

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 851836 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **851836**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D231/38

C07D401/00

C07D405/00

C07D409/00

C07D417/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.05.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.05.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.11.1985**

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

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

12.05.1984 GB 84/12181

17.11.1984 GB 84/29128

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fisons plc, Fison House, Princes Street, Ipswich, Suffolk IP1 1QH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Appleton, Richard Anthony, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Burford, Sidney Clifford, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Hardern, David Norman, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Wilkinson, David, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Uusien yhdisteiden valmistusmenetelmä.

Förfarande för framställning av nya kompositioner.

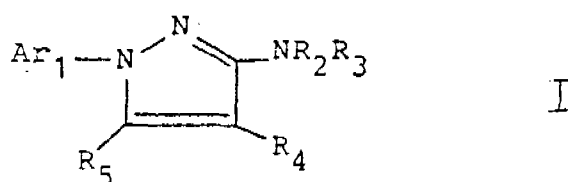
Uudet heterosykliset yhdisteet, niiden valmistusmenetelmät ja niitä sisältävät seokset. - Nya heterocykliska föreningar, deras framställningsförfarande och dessa innehållande blandningar.

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet heterosykliset yhdisteet, niiden valmistusmenetelmät ja niitä sisältävät seokset.

Itäksalaisessa patentissa 149231 on esitetty suurimolekyyli-painoisia polymeeriformulaatioita, jotka sisältävät tiettyjä substituoituja 1,5-N-trifenyyli-pyratsoli-3-amiineja. Itäksalaisessa patentissa 151366 on kuvattu väriaineita, joilla on parempi valonkestävyys ja jotka sisältävät samankaltaisia 1,5,N-trifenyyli-pyratsoli-3-amiineja. Kummassakaan näissä patentissa ei ole mainittu mitään farmakologista aktiivisuutta näille yhdisteille.

Olemme nyttemmin havainneet, että tietyillä 1,N-diaryyli-pyratsoli-3-amiineilla on hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia.

Keksinnön mukaisesti tuodaan esiin kaavan I mukainen yhdiste



jossa

joko R_2 on vety, alkyyli tai aryyli, ja

R_3 on vety, alkyyli tai ryhmällä Ar_3 substituoitu alkyyli;

tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä ketjun $-(CH_2)_m-$;

R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, Ar, alkyyli tai ryhmällä Ar substituoitu alkyyli,

Ar_1 , Ar_2 ja Ar, jotka voivat olla samoja tai erilaisia,

on kukin toisistaan riippumatta aryyli tai aryyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista: halogeeni, hydroksi, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_6$, trihalogeenimetyyli, alkoksi, $-\text{COR}_6$ -substituoitu alkoksi, $-\text{NR}_7\text{R}_8$ -substituoitu alkoksi, alkyyli, $-\text{COR}_6$ -substituoitu alkyyli, NR_7R_8 -substituoitu alkyyli, Ar_3 -substituoitu alkoksi, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$ tai OAr_3 ;
 R_6 on $-\text{OR}_{10}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, vety tai alkyyli;
 R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkanoyyli tai Ar_3 ;
 R_9 on alkyyli tai Ar_3 ;
 R_{10} on vety, alkyyli tai Ar_3 ;
 m on kokonaisluku 3 - 6;
 n on 0, 1 tai 2; ja
 Ar_3 on substituoitumaton aryyli;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä johdos,
farmaseuttisena aineena käyttöä varten.

Keksinnön mukaisesti tuodaan myös esiin edellä määritellyn kaavan I mukaiset yhdisteet edellyttäen, että

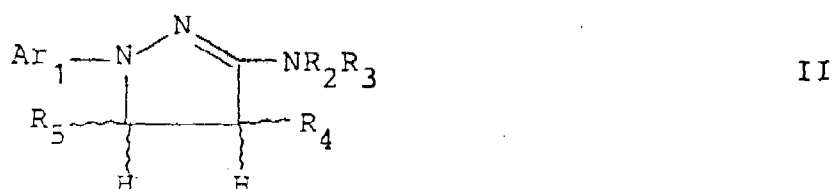
- i) R_2 ja R_3 eivät molemmat tarkoita vetyä;
- ii) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat vetyä ja R_5 ja R_2 tarkoittavat molemmat fenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli, 4-metyylifenyyli tai 4-metoksifenyyli;
- iii) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 tarkoittaa fenyyliä ja R_2 tarkoittaa 4-metyylifenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli tai 4-bromifenyyli;
- iv) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 on 4-metoksifenyyli ja R_2 on 4-kloorifenyyli, niin Ar_1 ei ole fenyyli;
- v) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 tarkoittaa 4-metyylifenyyliä ja R_2 tarkoittaa 4-hydroksifenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli,

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät johdokset.

Keksinnön mukaisesti tuodaan myös esiin menetelmä valmistaa

kaavan I mukaisia yhdisteitä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdosta, jossa menetelmässä

(a) hapetetaan selektiivisesti vastaava kaavan II mukainen yhdiste



jossa Ar_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä,

(b) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OH, hydrogenolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OR_{20} , jossa R_{20} on hydrogenolysoituva ryhmä,

(c) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu alkoksilla, $-COR_6$ -substituoidulla alkoksilla, $-NR_7R_8$ -substituoidulla alkoksilla tai Ar_3 -substituoidulla alkoksilla, alkyloimalla sopivasti substituoidulla alkyloivasti vaikuttavalla aineella vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OH,

(d) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä $-COOH$, $-COOH$ -substituoidulla alkoksilla tai $-COOH$ -substituoidulla alkyylillä, hydrolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu yhdellä

tai useammalla -COOalkyyllillä, -COOalkyyli-substituoidulla alkoksilla tai -COOalkyyli-substituoidulla alkyyllillä,

(e) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä -OH, lohkaisemalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä R_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu -Oalkyyllillä,

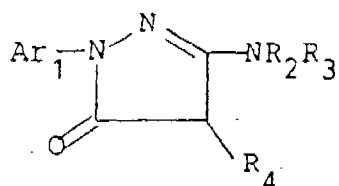
(f) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu NR_7R_8 -substituoidulla alkyyllillä, pelkistämällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu -CONR₇R₈-substituoidulla alkyyllillä,

(g) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu -COalkyyllillä orto-asemassa -OH-ryhmään nähden, Fries-toisiinnutamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu -OCOalkyyllillä,

(h) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 1 tai 2, hapettamalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0 tai 1,

(i) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar_2 on 4-hydroksi-2-tiatsolyyli, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on -CSNH₂, reagoimaan alkyyli 2-halogeenietanoaatin kanssa,

(j) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 on halogeeni, saattamalla vastaava kaavan III mukainen yhdiste

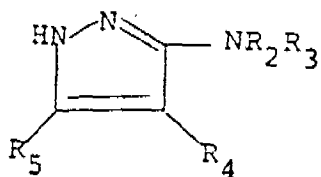


III

jossa Ar_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,
reagoimaan halogenointiaineen kanssa,

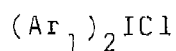
(k) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5
on vety, pelkistämällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste,
jossa R_5 on halogeeni,

(l) kaavan IV mukainen yhdiste



IV

jossa R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä,
saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



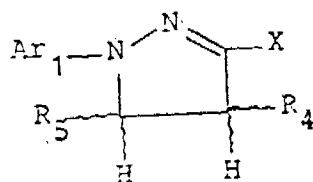
V

jossa Ar_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

(m) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on
-COOalkyyli-ryhmä, esteröimällä vastaava kaavan I mukainen
yhdiste, jossa on -COOH-ryhmä,
ja haluttaessa tai tarvittaessa muunnetaan kaavan I mukainen
yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi johdokseksi
tai päinvastoin.

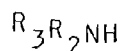
Menetelmässä (1) hapettimiin, joita voidaan käyttää muuntaamaan kaavan II mukainen yhdiste vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, kuuluvat metallikatalyytit, orgaaniset ja epäorgaaniset hapettimet, hypohaliitit ja peroksidit. Parhaana pidettyjä metallikatalyyttejä ovat palladium/hiili ilman läsnäollessa tai ilman sitä. Parhaana pidettyihin epäorgaanisiin hapettimiin kuuluvat mangaanidioksidi ja kromitrioksidi. Sopiviin orgaanisiin hapettimiin kuuluvat perhapot, esimerkiksi 3-klooriperbentsoehappo, ja helposti pelkistyvät vetyakseptorit, esimerkiksi 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinoni (DDQ). Hypohaliittihapettimiin kuuluvat vesipitoinen hypokloriitti, esimerkiksi natriumhypokloriitti (valkaisuaine) ja orgaaniset hypohaliitit, kuten tertiäärinen butyylihypokloriitti. Hapettaminen voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa. Liuottimen valinta riippuu hapetettavasta yhdisteestä ja hapettimesta. Sopiviin liuottimiin kuuluvat kuitenkin halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, alkoholit, esimerkiksi etanoli ja aromaattiset hiilivedyt, esimerkiksi tolueeni. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin 0 - 150°C.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan VI mukainen vastaava yhdiste



VI

jossa Ar_1 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on hyvä poistuva ryhmä, reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa

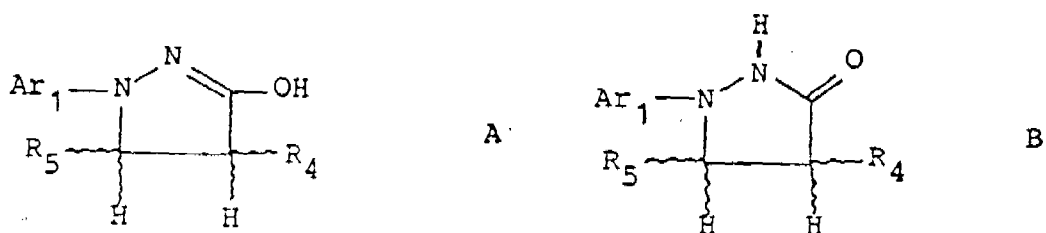


VII

jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Hyviin poistuviin ryhmiin, joita X voi tarkoittaa, kuuluvat halogeeni, esimerkiksi kloori tai bromi, aryylisulfonyyli, hydroksi ja sen esterit, alkoksi, esimerkiksi metoksi tai etoksi, dihalogeenifosfonyyli, esimerkiksi dikloori- tai dibromi-fosfonyyli ja $-NR_{11}R_{12}$, jossa R_{11} ja R_{12} voivat toisistaan riippumatta olla vety tai alkyyli Cl - 6.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet voivat eräissä tapauksissa olla tautomeerisissä muodoissa. Esimerkiksi, kun X on hydroksi, kaavan II mukainen yhdiste voi esiintyä kaavan A ja kaavan B mukaisten tautomeerien seoksena



Reaktio voidaan suorittaa käyttämällä liuotinta tai ilman. Kun reaktio suoritetaan käyttämällä liuotinta, liuotin on parhaiten inertti reaktio-olosuhteisiin nähden, esimerkiksi polaarisin liuotin, kuten 1,4-dioksaani, etanoli, etikkahappo, asetonitriili tai dimetyyliformamidi. Kuitenkin voidaan käyttää myös apolaarisia liuottimia, esimerkiksi tolueenia. Reaktio suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin $25 - 200^{\circ}\text{C}$.

Menetelmän (b) hydrogenolyysi voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi alkoholipitoisessa liuottimessa, kuten etanolissa. Hydrogenolysoituvia ryhmiä, joita R_{20} voi olla, ovat aryyli- ja metyyli-

ryhmät, erityisesti substituoidut ja substituomattomat fenyyli- ja metyyli-ryhmät. Reaktio suoritetaan parhaiten käyttämällä vetyä noin 1 - 3 ilmakehän paineessa ja käyttämällä metallikatalyyttiä tai tukiainetta, esimerkiksi palladium/hiiltä. Hydrogenolyysi suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin 0 - 50°C.

Menetelmässä (c) alkylointi voidaan suorittaa liuottimessa, parhaiten polaarissa, aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyli-formamidissa, 1,4-dioksaanissa, asetonitrilissä tai N-metyylipyrrolidonissa. Sopivia alkylointiaineita ovat alkyylitosylaattit, diatsoalkaanit ja alkyylihalogenidit, esimerkiksi alkyylikloridit, -bromidit ja -jodidit. Kun alkylointiaine on alkyylihalogenidi, reaktio suoritetaan parhaiten emäksen, esimerkiksi kaliumkarbonaatin läsnäollessa, lämpötilassa noin 0 - 100°C.

Menetelmässä (d) hydrolyysi voidaan suorittaa käyttämällä happamia tai emäksisiä olosuhteita. Sopiviin happamiin olosuhteisiin kuuluu bromivetyhappo etikkahapossa. Sopiviin emäksisiin olosuhteisiin kuuluu vahvasti emäksinen hydroksidi, esimerkiksi natriumhydroksidi, vesipitoisessa etanolissa tai metanolissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin 0 - 120°C.

Menetelmän (e) hydrolyysi voidaan suorittaa happamissa olosuhteissa, esimerkiksi käyttämällä bromivetyhappoa etikkahapossa. Reaktio suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin 75 - 150°C.

Menetelmän (f) pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä elektrofiilistä tai nukleofiilistä pelkistintä. Nukleofiilisiin pelkistimiin kuuluvat hydridi-pelkistimet, esimerkiksi litiumalumiinihydridi. Elektrofiilisiin pelkistimiin kuuluu diboraani. Reaktio suoritetaan parhaiten liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi dietyylieet-

terissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa.

Menetelmän (g) Fries-toisiintuminen suoritetaan parhaiten Lewis'in hapon, kuten sinkkikloridin, alumiinitrikloridin tai booritrifluoridin läsnäollessa. Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimen läsnäollessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi nitrobenseenissä. Reaktio suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin 100 - 200°C.

Menetelmän (h) hapettaminen suoritetaan parhaiten liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa tai dikloorietaanissa. Sopiviin hapettimiin kuuluvat orgaaniset perhapot, erityisesti 3-klooriperbentsoehappo. Hapetusastetta voidaan säätää muuttamalla käytetyn hapettimen suhdetta. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa 0 - 75°C, esimerkiksi huoneen lämpötilassa.

Menetelmän (i) reaktio suoritetaan parhaiten liuottimessa, esimerkiksi polaarisisessä liuottimessa, kuten etanolissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin 0 - 100°C, esimerkiksi liuottimen refluksointilämpötilassa. Parhaina pidettyjä alkyyli 2-halogeeneietanoaatteja ovat alkyyli Cl - 6 esterit, esimerkiksi etyyli tai metyyli. Parhaana pidettyihin halogeeneihin kuuluvat kloori ja bromi.

Menetelmän (j) halogenointi voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Reaktio suoritetaan parhaiten käyttämällä ylimäärä halogenointiainetta liuottimena ja poistamalla ylimäärä tislamalla reaktion tapahduttua loppuun. Kun halogeeni on kloridi, sopiviin kloorausaineisiin kuuluvat tionyylikloridi ja fosforioksikloridi. Kun halogeeni on bromidi tai jodidi, voidaan käyttää vastaavaa fosfori-trihalogenidia.

Menetelmän (k) pelkistäminen voidaan suorittaa olosuhteissa,

jotka ovat analogisia menetelmän (b) kohdassa kuvattujen olosuhteiden kanssa.

Menetelmän (l) arylointi suoritetaan parhaiten ei-nukleo-fiilisen emäksen, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan parhaiten polaarisisä aprottisessa liuotuksessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai 1,4-dioksaanissa, lämpötilassa noin 0 - 100°C, esimerkiksi huoneen lämpötilassa.

Menetelmän (m) esteröinti voidaan suorittaa käyttämällä hapon katalysoimia olosuhteita, käyttämällä haluttua alkyylialkoholia ylimäärä liuotina käytettyyn alkoholiin nähden. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa, erityisesti, kun kyseessä on alkyylit Cl - 6, saattamalla vastaava karboksyylihapo reagoimaan sopivan diatsoalkyyliyhdisteen kanssa aprottisessa liuotuksessa, esimerkiksi eetterissä tai dikloorimetaanissa.

Menetelmien (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (l) ja (m) pyratsoli-lähtöaineet voidaan tehdä menetelmillä, jotka ovat analogisia menetelmässä (a) kuvattujen menetelmien kanssa.

Menetelmän (k) pyratsoli-lähtöaine voidaan tehdä samantaisella menetelmällä kuin menetelmässä (j).

Kaavojen III, IV, V, VI ja VII mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan valmistaa saattamalla vapaa emäs reagoimaan sopivan hapon kanssa. Happoadditiosuolat voidaan muuntaa vastaavaksi vapaaksi emäkseksi vahvemman emäksen vaikutuksesta.

Edellä kuvatut menetelmät voivat tuottaa kaavan I mukaisen

yhdisteen tai sen johdoksen. Tämän keksinnön piiriin kuuluu myös näin muodostetun johdoksen käsittely niin, että vapautetaan kaavan I mukainen vapaa yhdiste, tai muunnetaan toinen johdos toiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden välituotteet voidaan eristää reaktioseoksistaan tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin johdoksiin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Sopiviin suoloihin kuuluvat mineraalihappojen, esimerkiksi vetyhalogeenihappojen, esimerkiksi suolahapon tai bromivetyhapon, tai orgaanisten happojen, esimerkiksi muurahaishapon, etikkahapon tai maitohapon suolat. Happo voi olla moniarvoinen, esimerkiksi rikkihappo, fumaarihappo tai sitruunahappo.

Kun kaavan I mukainen yhdiste sisältää ryhmän $-COR_6$, jossa R_6 on hydroksi, farmaseuttisesti hyväksyttäviin johdoksiin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, esterit ja amidit.

Sopiviin suoloihin kuuluvat ammonium-, alkalimetalli- (esimerkiksi natrium, kalium ja litium) ja maa-alkalimetalli- (esimerkiksi kalsium tai magnesium) -suolat ja suolat sopivien orgaanisten emästen kanssa, esimerkiksi suolat hydroksyyliamiinin, alempien alkyylimamiinien, kuten metyyliamiinin tai etyyliamiinin kanssa, substituoitujen alempien alkyylimamiinien, esimerkiksi hydroksi-substituoitujen alkyylimamiinien, kuten tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin kanssa, yksinkertaisten monosyklisten typpi-heterosyklisten yhdisteiden, esimerkiksi piperidiinin tai morfoliinin kanssa, aminohapon, esimerkiksi lysiinin, ornitiinin, arginiinin tai minkä tahansa tämän N-alkyyli-, erityisesti N-metyylijohdoksen kanssa tai aminosokerin, esimerkiksi glukamiinin, N-metyyliglukamiinin tai glukosamiinin kanssa.

Sopiviin estereihin kuuluvat yksinkertaiset alemmat alkyyli-esterit, esimerkiksi etyyliesteri, esterit, jotka ovat peräisin emäksisiä ryhmiä sisältävistä alkoholeista, esimerkiksi bis-alempi alkyyliamino-substituoidut alkanolit, kuten 2-(dietyyliamino)-etyyliesteri, ja asyylioksi-alkyyliesterit, esimerkiksi alempi asyylioksi-alempi alkyyliesteri, kuten pivaloyylioksimetyyliesteri. Voidaan käyttää myös emäksisten estereiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happo-additiosuoloja, esimerkiksi hydrokloridi-, hydrobromidi-, maleaatti- tai fumaraattisuoloja. Esterit voivat olla valmistetut tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi esteröimällä tai vaihtoesteröimällä. Amidit voivat olla esimerkiksi substituoimattomia tai mono- tai di- C1 - 6 alkyyli tai fenyyliamideja, ja ne voivat olla valmistetut tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla vastaavan hapon esteri reagoimaan ammoniakkin tai vastaavan amiinin kanssa.

Muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdoksia ovat yhdisteet, jotka ovat sopivia kaavan I mukaisten yhdisteiden bioprekursoreita (esilääkkeittä) ja jotka ovat helposti ilmeisiä alan ammattimiehille ja jotka voidaan valmistaa kaavan I mukaisista yhdisteistä käyttämällä tavanomaisia sinänsä tunnettuja menetelmiä tai menetelmiä, jotka ovat analogisia edellä kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät johdokset ovat hyödyllisiä, koska niillä on farmakologinen aktiivisuus eläimillä. Erityisesti yhdisteet ovat hyödyllisiä laajaspektrisinä tulehduksenvastaisina aineina, kuten on osoitettu yhdellä tai useammalla seuraavalla määritysmenetelmällä:

(a) Lipoksigenaasien, esimerkiksi 5-, 12- ja 15-lipoksigenaasin inhibiittio ulkosyntyisen arakidonihapon läsnäollessa. Entsyyymiaktiivisuus mitataan joko B A Jakschik'in et al. muunnelmalla käyttämällä tuotteiden kvantitatisoimiseen

käänteisfaasi-HPLC tai F F Sun'in et al. menetelmän muunnella Prostaglandins 21 (2) (333 (1981) käyttämällä tuotteen muodostumisen kvantitatisoimiseen UV-absorptiota.

(b) Prostaglandiini-syntetaasin inhibiitio käyttämällä hyödyksi entsyymilähteenä naudan seminaali-vesikkelimikrosomeja Egan'in et al. menetelmällä Biochemistry 17, 2230 (1978) käyttämällä joko substraattina radioleimattu arakidonihappoa ja tuotteen erottamiseen ohutlevykromatografiaa ja kvantitasointiin nestetuikelaskinta tai substraattina leimaamatonta arakidonihappoa ja muodostuneen E_2 -prostaglandiinin mittaamiseen spesifistä radioimmunoassay-kittiä (New England Nuclear).

(c) 5-lipoksigenaasiaktiivisuuden inhibiitio ehjissä ihmisen neutrofiileissä, joita stimuloidaan A23187 ionoforilla ja täydennetään eksogeenisellä arakidonihapolla, P Borgeat'in ja B Samuelsson'in menetelmällä, Proceedings New York Academy of Science 70 2148 (1979) käyttämällä tuotteiden mittaamiseen käänteisfaasi-HPLC.

(d) Arakidonihappometaboliittien muodostumisen inhibiitio hiiren peritoneaalisilla makrofaageilla, jotka altistettu in vitro immuunikomplekseilla, Balckham'in et al. menetelmällä J. Pharm. Pharmac. (1985).

(e) PGE_2 -muodostumisen inhibiitio ja suodattuminen soluun karrageeni-sienimallissa Higgs'in et al. menetelmällä Eur. J. Pharmac. 66 81 (1980).

(f) Immuunikompleksin välittämän tulehduksen inhibiitio hiiren vatsakalvon ontelossa Blackham'in et al. menetelmällä J. Pharmac. Methods (1985).

(g) Karrageeniödeeman inhibiitio rotalla Winter'in et al. menetelmällä Proc. Soc. Exp. Biol. 111 544 (1962).

(h) Bronkiaalisen anfyylaksian inhibiitio marsuilla Anderson'in menetelmällä Br. J. Pharmac. 77 301 (1982).

Yhdisteitä voidaan käyttää nisäkkäillä, mukaanlukien ihmisellä, tulehdustilojen hoidossa ja profylaksiassa. Tiloja, jotka voidaan erityisesti mainita, ovat: nivelreuma, reumaattinen spondyliitti, osteoartriitti, kihti ja muut niveltaudit, tulehtuneet nivelet;

ekseema, psoriasis ja muut ihon tulehdustilat, kuten auringonpolttama iho;

silmän tulehdustilat mukaanlukien sidekalvon tulehdus;

keuhkotaudit, joihin liittyy tulehdus, esimerkiksi astma, bronkiitti, pigeon fancier's-tauti ja maanviljelijän keuhkotauti;

ruoansulatuskanavan taudit mukaanlukien tulehtuneet haavaumat, ientulehdus, Crohn'in tauti (ohutsuolen ja joskus myös paksusuolen tila), atrofinen gastriitti ja gastritis varialoforme (mahan tiloja), haavainen koliitti (paksusuolen ja joskus ohutsuolen tila), vatsatauti (coeliac disease, ohutsuolen tila), alueellinen ileiitti (sykkyräsuolen pääteosan alueellinen tulehdustila), peptinen haavauma (mahan ja ohutsuolen tila) ja ärtyneen suolen syndrooma; pyresia, kipu;

ja muut tulehdukseen liittyvät tilat, erityisesti ne, joissa lipoksigenaasi- ja syklo-oksigenaasituotteet ovat tekijöitä.

Edellä mainittuja käyttötarkoituksia varten annettu annostus riippuu luonnollisesti käytetystä yhdisteestä, antamistavasta ja halutusta hoidosta. Yleensä tyydyttäviä tuloksia saadaan kuitenkin, kun yhdisteitä annetaan päiväannostuksena,

joka on noin 0,1 - noin 20 mg/painokilo, parhaiten annettuna jaettuina annoksina 1 - 4 kertaa päivässä tai hitaasti vapautuvassa muodossa. Ihmiselle kokonaispäiväannos on välillä 7,0 - 1400 mg ja oraaliseen antamiseen sopivat yksikköannostusmuodot sisältävät 2,0 - 1400 mg yhdistettä sekoitettuna kiinteään tai nestemäisen farmaseuttisen kantajan tai laimentimen kanssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdoksia voidaan käyttää yksinään tai enteraaliseen, parenteraaliseen tai paikalliseen antamiseen sopivassa lääkevalmistemuodossa. Siten uudet yhdisteet voidaan seostaa epäorgaanisten tai orgaanisten, farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden, laimentimien tai kantajien kanssa. Esimerkkejä tällaisista apuaineista, laimentimista ja kantajista ovat: tabletteja ja lääkerakeita varten: laktoosi, tärkkelys, talkki, steariinihappo; kapsелеita varten: viinihappo tai laktoosi; injisoitavia liuoksia varten: vesi, alkoholit, glyseriini, kasviöljyt; lääkepuikkoja varten: luonnonöljyt tai vahat ja nämä kovetettuina.

Oraaliseen, so. kurkkutorven kautta tapahtuvaan antamiseen sopivia seosmuotoja ovat tabletit, kapselit ja lääkerakeet;

keuhkoihin antamiseen sopivassa muodossa oleviin seoksiin kuuluvat aerosolit, erityisesti paineaerosolit;

iholle antamiseen sopivassa muodossa olevia seoksia ovat emulsiovoiteet, esimerkiksi öljy-vedessä-emulsiot tai vesi-öljyssä-emulsiot;

silmään annettavaksi sopivassa muodossa olevia seoksia ovat tipat ja voiteet.

Suosittelavaa on, että seokset sisältävät 50 %:iin ja mieluummin 25 painoprosenttiin asti kaavan I mukaista

yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdosta.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä johdoksilla on rakenteeltaan samankaltaisiin yhdisteisiin verrattuna etuna, että ne ovat vähemmän toksisia, ne ovat tehokkaampia, pitkävaikutteisempia, niillä on laajempi aktiivisuusalue, ne ovat voimakkaampia, niillä on vähemmän sivuvaikutuksia, ne absorboituvat helpommin tai niillä on muita hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia.

Kun jokin ryhmistä R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 on alkyyli tai jokin ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu alkyyliillä tai alkanoyyliillä, alkyyli- tai alkanoyyliryhmä sisältää parhaiten 1 - 18 hiiliatomia, mieluummin 1 - 15 hiiliatomia, erityisesti 1 - 12 hiiliatomia. Yksittäisiä maininnanarvoisia alkyyli-ryhmiä ovat tyydyttyt ja tyydyttämättömät ryhmät, esimerkiksi metyyli, etyyli, allyyli, propyyli, buten-4-yyli, heksyyli, oktyyli, dekyyli, dodekyyli ja setyyli. Yksittäisiä maininnanarvoisia alkanoyyliryhmiä ovat asetyyli, heksanoyyli, dekanoyyli, dodekanoyyli ja palmitoyyli.

Parhaana pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on Ar_2 .

Aryyliryhmiin, joita Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ja Ar voivat kukin toisistaan riippumatta tarkoittaa, kuuluvat karbosykliset ja heterosykliset ryhmät, jotka ovat luonteeltaan aromaattisia. Ryhmät voivat olla yksi ainoa rengas tai fuusioitunut rengasjärjestelmä, esimerkiksi järjestelmä, jossa on 2 - 4 rengasta ja jotka valinnaisesti sisältävät yhden tai useamman heteroatomin, esimerkiksi typen, hapen tai rikin. Parhaana pidettyjä aryyli-ryhmiä ovat ne, joissa on 5 - 10 rengasatomia valittuna hiilestä, typestä, hapesta ja rikistä.

Yksittäisiä maininnanarvoisia aryyli-ryhmiä ovat fenyyli,

naftalenylyli, pyridinylyli, kinolinoylyli, furanylyli, tiofenyyli, pyrrolylyli, indolylyli, pyrimidinylyli, tiatsolinylyli ja bentstiatsolinylyli.

Kun Ar_1 , Ar_2 tai Ar on substituoitu aryyli-ryhmä, ryhmässä Ar_1 , Ar_2 tai Ar on parhaiten 1, 2 tai 3 substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ja jotka on valittu halogeenista, esimerkiksi fluorista, kloorista tai bromista.

Maininnanarvoisia halogeenisubstituentteja ovat fluori, kloori, bromi ja jodi.

$-COR_6$ -substituentteja, jotka voidaan mainita, ovat ne, joissa R_6 on $-OH$; Oalkyyli, esimerkiksi O-metyyli, O-etyyli tai O-propyyli; vety, so. substituentti on $-CHO_2$; alkyyli, erityisesti Alkyyli C1 - 6, esimerkiksi metyyli tai etyyli; $-NR_7R_8$, esimerkiksi NHalkyyli tai $N(alkyyli)_2$. Yksittäisiä substituentteja, joita $-COR_6$ voi tarkoittaa, ovat $-COOH$, $-COOH_3$, $COCH_3$ ja $CON(C_2H_5)_2$.

Maininnanarvoisiin trihalogeenimetyylisubstituentteihin kuuluvat trikloorimetyyli ja erityisesti trifluorimetyyli.

Maininnanarvoisiin substituentteihin, joissa alkoksi on $-NR_7R_8$ -substituoitu, kuuluvat ne, joissa NR_7R_8 on NH_2 , NHalkyyli ja $N(alkyyli)_2$. Erityisesti mainittavia substituentteja ovat $-N(alkyyli)_2$ -substituoitu alkoksi C1 - 6, esimerkiksi $-OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$.

Maininnanarvoisiin substituentteihin, joissa alkoksi on $-COR_6$ -substituoitu, kuuluvat ne, joissa $-COR_6$ on $-COOH$; $-COOalkyyli$, esim. $-COOCH_3$, $-COalkyyli$, esim. $-COCH_3$; ja $-CONR_7R_8$, esim. $-CON(C_2H_5)_2$.

Maininnanarvoisiin substituentteihin, joissa alkoksi on Ar_3 -substituoitu, kuuluvat ne, joissa Ar_3 on 5-10-rengasatominen aryyli-ryhmä, kun rengasatomit on valittu

hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä. Erityisesti mainittavia Ar_3 -ryhmiä ovat fenyyli ja pyridinyyli.

Maininnarvoisiin substituentteihin, joissa alkyylili on $-\text{COR}_6$ -substituoitu, kuuluvat ne, joissa COR_6 on $-\text{COOH}$; COOalkyyli , esim. COOetyyli tai COOmetyyli ; $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, esim. $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ja COalkyyli , esim. COCH_3 . Yksittäisiä substituentteja ovat COOH tai COOC_2H_5 -substituoitu alkyylili Cl - 6, esim. $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

Maininnanarvoisiin substituentteihin, joissa alkyylili on NR_7R_8 -substituoitu, kuuluvat ne, joissa NR_7R_8 on NH_2 , NHalkyyli , N(alkyyli)_2 ja NHCOalkyyli . Yksittäisistä ryhmistä voidaan mainita $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Maininnanarvoisiin $\text{S(O)}_n\text{R}_9$ -substituentteihin kuuluvat ne, joissa n on 0, 1 tai 2 ja R_9 on alkyylili, kuten Salkyyli , esim. SCH_3 ; SOalkyyli , esim. SOCH_3 ; ja $\text{SO}_2\text{alkyyli}$, esim. SO_2CH_3 .

Maininnanarvoisiin NR_7R_8 -substituentteihin kuuluvat NH_2 , NHalkyyli , N(alkyyli)_2 NHalkanoyyli . Alkyyliiryhmiin, joita R_7 tai R_8 voi kumpikin toisistaan riippumatta tarkoittaa, kuuluvat metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli. Alkanoyyliiryhmiin, joita R_7 ja R_8 voivat toisistaan riippumatta tarkoittaa, kuuluvat formyylili, asetyyli ja propionyylili. Yksittäisiä ryhmiä, joita $-\text{NR}_7\text{R}_8$ voi olla, ovat $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ja $-\text{NHCOCH}_3$. Parhaana pidettyihin ryhmiin, joita Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ja Ar voivat tarkoittaa, kuuluvat fenyyli tai pyridinyyli, jolloin Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ja Ar on valinnaisesti substituoitu parhaiten yhdellä tai useammalla halogeenilla, trihalogeenimetyylillä tai alkyylili Cl - 6-ryhmällä. Erityisen hyvänä pidetty ryhmä on fenyyli.

Suositteluihin ryhmiin, joita Ar_2 voi tarkoittaa, kuuluvat fenyyli, alkoksi-substituoitu fenyyli, $-\text{NR}_7\text{R}_8$ - tai fenyyli-substituoitu alkoksi Cl - 6. Kun fenyyli on substituoitu,

substituentti on parhaiten 4-asemassa.

Parhaina pidettyihin ryhmiin, joita Ar voi tarkoittaa, kuuluvat fenyyli ja 2-, 3- tai 4-pyridinyyli. Ar on parhaiten pyratsolirenkaan 5-asemassa.

Kun R_3 on alkyyli, R_3 voi olla pentyyli tai heksyyli ja erityisesti metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli.

Erityisen hyvänä pidetään yhdisteitä, joissa R_3 on vety, alkyyli C1 - 6 tai bentsyyli.

Erityisen hyvänä pidetään yhdisteitä, joissa R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, esimerkiksi kloori tai bromi, alkyyli, esimerkiksi metyyli tai etyyli tai aryyli-ryhmällä substituoitu alkyyli, 5 - 10 rengasatomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, hapesta ja rikistä, sisältävä aryyli-ryhmä. Yksittäisiin ryhmiin, joita R_4 ja R_5 voivat tarkoittaa, kuuluvat vety, alkyyli C1 - 6, esimerkiksi metyyli, fenyyli, pyridinyyli, dimetyyliaminofenyyli, furanyyli, tiofenyyli, fenyylialkyyli, esimerkiksi fenyylietyyli, ja pyridinyyli-alkyyli, esimerkiksi pyridinylietyyli.

Tietyillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä on yksi tai useampi kiraalisuuskeskus. Keksintö tuo myös esiin yhdisteet yksittäisinä optisina isomeereinä tai niiden raseemisina tai muina seoksina. Eräät kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä myös stereoisomeereinä, ja näissä tapauksissa keksintö tuo esiin kaikki stereoisomeeriset muodot. Erilaisia isomeerejä voidaan valmistaa ja/tai erottaa käyttämällä sinänsä tunnettuja tavanomaisia menetelmiä.

Keksintöä havainnollistetaan ei-rajoittavalla tavalla seuraavissa esimerkeissä, joissa lämpötila ovat Celsius-asteita.

Esimerkki 1N-(4-fenyyli-1H-pyratsol-3-amiini)(a) 4,5-dihydro-N-(4-fenyyli-1H-pyratsol-3-amiini)

1-fenyyli-1H-pyratsolidin-3-onin (8,1 g), 4-fenyyli-1H-pyratsolidin-3-onin (20 g) ja 4-tolueenisulfonihapon (5 g) seosta kuumennettiin öljyhauteella 140^o:ssa 15 minuuttia typpikaasun alla. Reaktioseos jäähdytettiin ja tuotteet liuotettiin 1-prosenttiseen natriumhydroksidiliuokseen ja eetteriin. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin 1-prosenttisellä suolahappoliuoksella, vedellä ja sen jälkeen kuivatettiin natriumsulfaattilla. Orgaaninen faasi suodatettiin ja haihdutettiin vaaleaksi öljyksi, josta hierrettäessä pentaanin kanssa saatiin aliotsakkeen yhdiste (6,0 g), sp. 187-8^o.

(b) N-(4-fenyyli-1H-pyratsol-3-amiini)

Mangaanidioksidia (2,5 g) lisättiin annoksittain 10-15 minuutin aikana vaiheen (a) tuotteen (3,43 g) liuokseen dikloorimetaanissa (300 ml), jota liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Sekoitettiin vielä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos suodatettiin, liuotin poistettiin ja saatu kumimainen aines kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (95:5), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,45 g), sp. 145-146^o.

Saatu: C:77,63; H:5,51, N:12,22 %.

C₂₂H₁₉N₃O, laskettu: C:77,41, H:5,58, N:12,31 %

Esimerkki 2N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-3-amiini

a) 4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (32,2 g), 4-metoksianiliinin (27,0 g) ja 4-tolueenisulfonihapon (1,0 g) seosta kuumennettiin 2 tuntia 160-170⁰:ssa.

Seos jäädytettiin ja lisättiin dikloorimetaania. Orgaaninen faasi pestiin laimealla suolahapolla, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin aliotsakkeen yhdiste (5,0 g), sp. 153-154⁰.

Saatu: C:71,41; H:6,3; N:15,74 %.

C₁₆H₁₇N₃O C:71,41; H:6,41; N:15,73 %.

b) N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini (50 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (500 ml) ja käsiteltiin annoksittain tunnin aikana aktivoidulla magnaani-dioksidilla (50 g). Seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia, minkä jälkeen suodatettiin bentoniitin läpi ja kromatografoitiin silikapylväässä käyttämällä eluointiaineena dikloorimetaania. Eluentit haihdutettiin kuiviin ja otsikkoyhdiste kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etanolista likaisenvalkoisena kiinteänä aineena (40 g), sp. 96-98⁰.

Saatu: C:72,45; H:5,74; N:15,84 %.

C₁₅H₁₅N₃O C:72,45; H:5,62; N:15,82 %

Esimerkki 3

a) Seuraavat N-1,diaryyli-4,5-dihydro-1H-pyratsoli-3-amiinit valmistettiin esimerkin 2a menetelmällä sopivasti substituoiduista 1-aryyli-4,5-dihydro-1H-pyratsoli-3-amiineista ja aryylimamiineista:

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-(4-metyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 163-165⁰;

4-(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoehappo, sp. 232-235⁰;

4,5-dihydro-N-metyyli-1,N-difenyyli-1H-pyratsol-3-amiini, sp. 100-102⁰;

4,5-dihydro-N-(4-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 142-143⁰;

2-(4-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 234-236⁰;

1-(4-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-N-(4-metyylipyridiini)-2-yyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 208-210⁰;

4,5-dihydro-1,N-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 155-6⁰;

(±)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyylii)-4-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 97-100⁰;

(±)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 47-50⁰;

1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-4,5-dihydro-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, s. 128-129⁰;

1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-4,5-dihydro-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 235-237⁰ (haj.);

1-(4-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 145-146⁰;

Etyyli 4-(4,5-dihydro-1-/4-metyylifenyyli/-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyyliasetatti;

4,5-dihydro-1-(4-metoksifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 145-146⁰;

Etyyli 4-/4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli/amino-fenyyliasetaatti;

4,5-dihydro-N-(3-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 115-117⁰;

Metyyli 4-(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminobentsoaatti;

N,N-dietyyli-4(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)-aminobentsamidi, sp. 235-238⁰ (haj.);

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 105-107⁰;

4,5-dihydro-N-(2-metoksipyridin-5-yyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 186-187⁰;

(±)4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1,5-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 186-188⁰;

4,5-dihydro-N-(2-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 133-135⁰;

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 157-159⁰;

1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 127-128⁰;

N-(3-asetyyli-4-metoksifenyyli)-4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

N-(4-aminofenyyli)-4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-

3-amiini;

N-/4-(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)-aminofenyyli/asetamidi;

4,5-dihydro-1,N-bis-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(3-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(4-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 154-156⁰;

N-(4-kloorifenyyli)-4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 144-147⁰;

4,5-dihydro-N-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 150-152⁰;

(±)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 116-119⁰;

(±)-5-(4-dimetyyliaminofenyyli)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-/4-(fenyylimetoksi)-fenyyli/-1H-pyratsoli-3-amiini;

4-(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsonitriili;

4,5-dihydro-1-(4-fluorifenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 156-158⁰;

(2-bentstiatsolyyli)-4,5-dihydro-1-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 223-226⁰ (haj.);

4,5-dihydro-N-(4-fenoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

(+)-4,5-dihydro-5-(2-furanyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 114-116⁰;

4,5-dihydro-N-(4-fenyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

(+)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(tien-2-yyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

(+)-4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(2-fenyyli-etyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

(+)-3-(2-/4,5-dihydro-3,4-metoksifenyyliamino-1-fenyyli-1H-pyratsol-5-yyli/etyyli)pyridiini;

4,5-dihydro-N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-naftalenyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 166-168⁰;

4-/4,5-dihydro-3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-6-metyylipyrimidiini, sp. 199-200⁰;

5-(4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino-1H-indoli;

4,5-dihydro-N-(3-hydroksi-4-propyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 167-170⁰;

(+)-4,5-dihydro-1,5-difenyyli-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-

3-amiini, sp. 168-170⁰;

b) Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin hapettamalla esimerkin 2(b) menetelmällä vataavat 1,N-diaryyli-dihydro-1H-pyratsoli-3-amiinit:

(1) N-(4-metoksifenyyli)-1-(4-metyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 108-9⁰;

(2) 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoehappo, sp. 220-221⁰;

(3) N-metyyli-1,N-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 77-79⁰;

(4) N-(4-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 115-117⁰;

(5) 1-(4-kloorifenyyli)-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 216-218⁰;

(6) 1-(4-kloorifenyyli)-N-(4-metyylipyridin-2-yyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 173-175⁰;

(7) 1,5-difenyyli-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 172-174⁰;

(8) 1,5,N-trienyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 113-115⁰;

(9) 1,N-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 88-91⁰;

(10) N-(4-metoksifenyyli)-4-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 110-111⁰;

(11) N-(4-metoksifenyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 111-113⁰;

- (12) 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 99-101⁰;
- (13) 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 170-171⁰;
- (14) Etyyli 4-(1-/4-metyylifenyyli/-1H-pyratsol-3-yyli)-aminofenyyliasettaatti, öljy;
- (15) 1-(4-metoksifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 143-144⁰;
- (16) Etyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyyliasettaatti, sp. 154-156⁰;
- (17) N-(3-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 123-5⁰;
- (18) 4-(3-fenyyliamino-1H-pyratsol-1-yyli)fenoli, sp. 175-187⁰;
- (19) Metyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoaatti, sp. 160-161⁰;
- (20) N,N-dietyyli-4-/(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino/-bentsamidi, sp. 167-8⁰;
- (21) N-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 102-103⁰;
- (22) N-(2-metoksipyridin-5-yyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, hemihydraatti, sp. 126-128⁰;
- (23) N-(4-metoksifenyyli)-1,5-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 172-173⁰;
- (24) N-(2-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, (öljy);

- (25) N-(2-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini,
(öljy);
- (26) N-(3-asetyyli-4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-
3-amiini, sp. 178-180⁰;
- (27) 1-(4-kloorifenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-
3-amiini, sp. 130⁰;
- (28) N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-trifluorimettylifenyli)-
1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 87-8⁰;
- (29) N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-pyridinyli)-1H-pyratsoli-3-
amiini, sp. 121-2⁰;
- (30) N-(4-aminofenyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini,
sp. 106-108⁰;
- (31) N-(4-(1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminofenyli)/aset-
amidi, sp. 187-189⁰;
- (32) 1,N-bis-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini,
sp. 134-136⁰;
- (33) N-(3-dimetyyliaminofenyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-
3-amiini, sp. 99-101⁰;
- (34) N-(4-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini,
sp. 108-110⁰;
- (35) N-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini,
sp. 105-107⁰;
- (36) N-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-
amiini, sp. 94-95⁰;
- (37) N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(3-pyridinyli)-1H-

pyratsoli-3-amiini, sp. 172-173⁰;

(38) N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 157-160⁰;

(39) N-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 120-122⁰;

(40) 5-(4-dimetyyliaminofenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 173-174⁰;

(41) N-(4-metoksifenyyli)-1-/4-(fenyylimetoksi)fenyyli/-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 134-136⁰;

(42) 4-(1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminobentsonitriili, sp. 150-153⁰;

(43) N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 121-122⁰;

(44) N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 87-88⁰;

(45) 1-(4-fluorifenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 107-9⁰;

(46) 1-(2-bentstiatsolyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 160-162⁰;

(47) N-(4-fenoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 76-78⁰;

(48) 5-(2-furanyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 115-116⁰;

(49) N-(4-fenyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 122-123⁰;

- (50) N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(tien-2-yyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 131-133⁰;
- (51) N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(2-fenyylietyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 87-89⁰;
- (52) 3-(2-/3-(4-metoksifenyyliamino -1-fenyyli-1H-}pyratsol-5-yyli/etyyli)pyridiini, sp. 109⁰;
- (53) N-(3-hydroksi-4-propyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 118-119⁰;
- (54) N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-naftalenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 151-2⁰;
- (55) 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-6-metyylypyrimidiini, sp. 127-129⁰ (haj.);
- (56) 5-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino-1H-indoli, sp. 139-141⁰;
- (57) 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-(1-pyrrolidinyyli)-pyratsoli-hydroklroidi, sp. 154-156⁰;
- (58) N-bentsyyli-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini-hydrokloridi, sp. 158-160⁰;
- (59) N-(4-desyylioksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 92-93⁰;
- (60) N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-kinolinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini.

Esimerkki 44-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenoli

N-(4-benzylioksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (3,17 g) suspensio etanolissa (600 ml) hydrattiin ilmakehän paineessa 10-prosenttisella palladium/hiilellä, kunnes vedyn kulutus lakkasi. Reaktioseos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen eetteri/petrolieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,3 g), sp. 147-8°.

Saatu: C: 71,61, H: 5,31, N: 16,76 %.

C₁₅H₁₃N₃O, laskettu: C: 71,71, H: 5,22, N: 16,73 %.

Esimerkki 5

Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 4 mukaisella menetelmällä:

1) 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/fenoli, sp. 192-194°.

Esimerkki 6N-/4-(2-dietyyliaminoetoksi)fenyyli/-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

Kaliumkarbonaattia (2,25 g), esimerkin 4 tuotetta (2,02 g) ja 2-dietyyliaminoetyylikloridi-hydrokloridia 81,39 g) dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin yhdessä 36 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin sen jälkeen vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljyä (2,4 g), joka liuotettiin uudelleen eetteriin (50 ml) ja lisättiin fumaarihapon (0,80 g) liuosta eetterissä (480 ml). Saatu sakka otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin

saatiin otsikkoyhdisteen 2E-buteenidioaattia (1,88 g),
sp. 58-63⁰ (haj.).

Saatu: C: 63,45; H: 6,52; N: 11,82; H₂O: 1,8 %.

$C_{25}H_{30}N_4O_5 \cdot 0,5 H_2O$

Laskettu: C: 63,16; H: 6,32; N: 11,78; H₂O: 1,8 %.

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä:

1) Etyyli 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-fenoksisetaatti, sp. 91-92⁰;

2) Etyyli 4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenoksisetaatti;

3) 1-/4-2-dietyyliaminometoksi)fenyyli/-N-(4-metoksifenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 66⁰;

Esimerkki 8

4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli)fenoksi-etikkahappo

Etyyli 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-fenoksisetaattia (1,0 g) etanolissa (200 ml) ja 10-prosentista natriumhydroksidia (5 ml) kuumennettiin 1 tunti refluksoiden. Jäähdytettiin ja saatu vaaleanpunainen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja käsiteltiin pienellä määrällä 10-prosenttista suolahappoa, jolloin saatiin violetinväristä kiinteää ainetta, joka erotettiin suodattamalla, huuhdeltin vedellä ja kuivattiin. Näin saatiin otsikkoyhdiste (0,85 g), sp. 163-165⁰.

Analyysi: Vesipitoisuus = 1,1 % termogravimetrisellä analyysillä.

Saatu: C: 62,96; H: 5,17; N: 12,23 %

$C_{18}H_{17}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$

Laskettu: C: 63,02; H: 5,07; N: 12,25 %.

ja vesipitoisuus 1,3 %.

Esimerkki 9

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 8 mukaisella menetelmällä:

(1) 4-(1-/4-metyylifenyyli/-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyyli-etikkahapon hemihydraatti, sp. 172-174⁰;

(2) 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyylietikkahappo, sp. 105-107⁰;

(3) 4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenoksietikkahappo, sp. 186-188⁰.

Esimerkki 10

4-(3-fenyyliamino-1H-pyratsol-1-yyli)fenoli

1-(4-metoksifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinia (6,7 g) ja 45-prosenttista bromivetyhappoa etikkahapossa (80 ml) kuumennettiin 10 tuntia 100⁰C:ssa. Jäähdytetty liuos kaadettiin veteen ja lisättiin 10-prosenttista natriumhydroksidia pH-arvoon 5; sen jälkeen seos tehtiin emäksiseksi kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla pH-arvoon 9. Seos uutettiin eetterillä (200 ml), joka kuivattiin ja käsiteltiin sykloheksaanilla (50 ml). Liuos haindutettiin höyryhauteella, kunnes saostuminen alkoi. Liuoksen annettiin jäähtyä ja saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (4,0 g), sp. 182-185⁰;

Analyysi:

Saatu: C: 71,33; H: 5,27; N: 16,56 %.

$C_{15}H_{13}N_3O$ Laskettu: C: 71,71; H: 5,18; N: 16,73 %.

Esimerkki 11

N-/(4-dietyyliaminometyyli)fenyyli/-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

N,N-dietyyli-4-/(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino/bentsamidin (0,93 g) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (40 ml) lisättiin litiumalumiinihydridin (0,23 g) suspensioon kuivassa tetrahydrofuraanissa (40 ml). Saatua seosta kuumennettiin typen alla refluksoiden 3 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen lisättiin natriumsulfaatin kyllästettyä liuosta, jolloin saatiin sakkaa. Supernatantti dekantoitui ja sakka pestiin eetterillä. Pesuliuokset ja supernatantti yhdistettiin ja uutettiin laimealla suolahapolla. Natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin ylimäärä saatuun vesikerrokseen, joka uutettiin etyyliasetaatilla. Saatu orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin. Liuotin poistettiin. Saatu öljy (0,72 g) liuotettiin uudelleen eetteriin (50 ml) ja lisättiin fumaarihapon (0,27 g) liuos eetterissä (177 ml). Saatu sakka otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen 2E-buteenidiaoattia (0,78 g), sp. 110-116° (haj.).

Saatu: C: 63,89; H: 6,08; N: 12,54; H_2O : 2,83 %.

$C_{24}H_{28}N_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

Laskettu: C: 64,18; H: 6,28; N: 12,48; H_2O : 2,8 %.

Esimerkki 12

N-(3-asetyyli-4-hydroksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

a) 4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenyyli-etanoaatti

4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenolin (2,0 g), etikka-happoanhydridin (4 g) ja rikkihapon (0,2 g) seosta kuumennettiin 100°C:ssa 15 minuuttia höyryhauteella, lisättiin vettä ja tuote otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin aliotsakkeen yhdiste (2,0 g) ruskeana kiinteänä aineena.

b) N-(3-asetyyli-4-hydroksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenyylietanoaatin (2,0 g) ja alumiinikloridin (3,0 g) seosta kuumennettiin 3 tuntia 140°C:ssa, lisättiin vettä ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaaniin. Orgaaninen faasi puhdistettiin kromatograafisesti silikapylväässä käyttämällä eluointiaineena dikloorimetaania. Haihduttamalla liuottimet saatiin otsikko-yhdiste värittömänä kiinteänä aineena (0,5 g), sp. 165-167°.

Analyysi:

Saatu: C: 69,54; H: 5,25; N: 14,0 %

$C_{17}H_{15}N_3O_2$

Laskettu: C: 69,3; H: 5,1; N: 14,3 %

Esimerkki 13

N-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

N-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (1,4 g) liuokseen dikloorimetaanissa (100 ml) lisättiin 3-klooriperbentsoehapon (2,0 g) liuos dikloorimetaanissa (20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Liuos pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi väritöntä otsikkoyhdistettä (1,2 g), sp. 185-187°;

Analyysi:

Saatu: C: 60,98; H: 4,71; N: 13,26 %.

$C_{16}H_{15}N_3O_2S$

Laskettu: C: 61,32; H: 4,82; N: 13,41 %

Esimerkki 14

N-(4-metyylisulfinyyli)fenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

3-klooriperbentsoehapon (0,9 g) liuos dikloorimetaanissa (20 ml) lisättiin 0^o:ssa N-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (1,4 g) liuokseen dikloorimetaanissa (100 ml) ja seosta sekoitettiin ja annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan 1 tunnin aikana. Liuos pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi. Öljy liuotettiin kuumaan veteen ja vähittäinen haihduttaminen pieneen tilavuuteen antoi otsikkoyhdisteen värittömänä kiinteänä aineena (1,2 g), joka otettiin talteen suodattamalla. sp. 123-124^o.

Analyysi:

Saatu: C: 64,71; H: 5,18; N: 14,10 %.

$C_{16}H_{15}N_3OS$

Laskettu: C: 64,64; H: 5,05; N: 14,4 %.

Esimerkki 15

2-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminotiatsool-4-oli

N-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)tiourea (4,2 g) ja etyyli 2-kloorietanoaatin (3,0 g) liuosta etyylialkoholissa (50 ml) kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Seos jäähdytettiin ja otsikkoyhdiste otettiin talteen suodattamalla keltaisena kiinteänä aineena 4,0 g, sp. 230^o.

Analyysi:

Saatu: C: 55,5; H: 3,98; N: 21,5 %.

$C_{12}H_{10}N_4OS$

Laskettu: C: 55,8; H: 3,88; N: 21,7 %.

Esimerkki 165-kloori-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

5-(4-metoksifenyyliamino)-2-fenyyli-pyratsolidin-3-onin (2,81 g) ja ylimääräisen fosforioksikloridin (4 ml) seosta kuumentettiin 1 tunti höyryhauteella 100^o:ssa. Lisättiin vettä ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatua otsikkoyhdistettä oli väritön kiinteä aine (1,5 g), sp. 119-121^o kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista.

Analyysi:

Saatu: C: 64,14; H: 4,54; N: 13,92 %.

C₁₆H₁₄N₃O Laskettu: C: 64,00; H: 4,66; N: 14,00 %.

Esimerkki 17N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

5-kloori-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (0,2 g), etanolin (10 ml) ja trietyyliamiinin (0,2 g) liuos pelkistettiin vedyllä ilmakehän paineessa 10% palladium/hiilellä (0,2 g) 3 tunnin aikana samalla sekoittaen. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin. Otsikkoyhdistettä jäi jäljelle värittömänä kiinteänä aineena, sp. 96-98^o. Tuotteen NMR- ja massaspektrit olivat identtisiä esimerkin 2 otsikkoyhdisteen spektrien kanssa.

Esimerkki 18N-(4-metoksifenyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini

N-(4-metoksifenyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiinin (0,05 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (1 ml) lisättiin natriumhydridin (0,015 g 50-prosenttista öljydispersiota), josta öljy on poistettu, sekoitettuun suspensioon dimetyyli-

formamidissa (0,5 ml). 10 minuutin kuluttua lisättiin difenyylijodoniumkloridia (0,102 g). 16 tunnin kuluttua seos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla, joka sen jälkeen kuivattiin ja haihdutettiin. Saatu öljy kromatografoitiin silikalla käyttämällä dikloorimetaania, joka sisälsi 3 % etyyliasetaattia. Näin saatiin otsikkoyhdiste (0,002 g), jonka NMR-, massa- ja IR-spektrit ja TLC-käyttäytyminen olivat identtisiä esimerkin 3.11. yhdisteen vastaavien arvojen kanssa.

Esimerkki 19

Metyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoaatti

4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoehappo (0,110 g) kuivassa dikloorimetaanissa käsiteltiin eetteripitoisen diatsometaanin ylimäärällä. 5 minuutin kuluttua liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 160-161⁰.

Väli tuotteiden valmistusmenetelmä

Esimerkki A

(+)-4,5-dihydro-1-fenyyli-5-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini

Fenyylihydratsiinia (7,6 g) lisättiin kuivaan etanoliin (100 ml) liuotettuun natriumiin (1,6 g) ja seosta refluksoitiin 0,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin, lisättiin 3-pikolylideeni-akrylonitriiliä (0,1 g) ja saatu sakka erotettiin suodattamalla, huuhdeltiin pienellä määrällä etanolia ja sen jälkeen eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena jauheena (5,9 g), sp. 185-187⁰.

Samalla tavalla valmistettiin:

- 1) 4,5-dihydro-1-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini,

sp. 167-170⁰.

2) (+)4,5-dihydro-5-(4-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini, sp. 165⁰.

3) (+)4,5-dihydro-5-(2-furanyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

4) (+)4,5-dihydro-1-fenyyli-5-(2-tienyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini.

5) (+)4,5-dihydro-1-fenyyli-5-(2-fenyylietyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini.

6) (+)3-(2-(3-amino-4,5-dihydro-1-fenyyli-1H-pyratsoli-5-yyli)etyyli)pyridiini.

Esimerkki B

5-(3-pyridinyyli)pent-2-eeninitriili

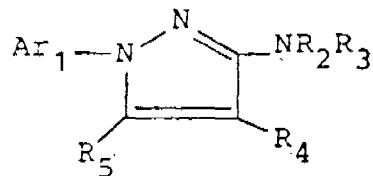
50 % paino/paino natriumhyridin suspensio öljyssä (1,87 g) pestiin petrolieetterillä (kp. 40-60⁰) ja sen jälkeen sekoitettiin kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) 5⁰:ssa. Tähän suspensioon lisättiin tipottain dietyylisyanofosfonaattia (6,9 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml). Saatua kirkasta liuosta sekoitettiin 15 minuuttia ennenkuin lisättiin tipottain 3-(3-pyridinyyli)propionaldehydiä (5,2 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia huoneen lämpötilassa, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskeaa öljyä (4,4 g). Kaasukromatografia ja massaspektrometria osoittivat, että öljy muodostui otsikon nitriilin trans- ja cis-isomeereistä (m/e kummallakin 158) suhteessa 5:3.

Esimerkin B mukaisella menetelmällä valmistettiin:

5-fenyyli-pent-2-eeninitriili (E:Z, 2:1).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa kaavan I mukaista yhdistettä



I

jossa

joko R₂ on vety, alkyyli tai Ar₂, ja

R₃ on vety, alkyyli tai Ar₃-ryhmällä substituoitu alkyyli; tai R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä ketjun -(CH₂)_m-;

R₄ ja R₅, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, Ar, alkyyli tai Ar-substituoitu alkyyli,

Ar₁, Ar₂ ja Ar, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta aryyli tai aryyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista:

halogeeni, hydroksi, -CN, -COR₆, trihalogeenimetyyli, alkoksi, -COR₆-substituoitu alkoksi, -NR₇R₈-substituoitu alkoksi, alkyyli, -COR₆-substituoitu alkyyli, NR₇R₈-substituoitu alkyyli, Ar₃-substituoitu alkoksi, S(O)_nR₉, -NR₇R₈ tai OAr₃;

R₆ on -OR₁₀, -NR₇R₈, vety tai alkyyli;

R₇ ja R₈, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkanoyyli tai Ar₃;

R₉ on alkyyli tai Ar₃;

R₁₀ on vety, alkyyli tai Ar₃;

m on kokonaisluku 3 - 6;

n on 0, 1 tai 2; ja

Ar₃ on substituoitumaton aryyli;

edellyttäen, että

i) R₂ ja R₃ eivät molemmat tarkoita vetyä;

ii) kun R₃ ja R₄ tarkoittavat vetyä ja R₅ ja R₂ tarkoittavat molemmat fenyyliä, niin Ar₁ ei ole fenyyli, 4-metyylifenyyli

tai 4-metoksifenyyli;

iii) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 tarkoittaa fenyyliä ja R_2 tarkoittaa 4-metyylifenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli tai 4-bromifenyyli;

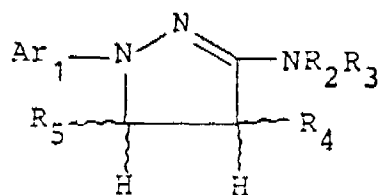
iv) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 tarkoittaa 4-metoksifenyyliä ja R_2 tarkoittaa 4-kloorifenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli; ja

v) kun R_3 ja R_4 tarkoittavat molemmat vetyä, R_5 tarkoittaa 4-metyylifenyyliä ja R_2 tarkoittaa 4-hydroksifenyyliä, niin Ar_1 ei ole fenyyli,

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdoksia,

t u n n e t t u siitä, että

(a) hapetetaan selektiivisesti vastaava kaavan II mukainen yhdiste



II

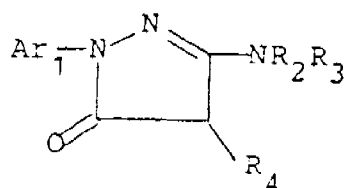
jossa Ar_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä,

(b) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OH, hydrogenolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OR_{20} , jossa R_{20} on hydrogenolysoituva ryhmä,

(c) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu alkoksilla, $-COR_6$ -substituoidulla alkoksilla, $-NR_7R_8$ -substituoidulla alkoksilla tai Ar_3 -substituoidulla alkoksilla, alkyloimalla sopivasti toimivalla alkylontiaineella vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä OH,

(d) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu yhdellä

- tai useammalla ryhmällä $-\text{COOH}$, $-\text{COOH}$ -substituoidulla alkoksilla tai $-\text{COOH}$ -substituoidulla alkyylillä, hydrolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu yhdellä tai useammalla $-\text{COOalkyyli}$ -substituoidulla alkoksilla tai $-\text{COOalkyyli}$ -substituoidulla alkyylillä,
- (e) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu ryhmällä $-\text{OH}$, lohkaisemalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu $-\text{Oalkyyli}$ -substituoidulla alkyylillä,
- (f) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu $-\text{NR}_7\text{R}_8$ -substituoidulla alkyylillä, pelkistämällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ -substituoidulla alkyylillä,
- (g) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu $-\text{COalkyyli}$ -substituoidulla orto-asemassa $-\text{OH}$ -ryhmään nähden, Fries-toisiinnuttamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi ryhmistä Ar_1 , Ar_2 ja Ar on substituoitu $-\text{OCOalkyyli}$ -substituoidulla alkyylillä,
- (h) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 1 tai 2, hapettamalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0 tai 1,
- (i) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar_2 on 4-hydroksi-2-tiatsolyyli, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on $-\text{CSNH}_2$, reagoimaan alkyyli 2-halogeenietaanoin kanssa,
- (j) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 on halogeeni, saattamalla vastaava kaavan III mukainen yhdiste

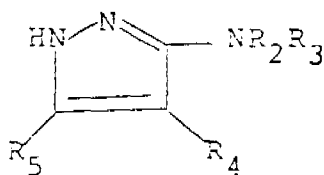


III

jossa Ar_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,
reagoimaan halogenointiaineen kanssa,

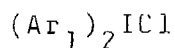
(k) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5
on vety, pelkistämällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste,
jossa R_5 on halogeeni,

(l) kaavan IV mukainen yhdiste



IV

jossa R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä,
saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



V

jossa Ar_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

(m) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on
-COOalkyyli-ryhmä, esteröimällä vastaava kaavan I mukainen
yhdiste, jossa on -COOH-ryhmä,
ja haluttaessa tai tarvittaessa muunnetaan kaavan I mukainen
yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi johdokseen
tai päinvastoin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R_2 on Ar_2 .

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ja Ar , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta aryyliiryhmä, jossa 5 - 10 rengasatomia valittuna hiilestä, tyydestä, hapestä ja rikistä, jolloin Ar_1 , Ar_2 ja Ar on valinnaisesti substituoitu kuten patenttivaatimuksessa 1.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 ja Ar , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on kukin toisistaan riippumatta fenyyli tai pyridinyyli; Ar_1 , Ar_2 ja Ar on tällöin valinnaisesti substituoitu patenttivaatimuksessa 1 määritellyllä tavalla.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar_2 on alkoksifenyyli.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_4 ja R_5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alkyyli tai aryyliiryhmällä substituoitu alkyyli, jolloin aryyliiryhmässä on 5 - 10 rengasatomia valittuna hiilestä, tyydestä, hapestä ja rikistä.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on N-(4-metoksifenyyli)-1-(fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini).

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on:

N-(4-fenyyli-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

N-(4-metoksifenyyli)-1-(4-metyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

4-(1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminobentsoehappo;

N-metyyli-1,N-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

N-(4-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

1-(4-kloorifenyyli)-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(4-kloorifenyyli)-N-(4-metyylipyridin-2-yyli)-1H-pyratsoli;
 1,5-difenyyli-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1,5,N-trifenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1,N-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-4-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-5-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-N-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 Etyyli 4-(1-/4-metyylifenyyli/-1H-pyratsol-3-yyli)amino-fenyyliasettaatti;
 1-(4-metoksifenyyli)-N-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 Etyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyyliasettaatti;
 N-(3-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 4-(3-fenyyliamino-1H-pyratsol-1-yyli)fenoli;
 Metyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoaatti;
 N,N-dietyyli-4-/(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino/-bentsamidi;
 N-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(2-metoksipyridin-5-yyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1,5-difenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(2-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(2-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(3-asetyyli-4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(4-kloorifenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;

N-(4-aminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-/4-(1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminofenyyli/asetamidi;
 1,N-bis-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(3-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 5-(4-dimetyyliaminofenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-/4-(fenyylietoksi)fenyyli/-1H-pyratsoli-3-amiini;
 4-(1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-yyli)aminobentsonitriili;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-pyridinyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(4-fluorifenyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 1-(2-bentstiatsolyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-fenoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 5-(2-furanyyli)-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-fenyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(tien-2-yyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-5-(2-fenyylietyyli)-1H-pyratsoli-3-amiini;
 3-(2-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-5-yyli/etyyli)pyridiini;
 N-(3-hydroksi-4-propyyliifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;

N-(4-metoksifenyyli)-1-(2-naftalenyyli)-1H-pyratsoli-
 3-amiini;
 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-6-
 metyyliiprimidiini;
 5-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)amino-1H-indoli;
 1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-3-(1-pyrrolidinyyli)-py-
 ratsoli;
 N-bentsyyli-1-(3-trifluorimetyylifenyyli)-1H-pyratsoli-
 3-amiini;
 N-(4-desyylioksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-amiini;
 N-(4-metoksifenyyli)-1-(3-kinolinyyli)-1H-pyratsoli-3-
 amiini;
 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenoli;
 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/fenoli;
 N-/4-dietyyliaminoetoksi)fenyyli/-1-fenyyli/1H-pyratsoli-
 3-amiini;
 Etyyli 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-
 fenoksisetaatti;
 Etyyli 4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenoksisetaatti;
 1-/4-(2-dietyyliaminoetoksi)fenyyli/-4-N-(4-metoksifenyyli)-
 1H-pyratsoli-3-amiini;
 4-/3-(4-metoksifenyyliamino)-1H-pyratsol-1-yyli/-fenoksi-
 etikkahappo;
 4-(1-/4-metyylifenyyli/-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyyli-
 etikkahappo;
 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminofenyylietikkahappo;
 4-/1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli/aminofenoksietikkahappo;
 4-(3-fenyyliamino-1H-pyratsol-1-yyli)fenoli;
 N-(4-dietyyliaminometyyli)fenyyli/-1-fenyyli-1H-pyratsoli-
 3-amiini;
 N-(3-asetyyli-4-hydroksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-
 3-amiini;
 N-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsol-
 3-amiini;
 N-(4-metyylisulfinyyylifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-3-
 amiini;
 2-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminotiatsol-4-oli;

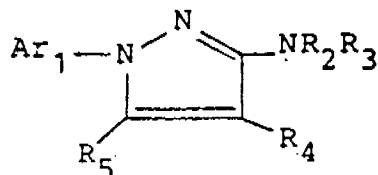
5-kloori-N-(4-metoksifenyyli)-1-fenyyli-1H-pyratsoli-
3-amiini; tai
metyyli 4-(1-fenyyli-1H-pyratsol-3-yyli)aminobentsoaatti.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaisen yhdisteen,
jolla on kaava I, käyttö valmistettaessa lääkettä, joka
on tarkoitettu tulehdustilan hoitoon tai profylaksiaan.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö, t u n n e t -
t u siitä, että tulehdustila on psoriasis.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I



I

där

R_2 antingen är väte, alkyl eller Ar_2 , och

R_3 är väte, alkyl eller med en Ar_3 -grupp substituerad alkyl;

eller R_2 och R_3 tillsammans bildar en kedja $-(CH_2)_m-$;

R_4 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, är envar oberoende av varandra väte, halogen, Ar, alkyl eller Ar-substituerad alkyl,

Ar_1 , Ar_2 och Ar, vilka kan vara likadana eller olika, är envar oberoende av varandra aryl eller aryl, som substituerats med en eller flera av följande:

halogen, hydroxi, $-CN$, $-COR_6$, trihalogenmetyl, alkoxi, $-COR_6$ -substituerad alkoxi, $-NR_7R_8$ -substituerad alkoxi, alkyl, $-COR_6$ -substituerad alkyl, NR_7R_8 -substituerad alkyl, Ar_3 -substituerad alkoxi, $S(O)_nR_9$, $-NR_7R_8$ eller OAr_3 ;

R_6 är $-OR_{10}$, $-NR_7R_8$, väte eller alkyl;

R_7 och R_8 , vilka kan vara likadana eller olika, är envar oberoende av varandra väte, alkyl, alkanoyl eller Ar_3 ;

R_9 är alkyl eller Ar_3 ;

R_{10} är väte, alkyl eller Ar_3 ;

m är ett heltal 3 - 6;

n är 0, 1 eller 2; och

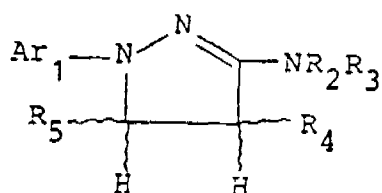
Ar_3 är osubstituerad aryl;

förutsatt, att

i) R_2 och R_3 icke vardera avser väte;

ii) då R_3 och R_4 avser väte och R_5 och R_2 bägge avser fenyl, är Ar_1 icke fenyl, 4-metylfenyl eller 4-metoxifenyl;

- iii) då R_3 och R_4 bägge avser väte, avser R_5 fenyl och R_2 avser 4-metylfenyl, är Ar_1 icke fenyl eller 4-bromfenyl;
 iv) då R_3 och R_4 bägge avser väte, avser R_5 4-metoxifenyl och R_2 avser 4-klorfenyl, är Ar_1 icke fenyl; och
 v) då R_3 och R_4 bägge avser väte, avser R_5 4-metylfenyl och R_2 avser 4-hydroxifenyl, är Ar_1 icke fenyl, och deras farmaceutiskt godtagbara derivater, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 (a) oxideras selektivt en motsvarande förening med formeln II



II

- där Ar_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 avser samma som ovan,
 (b) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en OH-grupp, genom att hydrogenolysa en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en OR_{20} -grupp, där R_{20} är en hydrogenolyserbar grupp,
 (c) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med alkoxi, med $-COR_6$ -substituerad alkoxi, $-NR_7R_8$ -substituerad alkoxi eller Ar_3 -substituerad alkoxi, genom att med ett lämpligt fungerande alkyleringsmedel alkylera en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en OH-grupp,
 (d) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en eller flera $-COOH$ -grupper, med $-COOH$ -substituerad alkoxi eller med $-COOH$ -substituerad alkyl, genom att hydrolysera en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en eller flera $-COOalkyl$, $-COOalkyl$ -substituerad alkoxi eller $-COOalkyl$ -substituerad alkyl,
 (e) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med en OH-grupp, genom att avspjälka en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med $-Oalkyl$,

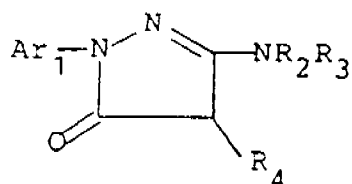
(f) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med $-NR_7R_8$ -substituerad alkyl, genom att reducera en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med $-CONR_7R_8$ -substituerad alkyl;

(g) bildas en förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med $-COalkyl$ i orto-ställning i förhållande till $-OH$ -gruppen, genom att Fries-omlagra en motsvarande förening med formeln I, där en eller flera av grupperna Ar_1 , Ar_2 och Ar substituerats med $-OCOalkyl$,

(h) bildas en förening med formeln I, där n är 1 eller 2, genom att selektivt oxidera en motsvarande förening med formeln I, där n är 0 eller 1,

(i) bildas en förening med formeln I, där Ar_2 är 4-hydroxi-2-tiazolyl, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där R_2 är $-CSNH_2$, att reagera med alkyl-2-halogenetanoat,

(j) bildas en förening med formeln I, där R_5 är halogen, genom att bringa en motsvarande förening med formeln III

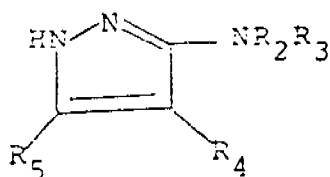


III

där Ar_1 , R_2 , R_3 och R_4 avser samma som ovan, att reagera med ett halogeneringsmedel,

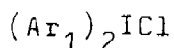
(k) bildas en förening med formeln I, där R_5 är väte, genom att reducera en motsvarande förening med formeln I, där R_5 är halogen,

(l) en förening med formeln IV



IV

där R_2 , R_3 , R_4 och R_5 avser samma som ovan, bringas att reagera med en förening med formeln V



V

där Ar_1 avser samma som ovan, eller

(m) bildas en förening med formeln I, som har en -COOalkyl-grupp, genom att förestra en motsvarande förening med formeln I, som har en -COOH-grupp,

och vid behov eller om så önskas omvandlas en förening med formeln I till sitt farmaceutiskt godtagbara derivat eller tvärtom.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är Ar_2 .

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 och Ar, vilka kan vara likadana eller olika, är envar oberoende av varandra en arylgrupp med 5 - 10 ringatomer valda av kol, kväve, syre och svavel, varvid Ar_1 , Ar_2 och Ar selektivt substituerats såsom i patentkrav 1.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 och Ar, vilka kan vara likadana eller olika, är envar oberoende av varandra fenyl eller pyridinyl; Ar_1 , Ar_2 och Ar har härvid selektivt substituerats på det i patentkrav 1 definierade sättet.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att Ar_2 är alkoxifenyl.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_4 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, är oberoende av varandra väte, halogen, alkyl eller med en arylgrupp substituerad alkyl, varvid arylgruppen har 5 - 10 ringatomer valda av kol, kväve, syre och svavel.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln I är N-(4-me-

toxifenyl)-1-(fenyl-1H-pyrazol-3-amin).

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att en förening med formeln I är:

N-(4-fenylmetoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-1-(4-metylfenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminobensoesyra;
N-metyl-1,N-difenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-dimetylaminofenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
1-(4-klorfenyl)-N-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
1-(4-klorfenyl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-amin;
1,5-difenyl-N-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
1,5,N-trifenyl-1H-pyrazol-3-amin;
1,N-difenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-4-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-5-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
1-(3-trifluormetylfenyl)-N-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
1-(3-trifluormetylfenyl)-N-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
Etyl 4-(1-/4-metylfenyl/-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylacetat;
1-(4-metoxifenyl)-N-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
Etyl 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylacetat;
N-(3-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
4-(3-fenylamino-1H-pyrazol-1-yl)fenol;
Metyl 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminobensoat;
N,N-dietyl-4-/(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino/-bensamid;
N-(4-metoxifenyl)-N-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(2-metoxypyridin-5-yl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-1,5-difenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(2-metylfenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(2-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
N-(3-acetyl-4-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
1-(4-klorfenyl)-N-(4-metoxifenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-1-(3-trifluormetylfenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
N-(4-metoxifenyl)-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;

N-(4-aminofenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-/4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl/acetamid;
 1,N-bis-(4-metoxifenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(3-dimetylaminofenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metylifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-klorifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(3,4-dimetoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-5-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metyltiofenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 5-(4-dimetylaminofenyl)-N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-/4-(fenylmetoksi)fenyl/-1H-pyrazol-3-amin;
 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminobensonitril;
 N-(4-metoxifenyl)-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-(3-trifluormetylfenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 1-(4-fluorfenyl)-N-(4-metoxifenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 1-(2-benstiazolyl)-N-(4-metoxifenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-fenoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 5-(2-furanyl)-N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-fenylaminofenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-5-(tien-2-yl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-5-(2-fenyletyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 3-(2-/3-(4-metoxifenylamino)-1-fenyl-1H-pyrazol-5-yl/etyl)pyridin;
 N-(3-hydroxi-4-propylfenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-(2-naftalenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 4-/3-(4-metoxifenylamino)-1H-pyrazol-1-yl/-6-metylpyrimidin;
 5-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-1H-indol;
 1-(3-trifluormetylfenyl)-3-(1-pyrrolidinyl)-pyrazol;
 N-bensyl-1-(3-trifluormetylfenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-decyloksifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metoxifenyl)-1-(3-kinolinyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenol;
 4-/3-(4-metoxifenylamino)-1H-pyrazol-1-yl/fenol;
 N-/4-dietylaminooetoksi)fenyl/-1-fenyl/1H-pyrazol-3-amin;

Etyl 4-/3-(4-metoxifenylamino)-1H-pyrazol-1-yl/-fenoxiacetat;
 Etyl 4-/1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl/aminofenoxiacetat;
 1-/4-(2-dietylaminooetoxi)fenyl/-4-N-(4-metoxifenyl)-1H-pyrazol-3-amin;
 4-/3-(4-metoxifenylamino)-1H-pyrazol-1-yl/-fenoxi-ättiksyra;
 4-(1-/4-metylfenyl/-1H-pyrazol-3-yl)aminofenyl-ättiksyra;
 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminofenylättiksyra;
 4-/1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl/aminofenoxiättiksyra;
 4-(3-fenylamino-1H-pyrazol-1-yl)fenol;
 N-/(4-dietylaminometyl)fenyl/-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(3-acetyl-4-hydroxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metylsulfonylfenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 N-(4-metylsulfinylfenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin;
 2-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminotiazol-4-ol;
 5-klor-N-(4-metoxifenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-3-amin; eller
 metyl 4-(1-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)aminobensoat.

9. Användning av en förening med formeln I enligt något av patentkraven 1 - 8 vid framställning av ett läkemedel, som avsetts för skötsel av inflammationstillstånd eller dess profylax.

10. Användning enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att inflammationstillståndet är psoriasis.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4 149 005, 007 & 231/08 (Montedison)

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

EP P 22 578, AGIX 31/415, P 55 418, COZ D 23/06
(Wellcome)

P 70 376, COZ D 23/06 (Cyanamide)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, Vol. 101 (1984) 6482j
J. Prakt. Chem., 1984, 326(1) 54-62

Chemical Abstracts, vol. 101 (1984) 24438d
Plaste Kautsch., 1984, 31(3) 92-4

TVK

Allekirjoitus