kuten ste-

rilointi, ja niihin voidaan sisällyttää lisäaineita kuten säilöntäaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita tai emulgointiaineita tai osmoottista painetta sääteleviä suoloja tai puskurointiaineita. Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita hoidollisesti hyödyllisiä aineita.

Tämän keksinnön mukaisia pyridatsopyridatsiinijohdannaisia voidaan antaa aikuisille vuorokausiannoksina, joiden suuruus on noin 0,1 - 100 mg, mielellään noin 1-50 mg ruumiinpainon kiloa kohti. Vuorokausiannos voidaan antaa yhtenä tai useampaan antokertaan jaettuna. On syytä tähdentää, että edellämainitut annosten suuruudet ovat vain suuntaa-antavia ja niitä voidaan potilaan tilan ja oireiden mukaan pienentää tai suurentaa ja lopullinen annoksen suuruuden määrittäminen jää lääkärin tehtäväksi.

Keksintöä valaistaan seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Esimerkit suositellaan otettavien valmistettavan loppukäsitteen mukaan.

(A) Suspensio, jossa on 18,0 g (0,068 mol) (ras.)-bentsyylioksikarbonyyli-heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihappoa 450 ml:ssa kuivaa dietyylieetteriä, käsitellään diatsometaanin (noin 0,1 mol) eetteriliuoksella. Saatua seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa, pestään 10 % natriumkarbonaattiliuoksella (3 x 100 ml) ja vedellä (100 ml), kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 18,15 g (96 %) (ras.)-1-bentsyylioksikarbonyyli-heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihapon metyyliesteriä ruskehtavana öljynä.

(B) Seosta, jossa on 56 g (0,5 mol) itakoni-haptoanhydridiä ja 54 g (0,5 mol) bensyylialkoholia, kuumennetaan 2 tuntia höyryhauhteella. Seos kiteytyy jäädytettäessä. Kun uudelleen kiteytetään tolueni-petrolieetteriseoksesta, saadaan 74,22 g (67 %) monobentsyyli-itakonaattia, jonka sulamispiste on 77-82°.

Seosta, jossa on 20 g (0,091 mol) monobentsyyli-itakonaattia ja 9,5 ml (0,13 mol) tioetikkahappoa, palautusjäädytetään 3 tuntia. Kun ylimääräinen tioetikkahappo haihdutetaan pois, saadaan 1-bentsyyli-3-asetyyli-tiometyyli-vetysukkinaattia.

Tästä haposta tehdään liuos kuivaan dietyylieetteriin, liuos jäädytetään jäähauteella ja käsitellään fosforipentakloridilla. Näin saadaan vastaava happokloridi.

(C) 15,99 g (0,0575 mol) (ras.)-1-bentsyylioksikarbonyyli-heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihapon metyyliesteriä (valmistettu kohdan (A) mukaisesti) liuotetaan 350 ml:aan metyleenikloridia. Huoneenlämpötilassa tähän liuokseen lisätään voimakkaasti sekoittamisen 15 minuutin kuluessa kahdesta erillisestä tiputussuppilosta liuos, jossa on kohdan (B) mukaisesti valmistettua happokloridia 130 ml:ssa metyleenikloridia, ja 137 ml 0,5 M natriumhydroksidiliuosta (0,068 mol). Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Kun orgaaninen faasi otetaan talteen, pestään 200 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 31,34 g ruskeata öljyä. Kun tämä öljy kromatografoisaan silikageelipylväässä käyttämällä eluenttina dietyylieetterin ja heksaanin seosta (4:1), saadaan raseemisen 1-bentsyyli-3-metyyli-2- $\bar{2}$ -(asetyyilitio)metyyli-3-(bentsyylioksikarbonyyli)-propionyyli-heksahydro-1,3-pyridatsiini-dikarboksylaatin molemmat diastereoisomeerit. Diastereoisomeerin A R_f -arvo on 0,6 ja diastereoisomeerin B R_f -arvo on 0,5. Kokonaissaanto on 20,21 g (63 %).

(D) 11,16 g (0,02 mol) diastereoisomeeriä A liuostetaan 25 ml:aan jääetikkaa. Tämä liuos käsitellään 75 ml:lla bromivedyn 45 % jääetikkaliuosta ja annetaan seisoa 1,25 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös sekoitetaan 125 ml:aan dimetyyliformamidia, jäädytetään 0°C:seen ja lisätään 4,47 g (0,021 mol) fosforipentakloridia. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia 0°C:ssa ja sen jälkeen 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisätään 23 ml pyridiiniä ja sitä sekoitetaan vielä 2 tuntia. Saatu liuos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 600 ml:aan etikkaesteriä ja saatu liuos pestään perättäisesti 110 ml:lla 2M suolahappoa, 200 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja 150 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Kun orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 7,36 g ruskeata öljyä. Kun suoritetaan pylväskromatografinen erotus silikageelillä käyttämällä eluenttina kloroformin ja etikkaesterin seosta (1:1), saadaan 1,15 g (18 g) raseemista metyyli-8-(asetyyilitio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia (diastereoisomeeri A), jonka sulamispiste on 84-86° (etikkaesteri/heksaani).

Analogisesti saadaan diastereoisomeeristä B(valmistettu kohdan (B) mukaisesti) 16 % saannolla raseeminen metyyli-8-(asetyyliitio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaatti (diastereoisomeeri B), jonka sulamispiste on 130-132° (etikkaesteri/heksaani).

Esimerkki 2

Liuosta, jossa on 0,84 g (2,67 mol)raseemista metyyli-8-(asetyyliitio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaattia [diastereoisomeeri A, esim. 1, kohta (D)) metanolin (5 ml) ja natriumhydroksidiliuoksen (10 ml, 1 M) seoksessa, sekoitetaan typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa 2 tuntia, sen jälkeen laimennetaan vedellä ja ravistellaan kloroformin kanssa. Vesifaasi tehdään happameksi väkevällä suolahapolla, kyllästetään natriumkloridilla ja ravistellaan kloroformin kanssa. Yhdistetyt kloroformikerrokset kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun väritön jäännös (0,74 g) uudelleenkiteytetään etikkaesteri-heksaaniseoksesta, saadaan 0,36 g (52 %) raseemista 8-(merkaptometyyli)oktahydro-6,9-diokso-pyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappoa (diastereoisomeeri A), jonka sulamispiste on 195-196°.

Esimerkki 3

(A) Liuosta, jossa on 3,2 g raseemista 1-bentsyylioksikarbonyyliheksahydro-pyridatsiini-2-karbonihapon tert.-butyyliesteriä 30 ml:ssa metanolia ^{hydrataan} vedytetään käyttämällä katalyyttinä 320 mg (5 %) palladium/hiiltä. Katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saatu epäpuhtas raseeminen heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihapon tert.-butyyliesteri sekoitetaan 30 ml:aan dioksaania, jäädytetään 0°C:seen ja käsitellään liuoksella, jossa on 1,12 g itakonihapoonhydridiä 10 ml:ssa dioksaania. Seosta sekoitetaan 4 tuntia huoneenlämpötilassa, liuotin poistetaan ja jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen välille. Vesifaasin pH säädetään suolahapolla arvoon 2 ja liuos ravistellaan kloroformin kanssa. Kloroformikerrokset kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun jäännös uudelleenkiteytetään etikkaesteristä, saadaan 1,73 g (57 %) raseemista 3-tert.butoksikarbonyyliheksahydro- α - metyleeni- γ -okso-1-pyridatsiinivoihappoa valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste on 153-154°.

(B) 5,5 g raseemista 3-tert.-butoksikarbonyyli-heksahydro- α -metyleeni- γ -okso-1-pyridatsiinivoihappoa sekoitetaan 3 vuorokautta 18 ml:ssa tioetikkahappoa huoneenlämpötilassa. Kun ylimääräinen tioetikkahappo on poistettu vakuumissa, sekoitetaan jäännös 220 ml:aan tetrahydrofuraania. Seos sekoitetaan 0°C:seen, lisätään 3,85 g fosforipentakloridia ja saatua seosta sekoitetaan puoli tuntia 0°C:ssa ja 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen poistetaan liuotin ja jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen välille. Kloroformifaasi pestään puoliksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä eluenttina kloroformin ja etikkaesterin seosta (3:1), saadaan 4,05 g (62 %) raseemista tert.-butyyli-8-(asetyyli^{karbo}litio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa öljymäisenä diastereoisomeerien seoksena. Kun kiteytetään etikkaesterin ja heksaanin seoksesta, saadaan diastereoisomeeri B valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 124-128°. Kun emäliuos haihdutetaan, saadaan öljy, joka sisältää pääasiassa diastereoisomeeriä A.

(C) (i) 2,47 g epäpuhdasta raseemista tert.-butyyli-8-(asetyyli^{karbo}litio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia (diastereoisomeeri A) sekoitetaan 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa 25 ml:ssa vastatislattua trifluorietikkahappoa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, jäännökseen lisätään tolueenia ja haihdutetaan uudelleen kuiviin. Kun uudelleenkiteytetään etikkaesterin ja petrolieetterin (60-80°) seoksesta, saadaan 1,57 g (75 %) raseemista 8-(asetyyli^{karbo}litio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso-/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa (diastereoisomeeri A) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 148-149°.

(C) (ii) Analogisesti edellisen kohdan kanssa saadaan 1,26 g:sta raseemista tert.-butyyli-8-(asetyyli^{karbo}litio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia (diastereoisomeeri B) 0,75 g (69 %) raseemista 8-(asetyyli^{karbo}litio)metyyli-oktadehydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa (diastereoisomeeri B) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 206-207°.

(D) (i) Liuosta, jossa on 0,08 raseemista 8-(asetyyylitio)metyyli-oktydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa (diastereoisomeeri A) veden (1 ml) ja väkevän ammoniakkivesiliuoksen (1 ml) seoksessa, sekoitetaan 1 tunti typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa. pH säädetään arvoon 1, liuos kyllästetään natriumkloridilla ja ravistellaan kloroformin kanssa. Kloroformikerrokset kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun jäännös kiteytetään etikkaesterin ja heksaanin seoksesta, saadaan 0,05 g (73 %) raseemista 8-(merkaptometyyli)-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa (diastereoisomeeri A) valkoisena kiinteänä aineena ap. 194-196°.

(D) (ii) Analogisesti edellisen kohdan kanssa saadaan raseemista 8-(asetyyylitio)metyyli-oktahydro-6,9-diokso-pyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihaposta (diastereoisomeeri B) raseeminen 8-(merkaptometyyli)-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappo (diastereoisomeeri B) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 162-166°.

Esimerkki 4

(A) Seosta, jossa on 163 g 3,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-pyridatsiinin kaliumsuolaa ja 122 g metyyli-penta-2,4-dienoaattia 2,7 litrassa asetonitriiliä, sekoitetaan typpi-atmosfäärissä -15°C:ssa. 35 minuutin kuluttua lisätään 130 ml tert.-butyylihypokloriittia. Saatua keltaista suspensiota sekoitetaan 2 tuntia -15°C:ssa ja sen jälkeen sen annetaan seisoa yön yli huoneenlämpötilassa. Ruskeaa suodatetaan pois ja pestään 200 ml:lla asetonitriiliä ja suodos ja pesuliuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös erotetaan metyleenikloridin ja veden välille. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös pestään heksaanilla ja uudelleenkiteytetään etikkaesteristä. Näin saadaan 84,1 g (35 %) raseemista metyyli-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 143-145°.

(B) 6 g raseemista metyyli-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1},2-\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia liuotetaan 70 ml:aan etikkahappoa. Liuokseen lisätään 7,8 g trifenyylifosfiiniä, sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 11 ml 40 % formaliiniliuosta ja saatua

seosta sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös sekoitetaan 70 ml:aan tioetikkahappoa ja annetaan seisoa 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa. Kun seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kromatografoidaan, saadaan 1,12 g (13 %) raseemista metyyli-8-(asetyyilitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-diokso-pyridatso/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 135-136⁰ (etikkaesteriheksaani).

Esimerkki 5

(A) Seosta, jossa on 76,7 g raseemista metyyli-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia ja 350 ml 2N suolahappoa, palautusjäähdytetään kiehumispisteessä 0,75 tuntia. Seos jäähdytetään 0⁰C:seen ja suodatetaan. Kun jäännös uudelleenkiteytetään vedestä, saadaan 55,15 g (71 %) raseemista 1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ pyridatsiini-1-karbonihapon monohydraattia valkoisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste on 185-187⁰ (hajoaa).

(B) Seosta, jossa on 6,24 g raseemista 1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2-a $\bar{7}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa, 8,64 g trifenyylifosfiiniä ja 150 ml etikkahappoa, kuumennetaan lyhyt aika. Sitten sekoitetaan 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä käsitellään 3,5 tuntia huoneenlämpötilassa 11 ml:lla 40 % formaliiniliuosta ja sen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin. Jäännös sekoitetaan 80 ml:aan tioetikkahappoa ja annetaan seisoa 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan kloroformin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen välille. Vesifaasi tehdään happamaksi laimealla suolahapolla ja ravistellaan kloroformin kanssa. Kloroformiuutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös suspendoidaan dioksaaniin ja suspensiota käsitellään eetteripitoisella diatsometaaniliuoksella kunnes jää pysyvä keltainen väri. Ylimääräinen diatsometaanini hajotetaan etikkahapolla. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös sekoitetaan etikkaesteriin ja pestään perättäisesti kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja puoliksi kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun jäljelle jäänyt öljy kromatografoidaan silikageelin avulla, saadaan 1,95 g (23 %) raseemista metyyli-8-(asetyyilitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-

6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa, sp. 132-133^o (etikkaesteri/heksaani).

(C) Analogisesti esimerkin 2 kanssa saadaan 0,94 grammasta raseemista metyyli-8-(asetyyylitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia etikka-esteritolueeniseoksesta kiteyttämällä 0,32 g (41 %) raseemista 8-(merkaptometyyli)-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa, sp. 155-162^o (hajoa).

Esimerkki 6

(A) (i) Seosta, jossa on 2 g raseemista metyyli-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karbonihappoa 50 ml:ssa metanolia, ~~vedytetään~~ ^{hydrolooi} 2 tuntia huoneenlämpötilassa normaallipaineessa käyttämällä katalyyttinä 200 mg Pd/C (10 %). Seos suodatetaan haihdutetaan kuiviin ja jäännös uudelleenkiteytetään etikka-esteristä. Näin saadaan 0,75 g (37 %) raseemista metyyli-1,2,3,4,6,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp. 121^o.

(A) (ii) Liuokseen, jossa on 1,20 g raseemista heksahydro-pyridatsiini-3-karbonihappoa veden (23 ml), väkevän suolahapon (3 ml) ja metanolin (1,5 ml) seoksessa, lisätään 0,90 g maleiinihappoanhydridiä ja saatua liuosta palautusjähdytetään kiehumispisteessä 12 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan 40 ml:aan kyllästettyä suolahapon metanoliliusota. Liuosta palautusjähdytetään 2,5 tuntia ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Kun saatu ruskea öljy kromatografoidaan silikageelillä, saadaan 0,63 g (30 %) raseemista metyyli-1,2,3,4,6,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia, josta kloroformin ja heksaanin seoksesta uudelleenkiteyttämällä saadaan tuotetta, jonka sp. on 121,5^o.

(B) Analogisesti esimerkin 4 (B) kanssa saadaan 0,224 grammasta raseemista metyyli-1,2,3,4,6,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia etikkaesterin ja heksaanin seoksesta uudelleenkiteyttämällä 0,04 g (13 %) raseemista metyyli-8-(asetyyylitio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso/ $\bar{1}$,2- $\underline{a}$ pyridatsiini-1-karboksylaattia (diastereoisomeeri B) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 128-132^o.

Esimerkki 7

(A) Suspensioon, jossa on 49,5 g raseemista 1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappoa 1 litrassa kiehuvaa etanolia, lisätään liuos, jossa on 26,6 g (+)-1-fenyylietyyliamiinia 200 ml:ssa etanolia, seoksen annetaan seisoa 0°C:ssa ja sen jälkeen suodatetaan muodostunut kiteinen kiinteä aine pois. Kun uudelleenkiteytetään etanolista (kunnes kiertoarvo on vakio), saadaan 26,5 g edellä mainitun karbonihapon (+)-1-fenyylietyyliammoniumsuolaa; $[\alpha]_D^{20} = +898^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa). Tämä suola liuotetaan 1 litraan 50-%:tista metanolia ja mukaan sekoitetaan sulfonihappoioninvaihdinta. Seos suodatetaan, pestään 50-%:sella metanolilla ja haihdutetaan kuiviin. Kun jäännös kiteytetään vedestä, saadaan 15,3 g (+)-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappohydraattia; $[\alpha]_D^{20} = +1043^\circ$ (c = 0,5 % vedessä).

Samalla tavalla saadaan (-)-1-fenyylietyyliamiinilla (-)-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappohydraatti; $[\alpha]_D^{20} = -1046^\circ$ (c = 0,5 % vedessä).

(B) Analogisesti esimerkin 5 (B) kanssa saadaan (+)-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihaposta (+)-metyyli-8-(asettyylitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaatti (sp. 114-115°C, $[\alpha]_D^{20} = +1486^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa)) ja (-)-1,4,6,9-tetrahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihaposta (-)-metyyli-8-(asettyylitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaatti, sp. 114-115°C, $[\alpha]_D^{20} = -1438^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).

(C) 1,18 grammasta (-)-metyyli-8-(asettyylitio)metyyli-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaattia saadaan analogisesti esimerkin 2 kanssa etikkaesterin ja tolueenin seoksesta uudelleenkiteyttämällä 0,46 g (48 %) (-)-8-(merkaptometyyli)-1,4,6,7,8,9-heksahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappoa, sp. 139-146°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{20} = -1779^\circ$ (c = 0,5 % metanolissa).

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan farmaseuttisia preparaatteja, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia pyridatsopyridatsiini johdannaisia.

Esimerkki A

Tunnetulla tavalla valmistetaan tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

Aineosa	mg/tabletti
pyridatsopyridatsiini-johdannainen	10,0
laktoosi	125,0
maissitärkkelys	75,0
talkki	4,0
magnesiumstearaatti	1,0
Yhteensä	<u>215,0</u>

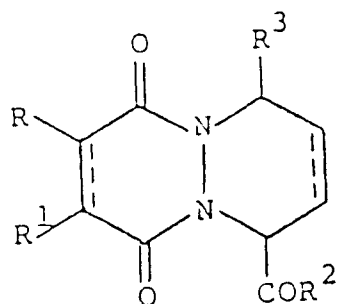
Esimerkki B

Tunnetulla tavalla valmistetaan kapseleita, joilla on seuraava koostumus:

Aineosa	mg/kapseli
pyridatsopyridatsiini-johdannainen	25,0
laktoosi	150,0
maissitärkkelys	20,0
talkki	<u>5,0</u>
Yhteensä	200,0

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa yleisen kaavan I mukaisia pyridatsopyridatsiini johdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa muodostamia suoloja



I

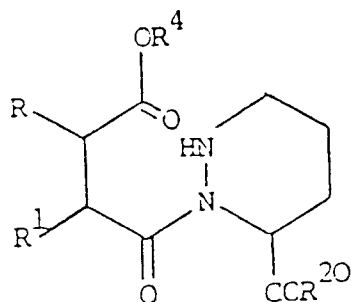
R = vety

jossa toinen ryhmistä R ja R¹ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja toinen on kaavan (i) mukainen ryhmä



jossa A on metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmä, jotka voivat olla substituoituja alemmalla alkyyliryhmällä, Y on merkaptoryhmä, alempi alkanoyylitioryhmä, aroyylitioryhmä tai aryyli (alempi alkyylitio)ryhmä ja n on luku 0 tai 1, R² on hydroksiryhmä, alempi alkoksiryhmä tai aminoryhmä, R³ on vety, alempi alkyyliryhmä tai aryyliryhmä ja katkoviivat tarkoittavat valinnaisia sidoksia, t u n n e t t u siitä, että

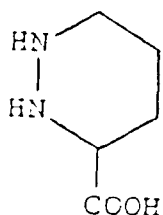
(a) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R² on alempi alkoksiryhmä ja R³ vety ja asemissa 2,3 ja 7,8 on yksinkertaiset sidokset, syklisoidaan yleisen kaavan II mukainen yhdiste



II

jossa R ja R^1 ovat edellä määriteltäjiä, R^4 on vety tai alempi alkyyliiryhmä ja R^{20} on alempi alkoksiryhmä, tai

(b) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä ja R^3 on vety ja asemassa, 2,3 on yksinkertainen sidos. kaavan III mukainen yhdiste

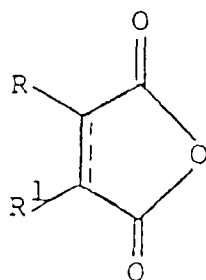


esim (kalkun)

lyp-ite on symmetria

III

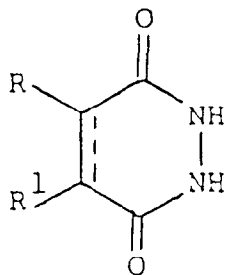
saatetaan reagoimaan yleisen kaavan IV mukaisen anhydridin kanssa



IV

jossa R, R^1 ja katkoviiva ovat edellä määriteltäjiä, tai

(c) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa on kaksoissidos asemassa 2,3, yleisen kaavan V mukainen yhdiste



Esim 4 (kalitocin)

lyp-ite on symmetria

V

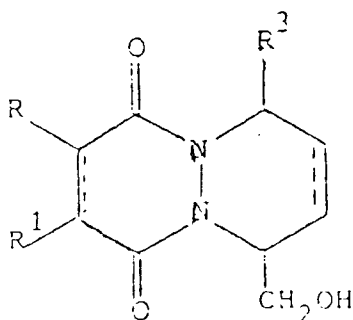
jossa R , R^1 ja katkoviiva ovat edellä määriteltäviä, saatetaan happe-
 pettavissa olosuhteissa reagoimaan yleisen kaavan VIa mukaisen
 yhdisteen kanssa



VIa

jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määriteltäviä, tai

(d) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa
 R^2 on hydroksiryhmä ja asemassa 2,3 on kaksoissidos, hapetetaan
 yleisen kaavan XVIII mukainen yhdiste

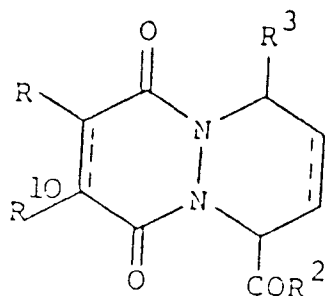


XVIII

ei esimerkkiä

jossa R , R^1 , R^3 ja katkoviiva ovat edellä määriteltäviä, tai

(e) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa
 Y kaavan (i) mukaisessa ryhmässä on alempi alkanoyylitiorhyhmä,
 aroyylitiorhyhmä tai aryyli(alempi alkyyli(tio)ryhmä, yleisen kaavan
 VII mukainen yhdiste



VII

ei esimerkkiä
Suorana?

jossa R^2 , R^3 ja katkoviiva ovat edellä määritettyjä ja toinen ryhmistä R ja R^{10} on vety tai alempi alkyyli ja toinen on kaavan (ii) mukainen ryhmä



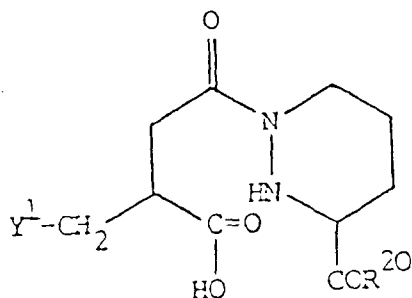
jossa A ja n ovat edellä määritettyjä ja X on halogeeni, saate-
taan reagoimaan yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä, aroyyliryhmä tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmä, tai

(f) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y on merkaptoryhmä, yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa Y on alempi alkanoyylitioryhmä, aroyylitioryhmä tai aryyli(alempi alkyyilitio)ryhmä, lohkaistaan alempi alkanoyyryhmä, aroyyliryhmä tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmä, tai

(g) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety ja R^1 kaavan (i) mukainen ryhmä, jossa A on metyleeni-ryhmä, Y on alempi alkanoyylitioryhmä tai aroyylitioryhmä ja n on luku 1, R^2 on alempi alkoksiryhmä ja R^3 on vety ja asemissa 2,3 ja 7,8 on yksinkertaiset sidokset, syklisoidaan yleisen kaavan IX mukainen yhdiste

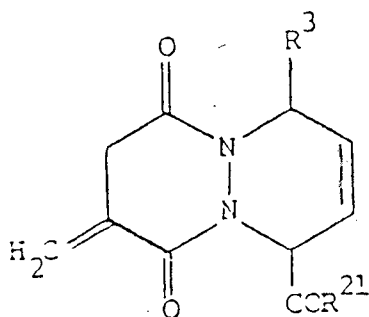


IX

esim 3

jossa R^{20} on edellä määritelty ja Y^1 on alempi alkanoyylitior ryhmä tai aroyylitior ryhmä, tai

(h) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety tai R^1 kaavan (i) mukainen ryhmä, jossa A on metyleeniryhmä, Y on alempi alkanoyylitior ryhmä tai aroyylitior ryhmä ja n on luku 1 ja R^2 on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja asemassa 7,8 on yksinkertainen sidos, yleisen kaavan X mukainen yhdiste



maailman laaj

X

ei muuttanut
en ymmärrä?

jossa R^3 ja katkoviiva ovat edellä määriteltyjä ja R^{21} on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^6 on alempi alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä, tai

Se on...
(i) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä tai aminoryhmä, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä, asteroidiaan tai amidoidaan, tai

✓ (j) valmistettaessa yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksiryhmä, vastaava yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkoksiryhmä, käsitellään hapolla tai emäksellä, tai

(k) haluttaessa erotetaan saatu diastereoisomeerien seos rasemaateiksi ja/tai

(l) haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi ja/tai

(m) haluttaessa muunnetaan yleisen kaavan I mukainen karbonihappo farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa muodostuneeksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että noudatetaan menetelmävaihtoehtoa a), b), c), d), e), f), i), j), k), l), tai m).

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 määriteltäjä yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R on vety, R^1 on kaavan (i) mukainen ryhmä, R^2 on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä, R^3 on vety ja asemassa 7,8 on yksinkertainen sidos.

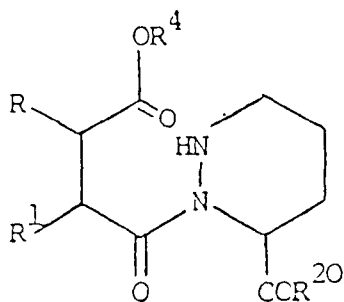
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 määriteltä yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa kaavan (i) mukainen ryhmä on merkaptometyyli- tai alempi alkanoyylitiometyyli-ryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan raseeminen metyyli-8-(asetyyli-tio)metyyli-oktahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karboksylaatti.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan raseeminen 8-(merkaptometyyli)-oktahydro-6,9-dioksopyridatso[1,2-a]pyridatsiini-1-karbonihappo.

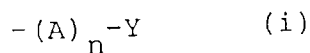
7. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa lääkaineita varsinkin antihypertensiivisinä aineina käytettäväksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 määriteltä yleisen kaavan I mukainen pyridatsopyridatsiini johdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa muodostama suola saatetaan galeeniin antomuotoon.

8. Yleisen kaavan II mukainen yhdiste



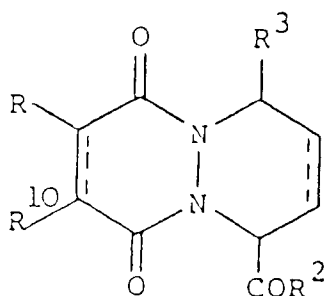
II

jossa toinen ryhmistä R ja R¹ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja toinen on kaavan (i) mukainen ryhmä



jossa A on metyleeni-, etyleeni tai propyleeniryhmä, jotka voivat olla substituoituja alemmalla alkyyliryhmällä, Y on merkaptoryhmä, alempi alkanoyylitioryhmä, aroyylitioryhmä tai aryyli(alempi alkyylitio)ryhmä ja n on luku 0 tai 1, R⁴ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja R²⁰ on alempi alkoksiryhmä.

9. Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste



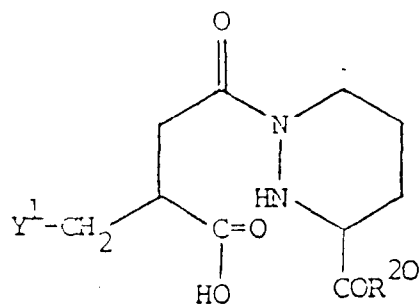
VII

jossa toinen ryhmistä R ja R¹⁰ on vety tai alempi alkyyliryhmä ja toinen on kaavan (ii) mukainen ryhmä



jossa A on metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmä, jotka voivat olla substituoituja alemmalla alkyyliryhmällä, X on halogeeni ja n on luku 0 tai 1, R² on hydroksiryhmä, alempi alkoksiryhmä tai aminoryhmä, R³ on vety, alempi alkyyliryhmä tai aryyli-ryhmä ja katkoviivat tarkoittavat valinnaisia sidoksia.

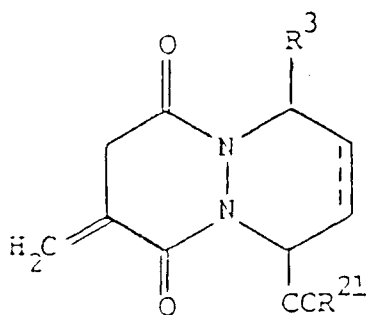
10. Yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



IX

jossa R^{20} on alempi alkoksiryhmä ja Y^1 on alempi alkanoyylitioryhmä tai aroyylitioryhmä.

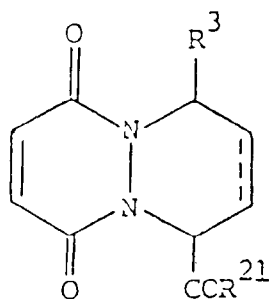
11. Yleisen kaavan X mukainen yhdiste



X

jossa R^3 on vety, alempi alkyyliiryhmä tai aryyliiryhmä, R^{21} on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja katkoviiva tarkoittaa valinnaita sidosta.

12. Yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste

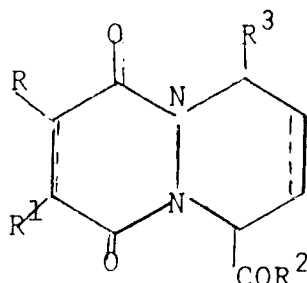


XVII

jossa R^3 on vety, alempi alkyyliiryhmä tai aryyliiryhmä, R^{21} on hydroksiryhmä tai alempi alkoksiryhmä ja katkoviiva tarkoittaa valinnaista sidosta.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av pyridazopyridazin-derivat med allmänna formeln



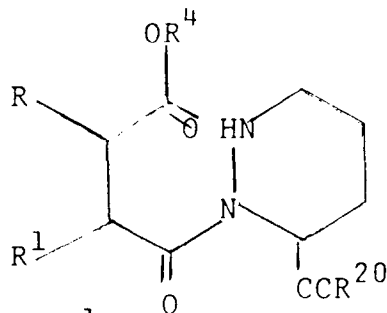
I

vari någondera av resterna R och R¹ betyder väte eller lägre alkyl och den andra resten har formeln



varvid A betecknar en eventuellt med lägre alkyl substituerad metylen-, etylen- eller propylengrupp, Y är merkapto, lägre alkanoyltio, aroyltio eller aryl-(lägre alkyltio) och n betecknar talet 0 eller 1, R² är hydroxi, lägre alkoxi eller amino, R³ är väte, lägre alkyl eller aryl och streckade linjerna betyder fakultativa bindningar, och av salt av karbonsyror med allmänna formeln I i farmaceutiskt godtagbara baser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

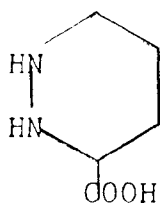
a) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari R² betyder lägre alkoxi, och R³ väte och vilken i 2,3- och 7,8-ställning har enkelbindningar, cykliserar en förening med allmänna formeln



II

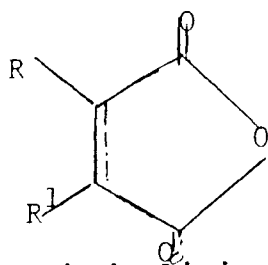
vari R och R¹ har ovan angivna betydelse, R⁴ är väte eller lägre alkyl och R²⁰ betyder lägre alkoxi eller

b) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari R² betyder hydroxi och R³ och vilken i 2,3-ställning av en enkelbindning, omsätter föreningen med formeln



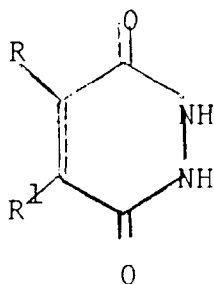
III

med en anhydrid med allmänna formeln



IV

vari R , R^1 och streckade linjen har ovan angivna betydelse, eller
c) för framställning av en förening med allmänna formeln I,
vilken i 2,3-ställning har en dubbelbindning, omsätter en förening
med allmänna formeln



V

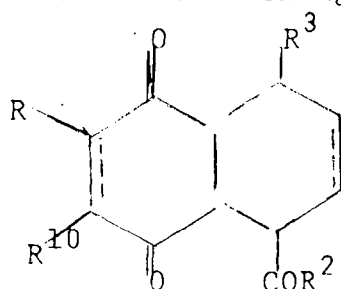
vari R , R^1 och streckade linjen har ovan angivna betydelse, under
oxiderande förhållande med en förening med allmänna formeln



VIa

vari R^2 och R^3 har ovan angivna betydelse, eller

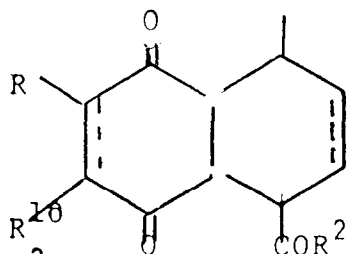
d) för framställning av en förening med allmänna formeln I,
vari R^2 betyder hydroxi och vilken i 2,3-ställning har en dubbel-
bindning, oxiderar en förening med allmänna formeln



VII

vari R , R^1 , R^3 och streckade linjerna har ovan angivna betydelse, eller

e) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari Y i resten med formeln (i) betyder lägre alkanyoltio, aroyltio eller aryl-(lägre-alkylio), omsätter en förening med allmänna formeln



VII

vari R^2 , R^3 och streckade linjerna har ovan angivna betydelse och någondera av resterna R och R^{10} betyder väte eller lägre alkyl och och den andra resten har formeln



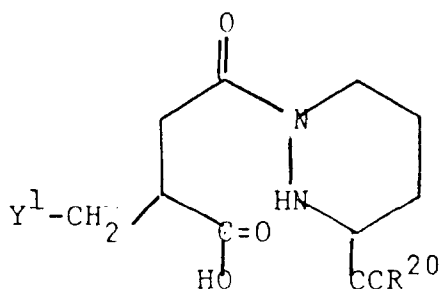
varvid A och n har ovan angivna betydelse och X står för halogen, med en förening med allmänna formeln



vari R^6 är lägre alkanoyl, aroyl eller aryl(lägrealkyl), eller

f) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari Y är merkaptogrupp, avspjälkar lägre alkanoyl-, aroyl-, eller aryl-(lägre alkyl)-grupper i en förening med allmänna formeln I, vari Y är lägre alkanoyltio, aroyltio eller aryl-(lägre alkyltio), eller

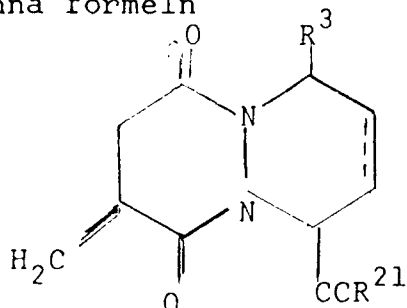
g) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari R är väte och R^1 betecknar en rest med formeln (i), varvid A är en metylengrupp; Y är alkanoyltio eller aroyltio och n betecknar talet 1, R^2 är lägre alkoxi och R^3 väte, och vilken i 2,3- och 7,8-ställningen har enkelbindningar, cykliserar en förening med allmänna formeln



IX

vari R^{20} har ovan angivna betydelse och Y^1 är lägre alkanoyltio eller aroyltio, eller

h) för framställning av en förening med allmänna formeln I vari R är väte och R^1 betecknar en rest med formeln (i), varvid A är en metylengrupp, Y betyder lägre alkanoyltio eller aroyltio och n betecknar talet 1, och R^2 är hydroxi eller lägre alkoxi, och vilken i 7,8-ställning har en enkelbindning, omsätter med en förening med allmänna formeln



X

vari R^3 och streckade linjen har ovan angivna betydelse och R^{21} är hydroxi eller lägre alkoxi, med en förening med formeln VIII, vari R^6 är lägre alkanoyl eller aroyl, eller

i) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari R^2 lägre alkoxi eller amino, förestrar eller amiderar en motsvarande förening med allmänna formeln I, vari R^2 betyder hydroxi, eller

j) för framställning av en förening med allmänna formeln I, vari R^2 betyder hydroxi, behandlar en motsvarande förening med allmänna formeln I, vari R^2 är lägre alkoxi, med en syra eller en bas, eller

k) ifall önskvärt, delar en erhållen blandning av diastereoisomerer i racematen, och/eller

l) ifall önskvärt, delar ett erhållet racemat i de optiska antipoderna, och/eller

m) ifall önskvärt, omvandlar en karbonsyra med allmänna formeln I i ett salt med en farmaceutiskt godtagbar bas.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man förfar enligt varianterna a), b), c) d), e), f), i), k), l) eller m) i förfarandet.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med den i patentkravet 1 definierade formeln I, vari R betyder väte R^1 är en rest med formeln (i), R^2 är hydroxi eller lägre alkoxi och R^3 , är väte och vilka i 7,8-ställning har en enkelbindning.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t

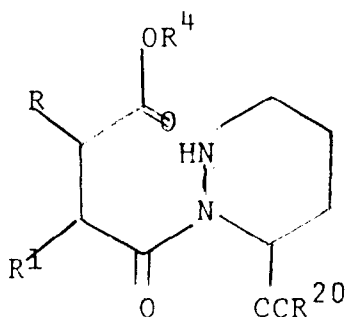
därav, att man framställer föreningar med den i patentkravet 1 definierade allmänna formeln I, vari resten med formeln (i) betyder merkaptometyl eller lägre alkanoyltiometyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (rac.)-metyl-8-(acetyltio)metyl-oktahydro-6,9-dioxöpyridazo[1,2-a]pyridazin-karbonsyra.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (rac.)-8-(merkaptometyl)-octahydro-6,9-dioxöpyridazo[1,2-a]pyridazin-1-karbonsyra.

7. Förfarande för framställning av läkemedel, isynnerhet att användas som antihypertensivt, medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar ett pyridazopyridazinderivat med den i patentkravet 1 definierade allmänna formeln I eller ett salt därav med en farmaceutiskt godtagbar bas i en galenisk administrationsform.

8. Förening med allmänna formeln



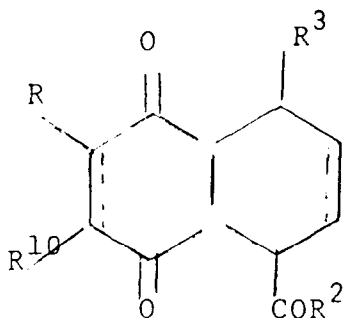
II

vari någondera av resterna R och R¹ betyder väte eller lägre alkyl och den andra resten har formeln



varvid A är en eventuellt med lägre alkyl substituerad metylen-, etylen- eller propylengrupp, Y är merkapto, lägre alkanoyltio, aroyltio eller aryl-(lägre alkyltio) och n är talet 0 eller 1, R⁴ betecknar väte eller lägre alkyl och R²⁰ betyder lägre alkoxi.

9. Förening med allmänna formeln



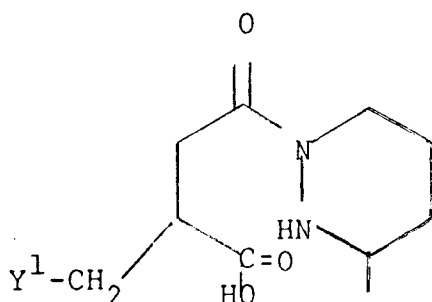
VII

vari någondera av resterna R och R^{10} betecknar lägre alkyl och den andra en rest med formeln



varvid A är en eventuellt med lägre alkyl substituerad metylen-, etylen- eller propylengrupp, X är halogen och n talet 0 eller 1, R^2 är hydroxi, lägre alkoxi eller amino, R^3 är väte, lägre alkyl eller aryl och streckade linjerna betyder fakultativa bindningar.

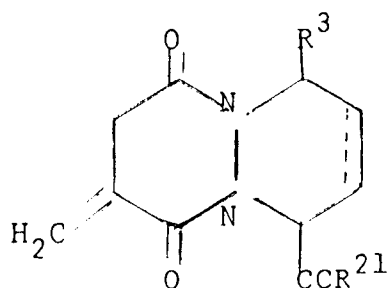
10. Förening med allmänna formeln



IX

vari R^{20} betyder lägre alkoxi och Y^1 är lägre alkanoyltio eller aroyltio.

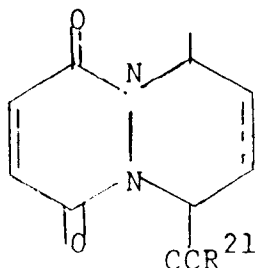
11. Förening med allmänna formeln



X

vari R^3 är väte, lägre alkyl eller aryl, R^{21} är hydroxi eller lägre alkoxi och streckade linjen betyder en fakultativ bindning.

12. Förening med allmänna formeln



XVII

vari R^3 är väte, lägre alkyl eller aryl, R^{21} är hydroxi eller lägre alkoxi och streckade linjen betyder en fakultativ bindning!

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 2921068 A 260-242 3062820 ja 3288791 A 260-250

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

elli Martikainen

Allekirjoitus