

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811834 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **811834**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D487/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.06.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.06.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.12.1981**

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

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

13.06.1980 GB 8019342 11.03.1981 GB 8107621

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hassall, Cedric Herbert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Lawton, Geoffrey, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •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

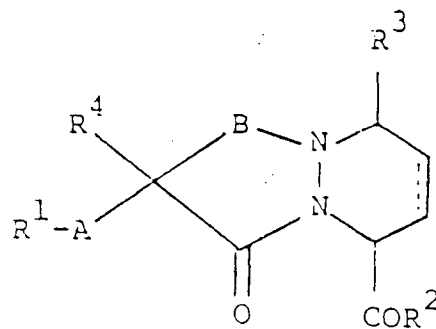
Pyratsolopyridatsiinijohdannaisia

Pyrazolopyridazinderivat

Pyratsolopyridatsiinijohdannaisia

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat pyratso-
 lopyridatsiinijohdannaiset. Tarkemmin keksintö käsit-
 5 telee pyratsolopyridatsiinijohdannaisia, menetelmää
 niiden valmistamiseksi ja ⁿsiitä sisältäviä farmaseut-
 tisia valmisteita. Keksintö käsittelee myös näiden
 johdannaisten käyttöä.

Esillä olevan keksinnön ^{mukaiset} ~~käyttöön antamat~~
 10 pyratsolopyridatsiinijohdannaiset ovat yhdisteitä
~~joiden yleinen kaava on:~~
 yleiseltä kaavaltaan:



jossa A tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai propy-
 leeniryhmää, joka voi olla alemman alkyyliryhmän
 substituoina, B esittää karbonyyli- tai metyleeni-
 ryhmää, R^1 tarkoittaa halogeeniatomia tai karboksyyli-,
 25 alempi alkoksikarbonyyli-, hydroksiaminokarbonyyli-,
 merkaptto-, alempi alkanoyylitio- tai aryyli (alempi
 alkyylitio)ryhmää, R^2 tarkoittaa hydroksi-, alempi
 alkoksi- tai aminoryhmää, R^3 tarkoittaa vetyatomia
 tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli (alempi
 30 alkyyli)ryhmää, R^4 tarkoittaa vetyatomia tai alempi
 alkyyli-, aryyli- tai aryyli (alempi alkyyli)ryhmää
 tai kaavan $-A-R^1$ mukaista ryhmää, jossa A:lla ja R^1 :llä
 on aikaisemmin annettu merkitys ja katkoviiva merkitsee

vapaavalintaa tai sen hiili-hiilisiidoksen, joka voi esiintyä vain, kun R tarkoittaa karbonyyliryhmää, ja kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, joissa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

Tässä patenttijulkaisussa käytettynä termi "alempi alkyyli" yksinään tai yhteyksissä tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliryhmää, joka edullisesti sisältää 1-6 hiiliatomia (esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, tert.-butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-ryhmät). Termi "alempi alkoksi" yksin tai yhteyksissä tarkoittaa alkoksiryhmää, joka edullisesti sisältää 1-6 hiiliatomia (esim. metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi jne.) Esimerkkejä alempi alkoksikarbonyyliryhmästä ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli jne. Alemman alkanoyylitioryhmän alempi alkanoyyliosa on suoraketjuisen tai haaroittuneen alkaanikarboksyylihapon johdannainen, joka edullisesti sisältää enintään 6 hiiliatomia kuten etikka-
 happo, propionihappo, voi-happo, isovoihappo, valeriaana-
 happo-, pivaalihappo jne, esimerkkejä alempi alkanoyylitioryhmistä ovat siten asetyylitio-, propionyyli-
 tio- jne. Termi "aryyli" yksin tai yhteyksissä tarkoittaa fenyyli-ryhmää tai fenyyli-ryhmää, yksi tai useam-
25 ? pia, jolla on substituentteja, jotka on valittu halogeeniatomeista, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, trifluorimetyyli- ja vastaavista ryhmistä. Esimerkki aryyli-(alempi alkyylitio)ryhmästä on bentsyyli-ryhmä. Termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria,
 30 bromia tai jodia.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa B tarkoittaa karbonyyliryhmää. R^1 tarkoittaa edullisesti merkaptoryhmää. R^2 tarkoittaa edullisesti hydroksiryhmää. R^3 :n edullinen merkitys on vety. R^4
 35 tarkoittaa edullisesti vetyatomia tai alempi alkyyli-

ryhmää, erikoisesti metyyli- tai etyyli-ryhmää, tai
aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää, erikoisesti bentsyyli-
liryhmää.

Yllä esitetyn perusteella erikoisen edulliset
5 kaavan I mukaiset yhdisteet ovat ne, joissa B tarkoittaa
karbonyyli-ryhmää, R^1 tarkoittaa merkaptoryhmää,
 R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää ja R^4 tarkoittaa vetyä
tai metyyli-, etyyli- tai bentsyyli-ryhmää.

Erikoisen edullinen edellä esitetyn kaavan I
10 mukainen yhdiste on:

2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptometyyli)-2-met-
tyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
karboksyylihappo.

Edelleen edullisia edellä esitetyn kaavan I
15 mukaisia yhdisteitä ovat: *Tarpoelonta*

heksahydro-2-merkaptometyyli-2-metyyli-1,3-
diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyli-
happo,

heksahydro-2-(2-merkaptometyyli)-2-metyyli-1,3-
20 diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyli-
happo,

heksahydro-2-(2-merkaptometyyli)-1,3-diokso-1H-
pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappo,

heksahydro-2,2-bis(2-merkaptometyyli)-1,3-diokso-
25 1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappo,

2-etyyli-heksahydro-2-(2-merkaptometyyli)-1,3-
diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyli-
happo,

2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptomet-
30 etyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
5-karboksyylihappo,

2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptomet-
etyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
karboksyylihappo,

35 heksahydro-2-merkaptometyyli-3-okso-1H-pyratsolo-

/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappo ja
 heksahydro-2-(2-merkaptioetyyli)-2-metyyli-3-
 okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyli-
 happo,

5 Seuraavat ovat esimerkkejä muista mielenkiin-
 toisista yhdisteistä, jotka kuuluvat edellä esitetyn
 kaavan I mukaisten yhdisteiden joukkoon.

Dietyyli-5-tert-butoksikarbonyyli-heksahydro-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-di-
 10 asetaatti,

2,2-bis(2-etoksikarbonyylietyyli)-heksahydro-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksy-
 laatti,

tert-butyli-2,2-bis(asetyylitioetyyli)-heksa-
 15 hydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
 karboksylaatti,

tert-butyli-2,2-bis(2-asetyylitioetyyli)-
 heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
 ni-5-karboksylaatti,

20 tert-butyli-2-(2-asetyylitioetyyli)-heksahydro-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksy-
 laatti,

tert-butyli-2-asetyylitioetyyli-heksahydro-
 2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
 25 5-karboksylaatti,

tert-butyli-2-(2-asetyylitioetyyli)-heksa-
 hydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
 ni-5-karboksylaatti,

tert-butyli-2-(3-asetyylitioopropyyli)-
 30 heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
 pyridatsiini-5-karboksylaatti,

dietyyli-5-karboksi-heksahydro-1,3-diokso-
 1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaatti,

5-karboksi-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 35 /1,2-a/pyridatsiini-2,2-dietikkahappo,

2-(2-asetyyilitioetyyli)-heksahydro-2-metyyli-
1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karbok-
syylihappo,

2-(3-asetyyilitiopropyli)-heksahydro-2-metyyli-
5 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyy-
lihappo,

metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-2-
metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
5-karboksylaatti,

10 metyyli-2-(2-asetyyilitioetyyli)-2,3,5,8-tetra-
hydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
ni-5-karboksylaatti,

tert-butyli-2-(2-asetyyilitioetyyli)-2-etyyli-
heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
15 5-karboksylaatti,

2-(2-asetyyilitioetyyli)-2-etyyli-heksahydro-
1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karbok-
syylihappo,

metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-
20 jodietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
5-karboksylaatti,

metyyli-2-(2-asetyyilitioetyyli)-2-bentsyyli-
2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
pyridatsiini-5-karboksylaatti,

25 metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodi-
etyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
karboksylaatti,

metyyli-2-(2-asetyyilitioetyyli)-2-etyyli-2,3,5,8-
tetrahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
30 5-karboksylaatti,

tert-butyli-heksahydro-2-/(N-hydroksikarbamo-
yyli)metyyli/-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
pyridatsiini-5-karboksylaatti,

heksahydro-2-/(N-hydroksikarbamoyyli)metyyli/-
35 2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
karboksyylihappo,

tert-butyli-2-bromimetyyli-heksahydro-3-okso-
1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaatti,

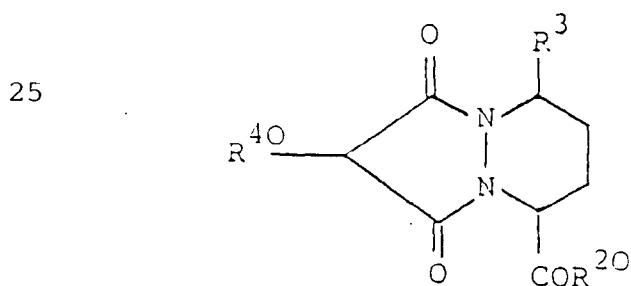
tert-butyli-2-asetyylitiometyyli-heksahydro-
3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaatti,

5 2-asetyylitiometyyli-heksahydro-3-okso-1H-
pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappo ja

tert-butyli-heksahydro-2-(2-asetyylitio-
etyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
ni-5-karboksylaatti.

10 Esillä olevan keksinnön käyttöön antaman mene-
telmän mukaan edellä mainitut pyratsolopyridatsiini-
johdannaiset (s.o. kaavan I mukaiset yhdisteet ja
kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, joissa R^1 tar-
koittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksi-
15 ryhmää, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväk-
syttävien emästen kanssa) valmistetaan seuraavasti

(a) Kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää, R^1 tarkoittaa
alempi alkoksikarbonyyli- tai alempi alkanoyyli-
20 tioryhmää, R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää ja 5,7-
asemassa on yksinkertainen sidos, yleisen kaavan



II

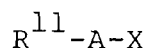
30

mukainen yhdiste

jossa R^3 :lla on edellä annettu merkitys, R^{20} tarkoittaa
alempi alkoksiryhmää ja R^{40} tarkoittaa vetyatomia

35 tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)-
ryhmää,

saatetaan reagoimaan yleisen kaavan

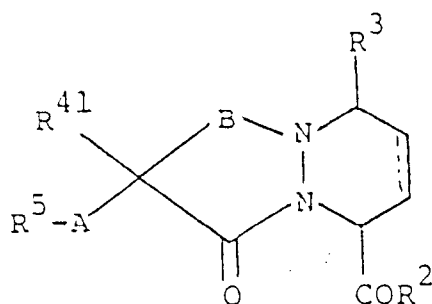


III

mukaisen yhdisteen kanssa

jossa A:lla on aikaisemmin annettu merkitys, R^{11} tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyli- tai alempi alkanyylitioryhmää ja X tarkoittaa lähtevää atomia tai ryhmää,

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia, halogenoidaan sopivasti yleisen kaavan



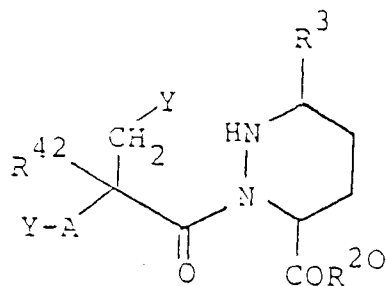
IV

20 mukainen yhdiste

jossa A:lla, B:llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja katkoviivalla on aikaisemmin annettu merkitys, R^5 tarkoittaa hydroksiryhmää ja R^{41} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli- tai aryyli- (alempi alkyyli) ryhmää tai kaavan $-A-R^5$ mukaista ryhmää,

(c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa B tarkoittaa metyleeniryhmää, R^1 tarkoittaa halogeeniatomia ja R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, yleisen kaavan

5



V

mukainen yhdiste

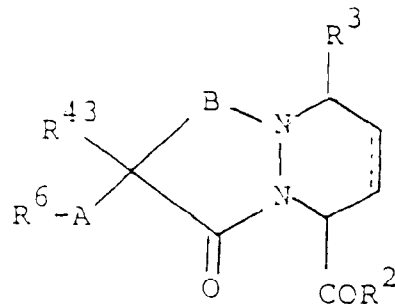
10 jossa A:lla, R^3 :lla, ja R^{20} :llä on aikaisemmin annettu merkitys, Y tarkoittaa halogeeniatomia ja R^{42} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A-Y mukais-
ta ryhmää,

15 saatetaan renkaan muotoon
tai

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää, korvataan halogeeniatomi vastaavassa kaavan I mukai-
20 sessa yhdisteessä, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia, alempi alkoksikarbonyyliryhmällä sinänsä tunnetulla tavalla,

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkanoyylitio- tai aryy-
25 li-(alempi alkyyliitio)ryhmää, saatetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia tai yleisen kaavan

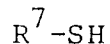
5



VI

mukaista yhdistettä
 jossa A:lla, B:llä, R²:lla, R³:lla ja katkoviivalla
 10 on aikaisemmin annettu merkitys, R⁶ tarkoittaa alempi
 alkyylisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksi-ryhmää
 ja R⁴³ tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli-
 tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A-R⁶ mukais-
 ta ryhmää,

15 reagoimaan yleisen kaavan

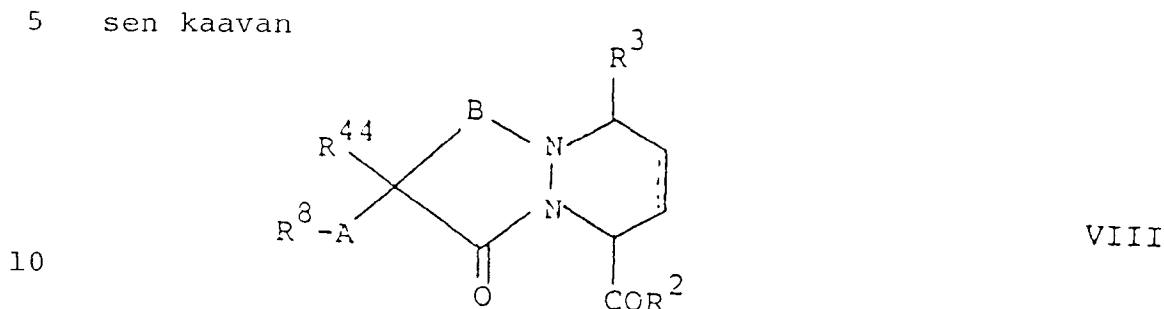


VII

mukaisen yhdisteen kanssa
 jossa R⁷ tarkoittaa alempi alkanoyyli- tai aryyli-
 (alempi alkyyli)ryhmää,
 20 (f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistami-
 seksi, jossa R¹ tarkoittaa merkaptoryhmää, lohkaistaan
 vastaavasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa
 R¹ tarkoittaa alempi alkanoyylitio- tai aryyli-(alem-
 pi alkyylitio)ryhmää, alempi alkanoyyli- tai aryyli-
 25 (alempi alkyyli)ryhmä, tai

(g) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
 jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää, R¹ tarkoittaa
 halogeeniatomia tai karboksyyli-, alempi alkoksikarbo-
 nyyli- tai hydroksiäminokarbonyyliryhmää ja 6,7-ase-
 30 massa on yksinkertainen sidos, hydrataan katalyytti-
 sesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa on
 kaksoissidos 6,7-asemassa,
 tai

(h) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa hydroksiaminokarbonyyliryhmää, saatetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää, tai yleisen kaavan



mukainen yhdiste

jossa A:lla, B:llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja katkoviivalla on aikaisemmin annettu merkitys, R^8 tarkoittaa aryylioksikarbonyyliryhmää ja R^{44} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan $-A-R^8$ mukaista ryhmää, reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa

15

20 tai

(i) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, esteröidään vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, tai

25

(j) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 tarkoittaa aminoryhmää, amidoidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, tai

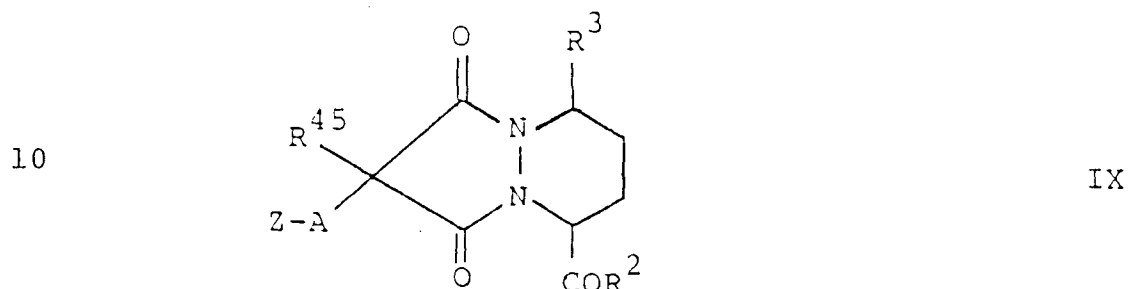
30

(k) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, käsitellään kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, hapolla tai emäksellä,

35

tai

(l) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää, R^1 tarkoittaa karboksyyliiryhmää, R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää ja 6,7-asemassa on yksinkertainen sidos, debentsyloidaan yleisen kaavan



mukainen yhdiste

15 jossa A:lla, ja R^{20} :llä on aikaisemmin annettu merkitys, Z tarkoittaa bentsyylioksikarbonyyliryhmää ja R^{45} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A-Z mukaista ryhmää,

20 tai

(m) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää, hapetetaan edellä esitetty kaavan IV mukainen yhdiste, ja

25 (n) haluttaessa erotetaan saatu diastereoiso-
meerinen seos diastereoisomeeriksi rasemaateiksi,
ja/tai

(o) haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti kahdeksi antipodiksi ja/tai

30 (p) haluttaessa muutetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2
tarkoittaa hydroksiryhmää suolaksi farmaseuttisesti
hyväksyttävän emäksen kanssa.

35 X:llä merkitty lähtevä atomi tai ryhmä kaavan
III mukaisessa yhdisteessä voi olla mikä tahansa ta-
vanomainen lähtevä atomi tai ryhmä, esimerkiksi

kloori-, bromi- tai jodiatomi tai alempi alkyyli-
sulfonyylioksiryhmä (esim. metaanisulfonyylioksi) tai
aryylisulfonyylioksiryhmä (esim. p-tolueenisulfonyy-
lioksi). Edullisesti X tarkoittaa bromiatomia.

- 5 Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III
mukaisen yhdisteen kanssa esillä olevan menetelmän
sovellutuksen (a) mukaan suoritetaan ~~mukavasti~~ ^{parhaan} emäksen
läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa.
Esimerkiksi reaktio voidaan suorittaa käyttämällä
10 alkalimetalli alempi alkoksidia vastaavassa alempi
alkanolissa kuten natriumetoksidi etanolissa tai
käyttämällä alkalimetallihydridiä kuten natriumhydridi
dimetyyliformamidissa. Lämpötila, jossa reaktio suori-
tetaan, ei ole kriittinen; käytettäessä alkalimetalli
15 alempi alkoksidia emäksenä reaktio suoritetaan ~~muka-~~ ^{par-}
~~vasti~~ ^{haan} noin huoneen lämpötilassa ja kun käytetään alka-
limetallihydridiä emäksenä, reaktio suoritetaan muka-
vasti korotetussa lämpötilassa.

- Kun kaavan II mukaista yhdistettä, jossa R⁴⁰
20 tarkoittaa vetyatomia, käytetään lähtöaineena, voidaan
tietyissä olosuhteissa saada 2-monosubstituoitu- ja
2,2-disubstituoitu kaavan I mukainen yhdiste seoksena,
joka voidaan helposti erottaa.

- Kaavan IV mukaisen yhdisteen halogenointi esil-
25 lä olevan menetelmän sovellutuksen (b) mukaan voidaan
suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi halo-
genointi voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan IV mu-
kaista yhdistettä halogenoivalla aineella kuten fosfori-
trikloridilla, fosforipentakloridilla, fosforitribro-
30 midilla, tionyylikloridilla jne. Tämä halogenointimene-
telmä suoritetaan edullisesti eetterissä (esim. di-
etyylieetteri jne.) noin huoneen lämpötilassa. Edul-
lisessa menettelyssä kuitenkin kaavan IV mukaista
yhdistettä käsitellään ensin sulfonyloivalla aineella
35 (esim. alempi alkaanisulfonyylihalogenidi kuten p-tolu-

eenisulfonyylikloridi), mukavasti tertiäärisen orgaanisen emäksen kuten pyridiinin läsnäollessa ja saadun yhdisteen sulfonyylioksiryhmä korvataan jodiatomilla käsittelemällä alkalimetallijodidilla, edullisesti
 5 natriumjodidi, mukavasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten di(alempi alkyyli)ketoni (esim. asetoni) kohotetussa lämpötilassa (esim. reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila).

Kaavan V mukaisen yhdisteen renkaan muodostus
 10 esillä olevan menetelmän sovellutuksen (c) mukaan voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; esimerkiksi käsittelemällä sopivalla orgaanisella hapolla kuten etikkahappo. On keksitty olevan edullista suorittaa renkaan muodostus paikalla; s.o. eristämällä kaavan V
 15 mukaista yhdistettä siitä väliaineesta, jossa se valmistetaan.

Esillä olevan menetelmän sovellutus (d) voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia, voidaan kuumentaa alkalimetallisyaniidin kanssa, erikoisesti kaliumsyaniidin, vesi-alkoholiliuoksessa, erikoisesti vesipitoisessa etanoliliuoksessa, ja saatu nitriili voidaan kuumentaa väkevän rikkihapon tai väkevän kloorivetyhapon kanssa sopivassa
 25 alemmassa alkanolissa. Näin saadaan haluttu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää. ~~Säilö~~ ^{Edelleen} esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia, voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää, käyttämällä malonaattia tai vastaavaa tunnetulla tavalla.

Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia tai kaavan VI mukaisen yhdisteen
 35 reaktio kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa esillä

olevan menetelmän sovellutuksen (e) mukaan suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa ja inertissä liuottimessa. Käyttökelpoisten emästen joukkoon kuuluvat alkalimetallihydroksidit (esim. natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi), alkalimetallihydridit (esim. natriumhydridi ja kaliumhydridi), alkalimetalli alempi alkoksidit (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi jne.) ja alkalimetallikarbonaatit (esim. natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti). Kun R^7 kaavan VII mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa alempi alkanoyyliryhmää, sopivia liuottimia ovat di(alempi alkyyli)ketonit (esim. asetonit) ja dimetyyliformamidi tai, kun alkalimetallikarbonaattia käytetään emäksenä, veden ja klooratun hiilivedyn (esim. metyleenikloridi) seos tai veden ja etyyliasetaatin seos. Kun R^7 kaavan VII mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa aryyli(alempi alkyyli)ryhmää, sopivia liuottimia ovat vesi, dimetyyliformamidi jne. Voi olla edullista käyttää kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa R^7 tarkoittaa alempi alkanoyyliryhmää, alkalimetallisuolan muodossa (esim. kaliumsuola) ja, kun R^1 kaavan I mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa muuta kuin jodiatomia, suorittaa reaktio katalyyttisen määrän alkalimetallijodidia (esim. kaliumjodidi) läsnäollessa. Lämpötila, jossa reaktio suoritetaan ei ole kriittinen ja reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa välillä noin 10°C - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila.

Menetelmän sovellutuksen (f) mukainen lohkaaisu voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; määrätyn lohkaisumenetelmän riippuessa lohkaistavan ryhmän luonteesta. Esimerkiksi, kun on lohkaistava alempi alkanoyyliryhmä, lohkaaisu voidaan suorittaa käyttämällä alkalimetallihydroksidin vesiliuosta (esim. natriumhydroksidin vesiliuos tai kaliumhydroksidin vesiliuos), ammoniakkin vesiliuosta tai alempaa alkanolia (esim.

metanoli) vastaavan alkalimetalli alempi alkoksidin läsnäollessa (esim. natriummetoksidi) tai mineraalihapon kuten kloorivetyhapon läsnäollessa, mukavasti korotetussa lämpötilassa. Ammoniakin vesiliuoksen
 5 käyttö on edullinen. Jälleen esimerkiksi, kun aryyli (alempi alkyyli)ryhmä on lohkaistava, lohkaistu voidaan suorittaa käyttämällä natriumia nestemäisessä ammoniakissa.

Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (g)
 10 mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää ja 6,7-asemassa on kaksoissidos, hydrataan katalyyttisesti. Sopivia käyttökelpoisia katalysaattoreita ovat jalometallikatalysaattorit kuten palladium, platina, rutenium, rodium ja Raney nikkeli.
 15 Katalysaattori voidaan päällystää sopivalle kantaja-aineelle (esim. palladium hiilellä, rodium alumiinilla jne.). Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa tavanomaisessa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten aromaattisessa hiilivedyissä (esim. bentseeni, tolueni, ksyleeni jne.) alemmassa alkanolissa (esim. metanoli,
 20 etanoli jne.) tai eetterissä (esim. dioksaani jne.). Katalyyttinen hydraus suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa.

Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (h) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa
 25 alempi alkoksikarbonyyliryhmää tai kaavan VIII mukaista yhdistettä, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten alempi alkanoli, erikoisesti metanoli. Vaikka reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa välillä 0°C ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila, se suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa. Hydroksyyliamiinia voidaan käyttää happoaddi-
 30 tiosuolan muodossa (esim. hydrokloridi), jossa tapauksessa sopiva emäs (esim. alkalimetallihydroksidi, erikoisesti kaliumhydroksidi) sisällytetään reaktioseokseen.
 35

Menetelmän sovellutuksen (i) mukaan kaavan I mukaisen yhdisteen esteröinti voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi esteröinti voidaan suorittaa saattamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, reagoimaan alemman alkanolin kanssa (esim. metanoli, etanoli, jne.) sopivan hapon läsnäollessa (esim. mineraalihappo kuten kloorivetyhappo) tai sopivan diatsoalkaanin (esim. diatsometaani) kanssa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, voidaan ensin muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla (esim. käsittelemällä klooraavalla aineella kuten tionyylikloridi, fosforitrikloridi tai fosforipentakloridi) vastaavaksi happokloridiksi, joka saatetaan sitten reagoimaan samoin sinänsä tunnetulla tavalla alemman alkanolin kanssa. Ter.butyyliesteri voidaan myös saada saattamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, reagoimaan isobuteenin kanssa rikkihapon läsnäollessa.

Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (j) mukainen amidointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 tarkoittaa karboksiryhmää, voidaan muuttaa edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla vastaavaksi happokloridiksi, joka tuottaa halutun kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa R^2 tarkoittaa aminoryhmää, sen jälkeen kun se on käsitelty ammoniakilla sinänsä tunnetulla tavalla.

Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (k) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai

R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää. Sovellutus voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; esimerkiksi käsittelemällä alkalimetallihydroksidin vesiliuoksella, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi tai vesipitoisella mineraalilihapolla kuten kloorivetyhappo, mukavasti lämpötilassa välillä huoneen lämpötila ja seoksen kiehumispiste, tai R^1 tarkoittaa tert.-butoksikarbonyyliryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa tert.butoksikarbonyyliryhmää, käsittelemällä vedettömällä hapolla.

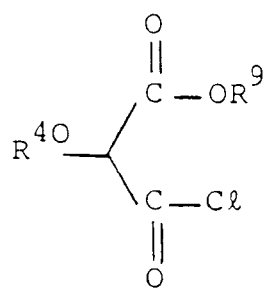
Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (l) mukainen debentsylointi voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla; esimerkiksi käyttämällä vetyä katalyysaattorin läsnäollessa (esim. palladium/hiili) alemmassa alkanoliliuotuksessa (esim. metanoli) huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa.

Esillä olevan menetelmän sovellutuksen (m) mukainen kaavan IV mukaisen yhdisteen hapetus voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen alkoholien vastaaviksi karboksyylihapoiksi hapettamismenetelmien mukaan; esimerkiksi käyttämällä kromipitoista hapetinta.

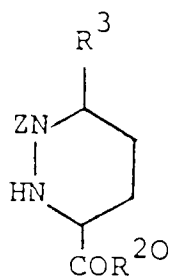
Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen keskuksen 5-asemassa ja ne voivat sen vuoksi esiintyä raseemisessa tai optisesti aktiivisessa muodossa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät useamman kuin yhden asymmetrisen keskuksen voivat esiintyä useissa diastereoisomeerisissä muodoissa. On huomattava, että tämä keksintö kattaa piiriinsä kaikki mahdolliset kaavan I mukaisten yhdisteiden stereoisomeerit ja kaikki mahdolliset diastereoisomeeriset seokset ja rasemaatit. Diastereoisomeeristen seosten erottaminen diastereoisomeeriksi rasemaateiksi esillä olevan menetelmän sovellutuksen (n) mukaan ja rasemaattien erottaminen optiseksi antipodeiksi esillä olevan menetelmän sovellutuksen (o) mukaan voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, voidaan muuttaa suoloiksi farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa esillä olevan menetelmän sovellutuksen (p) mukaan käsittelemällä alkalimetallihydroksideilla (esim. natriumhydroksidilla ja kaliumhydroksidilla), maa-alkalimetallihydroksideilla (esim. kalsiumhydroksidilla ja magnesiumhydroksidilla), orgaanisilla emäksillä (esim. disykloheksyyliamiinilla jne.), emäksisillä aminohapoilla (esim. lysiinillä ja arginiinilla) jne.

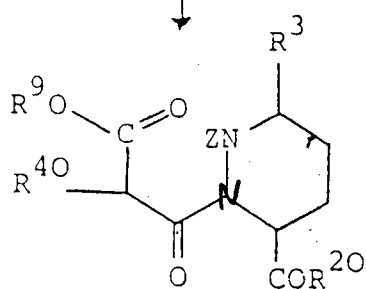
Menetelmän sovellutuksessa (a) käytetyt kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja muodostavat myös osan esillä olevasta keksinnöstä. Ne voidaan valmistaa kuten on kuvattu seuraavassa kaaviossa I, jossa R^3 :lla, R^{20} :lla, R^{40} :lla ja Z:lla on aikaisemmin annettu merkitys ja R^9 tarkoittaa alempi alkyyliryhmää:

Reaktiokaavio I

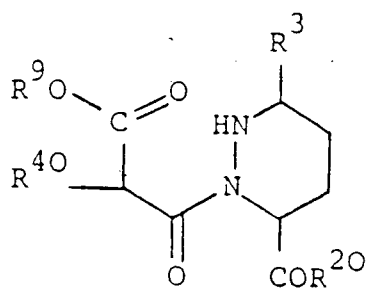
X



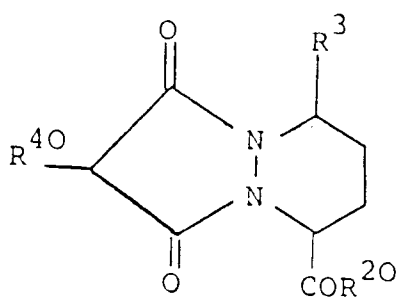
XI



XII



XIII



II

Kaavojen X ja XI mukaiset yhdisteet kaaviossa I ovat tunnettuja yhdisteitä tai tunnettujen yhdisteiden analogeja, jotka voidaan valmistaa samanlaisella tavalla kuin tunnetut yhdisteet.

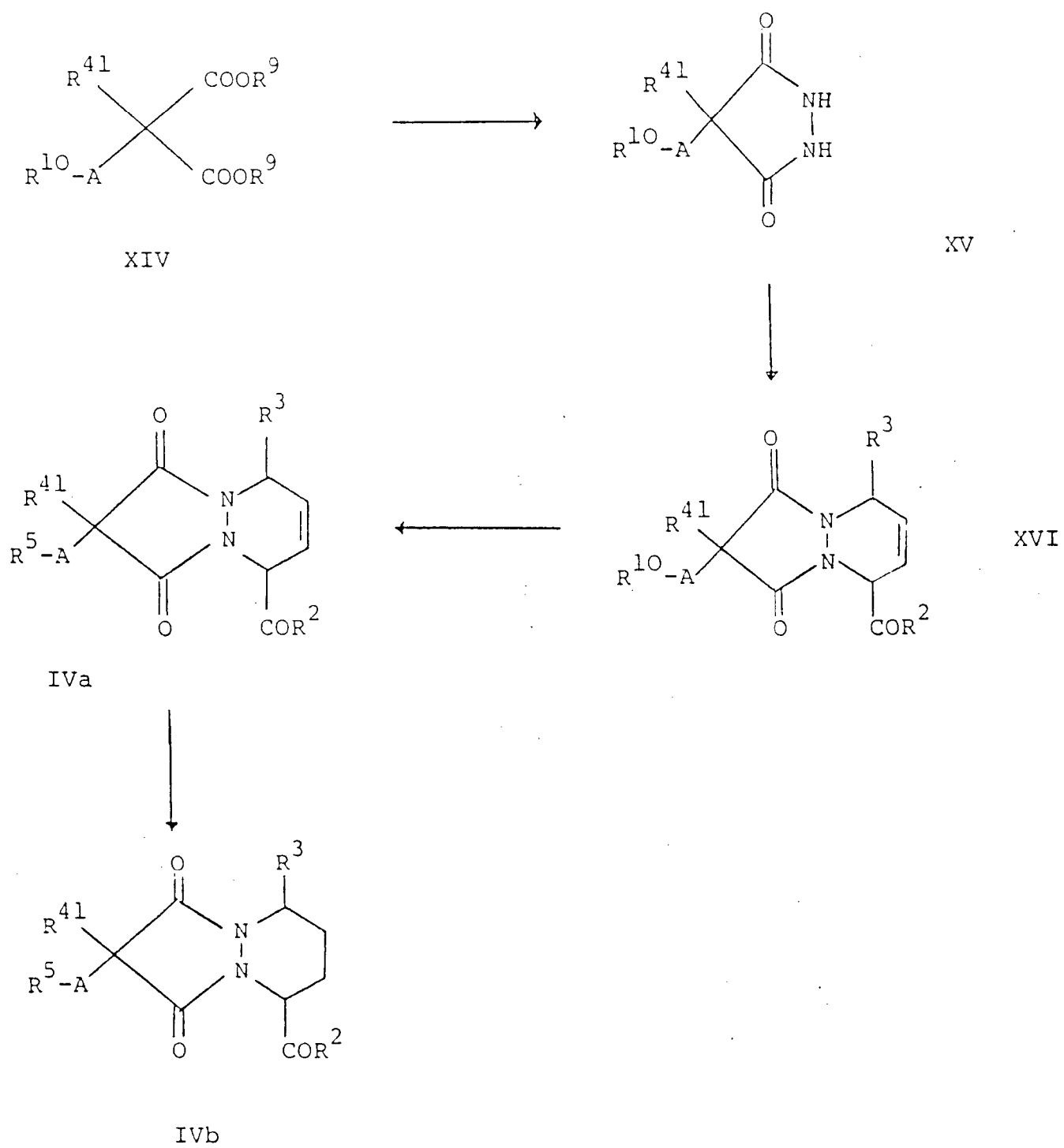
5 Kaavan X mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XI mukaisen yhdisteen kanssa kaavan XII mukaisen yhdisteen saamiseksi voidaan suorittaa Schotten-Baumann-reaktion olosuhteissa, nimittäin inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa (esim. halogenoitu hiilivety
10 kuten metyleenikloridi) ja laimean natriumhydroksidin läsnäollessa noin huoneen lämpötilassa.

Seuraavassa askeleessa Z:lla merkitty bent-syylioksikarbonyyliryhmä lohkaistaan kaavan XII mukaisesta yhdisteestä. Tämä lohkaistu suoritetaan sopi-
15 vasti käyttämällä vetyä katalysaattorin läsnäollessa, kuten palladium/hiili huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa.

Lopuksi haluttu lähtöaine saadaan saattamalla kaavan XIII mukainen yhdiste renkaan muotoon. Tämä
20 renkaan muodostus voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; esimerkiksi kuumentamalla sopivan orgaanisen hapon läsnäollessa kuten etikkahapon.

Menetelmän sovellutuksessa (b) käytetyt kaavan IV mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja myös muodostavat
25 osan esillä olevasta keksinnöstä.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet, joissa B tarkoittaa karbonyyliryhmää, voidaan valmistaa kuten on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa II, jossa A:lla, R^2 :lla, R^3 :lla, R^5 :llä, R^9 :llä ja R^{41} :llä on aikaisem-
30 min annettu merkitys ja R^{10} tarkoittaa hydroksiryhmää, joka on suojattu helposti lohkeavan eetteriryhmän muodossa (esim. bentsyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi jne.).

Reaktiokaavio II

Tarkasteltaessa reaktiokaaviota II ensimmäisessä askeleessa kaavan XIV mukainen diesteri, joka on tunnettu yhdiste tai tunnetun yhdisteen analogi, saatetaan reagoimaan hydratsiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan XV mukainen pyratsolidiinidionijohdannainen. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla diesterin ja vedettömän hydratsiinin seosta korotetussa lämpötilassa (esim. reaktioseoksen palautusjähdytyslämpötila).

Seuraavassa askeleessa kaavan XV mukainen pyratsolidiinidionijohdannainen muutetaan kaavan XVI mukaiseksi yhdisteeksi hapettavissa olosuhteissa reaktiossa yleisen kaavan



XVII

mukaisen yhdisteen kanssa jossa R²:lla ja R³:lla on aikaisemmin annettu merkitys.

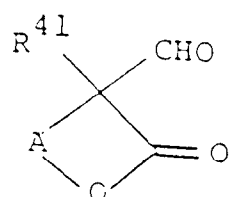
Kaavan XV mukaisen pyratsolidiinidionijohdannaisen ja kaavan XVII mukaisen yhdisteen väliseen reaktioon tarvittavat hapettavat olosuhteet voidaan sopivasti hankkia sisällyttämällä hapettavaa ainetta kuten lyijytetra-asetaattia, tert.butyylihypokloriittia tai vastaavaa reaktioseokseen. Reaktio suoritetaan sopivasti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esimerkkejä sellaisista liuottimista ovat aromaattiset

hiilivedyt (bentseeni, tolueeni jne), halogenoidut
hiilivedyt (esim. dikloorimetaani, kloroformi, kloori-
bentseeni jne.) di(alempi alkyyli)ketonit (esim. ase-
toni, metyylietyyliketoni jne.), eetterit (esim. di-
5 etyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani jne.),
asetonitriili, etyyliasetaatti jne. Lämpötila, jossa
reaktio suoritetaan, ei ole kriittinen, mutta huoneen
lämpötila on edullinen.

Kaavan IVa mukainen lähtöaine saadaan kaavan
10 XVI mukaisesta yhdisteestä lohkaisemalla pois suoja-
ryhmä kaavan XVI mukaisesta yhdisteestä. Tämä lohkaus
voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; esim.
käsittelemällä mineraalihapolla (esim. halogeeni-
vetyhapolla kuten kloorivetyhappo) suunnilleen huoneen
15 lämpötilassa.

Kaavan IVa mukainen lähtöaine voidaan muuttaa
kaavan IVb mukaiseksi lähtöaineeksi hydraamalla kata-
lyyttisesti 6,7-kaksoissidos analogisesti sillä tavalla,
joka on kuvattu tämän keksinnön antaman menetelmän
20 sovellutuksen (g) yhteydessä.

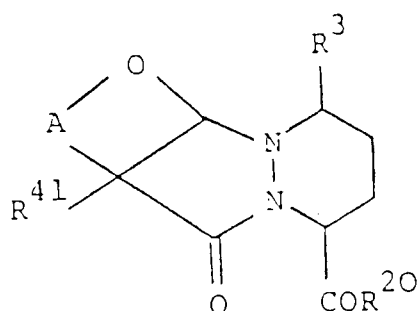
Kaavan IV mukaiset lähtöaineet, joissa B tar-
koittaa metyleeniryhmää, voidaan valmistaa esimerkiksi
hydraamalla katalyyttisesti seos, joka sisältää edellä
esitettyjä kaavan XI mukaista yhdistettä ja yleisen
25 kaavan



XVIII

5

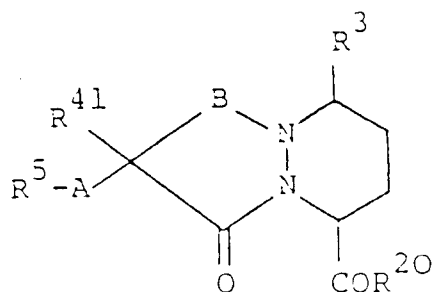
mukaista yhdistettä
 jossa A:lla ja R^{41} :llä on aikaisemmin annettu merkitys,
 tavanomaisessa inertissä orgaanisessa liuottimessa
 neutraaleissa tai happamissa olosuhteissa, jolloin saa-
 10 daan yleisen kaavan



XIX

15

20 mukainen yhdiste
 jossa A:lla, R^3 :lla, R^{20} :llä ja R^{41} :llä on aikaisemmin
 annettu merkitys, kun käytetään neutraaleja olosuh-
 teita ja yleisen kaavan



IVc

25

30

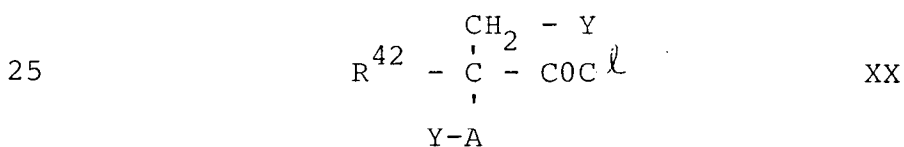
mukainen yhdiste
 jossa B:llä, R^3 :lla, R^5 :llä, R^{20} :llä ja R^{20} :llä on
 aikaisemmin annettu merkitys,
 35 kun käytetään happamia olosuhteita.

Kaavan XIX mukainen yhdiste muutetaan katalyyttisesti hydraten happamissa olosuhteissa.

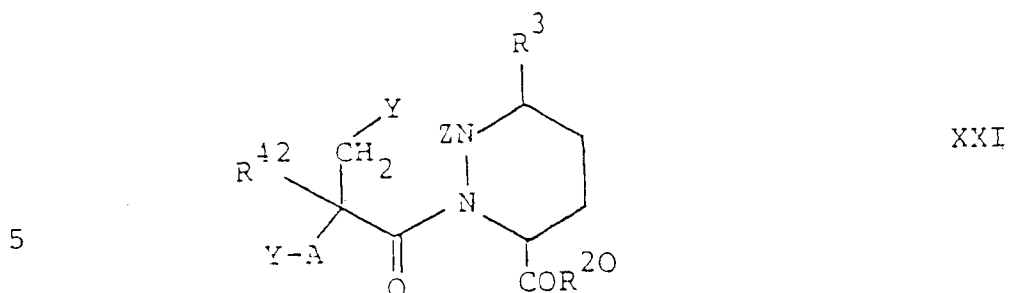
Edellä mainituissa katalyyttisissä hydrauksissa käytetty katalyysaattori on edullisesti palladiumkatalyysaattori kuten palladium hiilellä. Kun katalyyttinen hydraus suoritetaan neutraaleissa olosuhteissa, inertti orgaaninen liuotin on edullisesti alempi alkanoli kuten metanoli, etanoli jne., ja kun katalyyttinen hydraus suoritetaan happamissa olosuhteissa, inertti orgaaninen liuotin on edullisesti dioksaani tai vastaava. Happamet olosuhteet voidaan saada aikaan tavanomaisella tavalla; esimerkiksi sisällyttämällä kloorivetyhappoa seokseen. Katalyyttiset hydraukset voidaan sopivasti suorittaa huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa.

Haluttaessa voidaan R^{20} :llä merkitty alempi alkoksiryhmä kaavan IVc mukaisessa yhdisteessä korvata hydroksiryhmällä tai aminoryhmällä tunnetulla tavalla (esim. kuten aikaisemmin on kuvattu).

Menetelmän sovellutuksessa (c) käytetyt kaavan V mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja muodostavat myös osan esillä olevasta keksinnöstä. Ne voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yleisen kaavan



mukainen yhdiste jossa A:lla, R^{42} :lla, ja Y:llä on aikaisemmin annettu merkitys, reagoimaan edellä esitetyn kaavan XI mukaisen yhdisteen kanssa ja lohkaisemalla pois bentsyyli-oksikarbonyyliryhmä saadusta yleisen kaavan



mukaisesta yhdisteestä
 jossa A:lla, R³:lla, R⁴²:lla, R²⁰:llä, Y:llä ja Z:lla
 10 on aikaisemmin annettu merkitys.

Kaavan XX mukaisen yhdisteen, joka on tunnettu
 yhdiste, tai tunnetun yhdisteen analogi, reaktio XI
 mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tavanomai-
 sella tavalla; esimerkiksi inertin orgaanisen liuot-
 15 timen läsnäollessa (esim. halogenoitu hiilivety kuten
 metyleenikloridi) ja happoa sitovan aineen läsnäol-
 lessa kuten alkalimetallibikarbonaatti (esim. natrium-
 bikarbonaatti) suunnilleen huoneen lämpötilassa.

Bentsyylioksikarbonyyliryhmän lohkaus kaavan
 20 XXI mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa kuten on
 aikaisemmin kuvattu kaavan XII mukaisen yhdisteen kaa-
 van XIII mukaiseksi yhdisteeksi muuttamisen yhteydes-
 sä.

Menetelmän sovellutuksessa (e) käytetyt kaavan
 25 VI mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja muodostavat myös
 osan esillä olevasta keksinnöstä. Ne voidaan valmistaa
 esimerkiksi saattamalla edellä esitetyn kaavan IV
 mukainen yhdiste reagoimaan sopivan alkyylisulfonyyli-
 halogenidin (esim. metaanisulfonyylikloridi) tai aryy-
 30 lisulfonyylihalogenidin (esim. paratolueenisulfonyyli-
 kloridi) kanssa tunnetulla tavalla.

Menetelmän sovellutuksessa (h) käytetyt kaavan
 VIII mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja muodostavat myös
 osan esillä olevasta keksinnöstä. Ne voidaan valmistaa
 35 esimerkiksi analogisella tavalla tässä kuvatun kaavan

I mukaisten yhdisteiden valmistuksen mukaan, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää, esimerkiksi saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa, jossa kuitenkin R^{11} tarkoittaa aryylioksikarbonyyliryhmää.

Menetelmän sovellutuksessa (1) käytetyt kaavan IX mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja muodostavat myös osan esillä olevasta keksinnöstä. Ne voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan kaavaa III vastaavan yhdisteen kanssa, jossa kuitenkin R^{11} tarkoittaa bentsyylioksikarbonyyliryhmää, jolloin tämä reaktio suoritetaan analogisella tavalla aikaisemmin menetelmän sovellutuksen (a) yhteydessä kuvatun mukaan.

Esillä olevan keksinnön käyttöön antamat pyratsolopyridatsiinijohdannaiset ovat käyttökelpoisia lääkkeinä, erikoisesti antihypertensiivisinä aineina. Ne inhiboivat angiotensiiniä muuttavat entsyymien (ACE) toimintaa, joka suorittaa angiotensiinin I muuttamisen angiotensiiniksi II, ja ovat sen vuoksi hyödyllisiä pienentämässä tai lievittämässä angiotensiiniin liittyvää hypertensiota.

Esillä olevien pyratsolopyridatsiinijohdannaisten aktiivisuus angiotensiiniä muuttavan entsyymien inhiboimisessa in vitro voidaan määrittää seuraavalla kokeella.

Käytetty menetelmä perustuu julkaisun Cushman ja Cheung (Biochem. Pharmacol., 20, 1637-1648) menetelmään, jossa on otettu huomioon julkaisun Hayakari et al (Anal. Biochem., 84, 361-369) muunnelmät. Substraattia (hippuryyli-histidyyli-leusiini, 2nM) inkuboidaan angiotensiiniä muuttavan entsyymien kanssa (uutettu kanin keuhkosta) kokeiltavan aineen natriumkloridia (300 mN) sisältävien eri väkevyyksisten kaliumfosfaattipuskuriliuostan (pH 8,3; 100 mM) läsnäollessa tai puuttessa 25 minuutin ajan 37°C :ssa (kokonaisarvo 500 μl).

Reaktio lopetetaan lisäämällä 3 ml kaliumfosfaatti-
 puskuria (pH 8,3; 200 mM) 0°C:ssa. 2,4,6-trikloori-s-
 triatsiinia (3 %) 1,5 ml:ssa dioksaania lisätään ja
 seosta sekoitetaan kunnes keltainen kromofori on
 5 täysin kehittynyt. Sitten näytteet sentrifugoidaan
 kaiken muodostuneen sakan poistamiseksi. 2,4,6-tri-
 kloori-s-triatsiinin reaktiossa vapaan hippuurihapon
 kanssa muodostunut keltainen kromofori mitataan spektro-
 fotometrisesti 382 nm:llä. IC₅₀ arvot määritellään
 10 siksi kokeiltavan aineen väkevyydeksi, joka pienenen-
 tää 50 %:lla hippuryyli-histidyyli-leusiinin lohkeamis-
 ta angiotensiinin vaikutuksesta edellä esitetyissä
 olosuhteissa.

Edellä esitetyssä kokeessa saadut tulokset käy-
 15 tettäessä edellä esitettyjen kaavan I mukaisten yh-
 disteiden edustajia kokeiltavana aineena on koottu
 seuraavaan taulukkoon.

Yhdiste A: heksahydro-2-(2-merkaptetoetyyli)-2-
 metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
 20 pyridatsiini-5-karboksyylimahppo.

Yhdiste B: heksahydro-2-(2-merkaptetoetyyli)-~~2~~
 metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
 pyridatsiini-5-karboksyylimahppo.

Yhdiste C: 2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-
 25 merkaptetoetyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylimahppo.

Taulukko

Yhdiste	IC ₅₀ (nanomolaarinen)
30 A	100
B	100
C	43

Esillä olevan keksinnön käyttöön antamia pyratso-
 lopyridatsiinijohdannaisia voidaan käyttää lääkkeinä
 farmaseuttisten valmisteitten muodossa, jotka sisältä-
 vät niitä yhdessä soveltuvan farmaseuttisen kantaja-ai-
 5 neen kanssa. Tämä kantaja-aine voi olla orgaaninen tai
 epäorgaaninen kantaja-aine, joka soveltuu enteraaliseen
 (esim. suulliseen) tai parenteraaliseen antoon,
 esimerkkejä sellaisista kantaja-aineista ovat vesi, gela-
 tiini, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstea-
 10 raatti, talkki, kasvisöljyt, polyalkyleeniglykolit, vasa-
 liini jne. Farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa
 kiinteään muotoon (esim. tableteiksi, helmiksi, supposi-
 torioiksi tai kapseleiksi) tai nestemäiseen muotoon
 (esim. liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi). Far-
 15 maseuttisille valmisteille voidaan suorittaa normaaleja
 farmaseuttisia toimenpiteitä kuten sterilointi ja/tai
 ne voivat sisältää apuaineita kuten säilöntä-, stabi-
 lointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, suoloja os-
 moottisen paineen vaihtelemiseen tai puskureita. Farma-
 20 seuttiset valmisteet voivat myös sisältää muita tera-
 peuttisesti arvokkaita aineita.

Esillä olevan keksinnön käyttöön antamat pyratso-
 lopyridatsiinijohdannaiset voidaan antaa aikuisille
 päivittäisenä noin 0,1 mg - 100 mg annoksena, edulli-
 25 sesti noin 1 mg - 50 mg, kilogrammaa ruumiin painoa
 kohti. Päivittäinen annos voidaan antaa yhtenä annoksena
 tai jaettuina annoksina. On huomattava, että edellä
 mainittu annosalue on annettu vain esimerkkinä ja sitä
 voidaan vaihdella ylös- tai alaspäin riippuen sellai-
 30 sista tekijöistä kuin annettava tietty pyratsolopyri-
 datsiinijohdannainen, käsiteltävän oireen vakavuus ja
 potilaan tila, jotka hoitava lääkäri määrittää.

Seuraavat esimerkit kuvaavat esillä olevan
 keksinnön käyttöön antamaa menetelmää:

Esimerkki 1

(A) 13 ml etyylimalonyylikloridia 500 ml:ssa dikloorimetaania sisältävää liuosta ja 210 ml 0,5M natriumhydroksidiliuosta lisättiin samanaikaisesti
 5 tipoittain sekoitettuun 27,7 g l-bentsyylioksokarbonnylipiperatsiinihapon tert.butyyliesteriä 500 ml:ssa dikloorimetaania sisältävään liuokseen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan ja kerrokset erotettiin. Orgaanisen kerroksen kromatografian jälkeen
 10 saatiin 25,3 g (65 %) l-bentsyyli-3-tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-1,3-dikarboksylaattia sulamispisteeltään 45-47°C (dietyylieetteri/heksaanista).

(B) 25,3 g l-bentsyyli-3-tert.-butyyli-2-(2-etoksikarbonyyliasetyyli)-heksahydropyridatsiini-1,3-dikarboksylaattia 500 ml:ssa metanolia sisältävää liuosta hydrattiin 2,3 g:lla 10 % palladium/hiiltä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla. Suodoksen haihdutus ja
 15 jäännöksen uudelleen kiteytys heksaanista tuotti 16,9 g (97 %) tert.-butyyli-2-(2-etoksikarbonyyliasetyyli)-heksahydropyridatsiini-3-karboksylaattia sulamispisteeltään 86-87°C.

(C) 16,9 g tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-3-karboksylaattia 350
 25 ml:ssa jääetikkaa sisältävää liuosta kuumennettiin 100°C:ssa 1,5 tunnin ajan. Haihdutus tuotti öljyn, joka kromatografoitiin silikageelillä, jolloin saatiin 9,45 g (66 %) tert.butyyli-heksahydro-1,3-diokso-
 30 1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia kalpean keltaisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 121-122°C (kloroformi/heksaanista).

(D) (a) Natriumhydridiä (80 % dispersio; 0,4 g) suspendoitiin 10 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. 1,27 g
 35 tert.-butyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia 10 ml:ssa kuivaa dimetyy-

liiformamidia sisältävä liuos lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kunnes kaasun kehitys oli lakannut. 2,5 g etyylibromiasetaattia lisättiin ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 16 tunnin ajan. Liuotin
 5 poistettiin ja jäännös jaettiin 2N kloorivetyhappoon ja dikloorimetaaniin. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä, jolloin saatiin 1,49 g (70 %) dietyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro-
 10 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-di-asetaatia värittömän öljyn muodossa.

(D) (b) 0,43 g natriumia liuotettiin 20 ml:aan etanolia. 2,27 g tert.-butyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 20 ml:ssa
 15 etanolia sisältävä liuos lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan. Lisättiin 5 g etyyli-3-bromipropionaattia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään edelleen 2 tunnin ajan. Liuotin poistettiin ja jäännös jaettiin dikloorimetaaniin ja
 20 2N kloorivetyhappoon. Orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä, jolloin saatiin 0,37 g (9 %) tert.-butyyli-2,2-bis-(2-etoksikarbonyylietyyli)heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia öljyn
 25 muodossa.

(D) (c) 1,27 g tert.-butyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia sisältävä liuos lisättiin 0,4 g natriumhydridiä dimetyyliformamidissa sisältävään suspensioon. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, kunnes kaasun kehitys oli tauonnut. 1,86 g S-bromimetyylitioasetaatia lisättiin ja seosta sekoitettiin 75°C:ssa 5 tunnin ajan. Jatkokäsittely samalla tavalla kuin kuvattiin kappaleessa (D) (a) aikaisemmin
 30
 35 tuotti 0,15 g (7 %) tert.butyyli-2,2-bis(asetyyliitiome-

tyyli)-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 85-86°C (dietyylieetteri/heksaanista).

5 (D) (d) Analogisella tavalla kappaleessa (D) (c) aikaisemmin kuvatun mukaan saatiin 1,27 g:sta tert.butyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia ja 2,4 g:sta S-(2-bromietyyli)-tioasetaatia 0,09 g (4 %) tert-butyyli-2,2-bis(2-
10 asetyylitioetyyli)heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia öljyn muodossa. Eristettiin myös 0,075 g (4 %) tert.butyyli-2-(2-asetyylitioetyyli)-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen
15 muodossa sulamispisteeltään 86-88°C (dietyylieetteristä).

Esimerkki 2

(A) Analogisella tavalla esimerkissä 1(A) kuvatun mukaan saatiin 1-bentsyylioksikarbonyylipiperatsiinihapon tert.butyyliesteristä ja etyyli-metyylimalonyylikloridista 36 % saannolla 1-bentsyyli-3-tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-1,3-dikarboksylaatti öljyn muodossa.

(B) Analogisella tavalla esimerkissä 1(B) kuvatun mukaan saatiin 3,9 g:sta 1-bentsyyli-3-tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-1,3-dikarboksylaattia 2,6 g (95 %) tert.
25 butyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-3-karboksylaattia öljyn muodossa.

(C) Analogisella tavalla esimerkissä 1(C) kuvatun mukaan saatiin 2,6 g:sta tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyyliasetyyli)heksahydropyridatsiini-3-karboksylaattia 1,39 g (63 %) tert.butyyli-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
35 karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa

sulamispisteeltään 127-128^oC (kloroformi/heksaanista).

(D) (a) Analogisella tavalla esimerkissä 1 (D) (c) kuvatun mukaan 7,08 g:sta tert.butyyli-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
 5 karboksylaattia ja 4,98 g:sta S-bromimetyyllitioasetaat-
 tia saatiin 5,59 g (59 %) tert.butyyli-2-asetyyllitio-
 metyyli-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia öljymäisen
 diastereomeeriseoksen muodossa. Diastereomeeri erotet-
 10 tiin kromatografisesti, jolloin saatiin diastereomeeriä
 A sulamispisteeltään 78-79^oC (etyyliasetaat-
 ti/heksaanista) ja diastereomeeriä B värittömän öljyn muodossa.

(D) (b) Analogisella tavalla esimerkissä 1 (D) (c) kuvatun mukaan saatiin 5 g:sta tert.butyyli-heksahydro-
 15 2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
 5-karboksylaattia ja 6,19 g:sta S-(2-bromietyyli)tio-
 asetaattia 4,22 g (61 %) tert.butyyli-2-(2-asetyyli-
 tioetyyli)-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia öljymäisen
 20 diastereomeeriseoksen muodossa.

Kromatografia tuotti diastereomeeriä A sulamis-
 pisteeltään 79-80^oC (etyyliasetaat-
 ti/heksaanista) ja
 diastereomeeriä B sulamispisteeltään 67-70^oC (etyyli-
 asetaatti/heksaanista).

(D) (c) Analogisella tavalla esimerkissä 1 (D) (c) kuvatun mukaan saatiin 3,0 g:sta tert.butyyli-heksahydro-
 2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
 karboksylaattia ja 3,4 g:sta S-(3-bromipropyli)tio-
 asetaattia 2,18 g (51 %) tert.butyyli-2-(3-asetyyli-
 30 tiopropyli)-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia öljymäisen diastereo-
 meeriseoksen muodossa.

Kromatografia tuotti diastereomeeriä A sulamis-
 pisteeltään 125-128^oC (etyyliasetaat-
 ti/heksaanista) ja
 35 diastereomeeriä B sulamispisteeltään 94-96^oC (etyyliase-
 taatti/heksaanista).

Esimerkki 3

1,5 g dietyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaattia liuotettiin 25 ml:aan trifluorietikkahappoa ja liuos jätettiin seisomaan huoneen lämpötilaan tunniksi. Seos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen dikloorimetaani/heksaanista, jolloin saatiin 0,73 g (56 %) dietyyli-5-karboksi-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaattia beigen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 105 - 108°C.

Esimerkki 4

(A) Analogisella tavalla esimerkissä 1(D) (a) kuvatussa mukana saatiin tert.butyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattista ja bentsyylibromiasetaatista 60 % saannolla dibentsyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaattia värittömän öljyn muodossa.

(B) Analogisella tavalla esimerkissä 3 kuvatussa mukana saatiin dibentsyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaatista dibentsyyli-5-karboksi-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-diasetaattia värittömän öljyn muodossa.

(C) Kappaleen (B) mukana saatu happoliuos metanolissa hydrattiin 10 % palladium-hiilellä, jolloin saatiin 5-karboksi-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2,2-dietikkahappoa värittömän hygroσκοoppisen kiinteän aineen muodossa (etyyliasetatti/heksaanista).

Esimerkki 5

Analogisella tavalla esimerkissä 3 kuvatussa mukana saatiin 0,3 g:sta tert.butyyli-2-(2-asetyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-

/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) 0,25 g (98 %) 2-(2-asetyylitioetyyli)-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomeeri A) valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 142-143°C (etyyli-asetaatista).

Esimerkki 6

Analogisella tavalla esimerkissä 3 kuvatun mukaan saatiin 0,19 g:sta tert.butyyli-2-(3-asetyylitio-propyyli)heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) 0,1 g (62 %) 2-(3-asetyylitiopropyyli)-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomeeri A) valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 160-161°C (etyyli-asetaatiti/heksaanista).

Esimerkki 7

(A) Seosta, joka sisälsi 120,8 g (0,4 moolia) dietyyli-2-metyyli-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-etyyli/-propani-1,3-dikarboksylaattia ja 150 ml vedetöntä hydratsiinia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 64 tunnin ajan. Ylimäärä hydratsiini poistettiin tislamalla ja jäännös kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 60,28 g (62 %) 4-metyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-etyyli/pyratsolidiini-3,5-dionia sulamispisteeltään 179-180°C.

(B) (a) 1,21 g (5 mmoolia) 4-metyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/pyratsolidiini-3,5-dionia suspendoitiin 20 ml:aan kuivaa dioksaania ja suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpivirrassa. Liuos, joka sisälsi 0,543 g (5 mmoolia) tert.butyylihypokloriittia 5 ml:ssa kuivaa dioksaania, lisättiin 15 minuutin aikana. Saatu sininen liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan kuivaa dioksaania ja liuos lisät-

tiin annoksittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 0,616 g (5,5 mmoolia) metyyli-penta-2,4-dieenikarboksylaattia 20 ml:ssa kuivaa dioksaania. Sinisen värin annettiin haihtua lisäysten välillä. Kun lisäys on lop-

5 punut, eikä jäljellä ollut sinistä väriä, liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Saatu liuos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Eluointi dietyylieetterillä tuotti 0,52 g

(29 %) metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-

10 2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/-lH-pyratsolo-/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia sulamispisteeltään 127,5 - 128,5^oC (dietylieetteristä).

(B) (b) Seosta, joka sisälsi 14,52 g (0,06 mmoolia) 4-metyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli-

15 li/pyratsolidiini-3,5-dionia ja 6,72 g (0,066 moolia) metyyli-penta-2,4-dieenikarboksylaattia 150 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, sekoitettiin huoneen lämpötilassa ja typpivirrassa. Liuos, joka sisälsi 26,64 g (0,06 moolia) lyijytetra-asetaatia 100 ml:ssa kuivaa dikloori-

20 metaania, lisättiin tipoittain antaen sinisen värin haihtua lisäysten välillä. Kun lisäys oli lopussa, eikä jäljellä ollut sinistä väriä, saatu suspensio suodatettiin. Suodos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla

25 ja haihdutettiin, jolloin saatiin 8,12 g (38 %) metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/-lH-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia sulamispisteeltään 126,5 - 127,5^oC (dietylieetteristä).

(C) Liuosta, joka sisälsi 3,52 g (0,01 moolia) metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/-lH-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia 50 ml:ssa 1M kloorive-

35 tyhappoa ja 50 ml:ssa metanolia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haih-

duttamalla tyhjössä. Kiinteä jäännös otettiin dikloorimetaaniin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdu-
tettiin, jolloin saatiin 2,6 g (97 %) metyyli-2,3,5,8-
tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-
5 1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia
sulamispisteeltään 97-99°C (dietyylieetteristä).

(D) 3,45 g (30 mmoolia) metaanisulfonyyliklori-
dia lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka
oli jäähdytetty 0°C:seen ja joka sisälsi 6,7 g (25 mmoo-
10 lia) metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-2-
metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
karboksylaattia 20 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. 2 tunnin
kuluttua saatu suspensio kaadettiin jää/vesi-seokselle
ja tehtiin happamaksi 2M kloorivetyhapolla. Uuttami-
15 nen dikloorimetaanilla tuotti sen jälkeen 7,84 g (75 %)
metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksi-
etyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridat-
siini-5-karboksylaattia sulamispisteeltään 104-105°C
(dietyylieetteristä).

20 (E) Seosta, joka sisälsi 7,6 g (22 mmoolia) me-
tyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksi-
etyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridat-
siini-5-karboksylaattia ja 6,6 g (44 mmoolia) natrium-
jodidia 100 ml:ssa asetonia, kuumennettiin palautus-
25 jäähdyttäen 16 tunnin ajan. Saatu suspensio suodatet-
tiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös jaettiin
dikloorimetaaniin ja veteen. Orgaaninen liuos pestiin
10 % natriumtiosulfaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaa-
tilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 6,7 g (80 %)
30 metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-2-metyyli-
1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksy-
laattia sulamispisteeltään 86-87°C., (dietyylieette-
ristä).

Esimerkki 8

Seosta, joka sisälsi 6,43 g (17 mmoolia) metyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksy-

5 laattia ja 1,94 g (17 mmoolia) kaliumtioasetaatia 150 ml:ssa asetonia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin dikloorimetaaniin ja veteen. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin metyyli-2-(2-asetyyli-

10 etyyli)-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaatia diastereomeeriseoksena. Silikageelikromatografia käyttäen di-

15 etyylietteriä eluointiin tuotti 3,81 g (69 %) diastereomeeriä A värittömän öljyn muodossa ja 1,26 g (23 %) diastereomeeriä B värittömän öljyn muodossa.

Esimerkki 9

Liuos, joka sisälsi 0,71 g tert.-butyyli-2-asetyyli-

20 tiometyyliheksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsiini-5-karboksylaatia (diastereomeeri A) 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa, jätettiin seisomaan huoneen lämpötilaan 1 tunniksi. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin typpi-ilmakehässä 2 tunnin ajan seoksen kanssa, joka sisälsi 50:50 vettä ja väkevää

25 ammoniakkin vesiliuosta. Seos tehtiin happamaksi pH:hon 1 kloorivetyhapolla, kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatii/heksaanista, jol-

30 loin saatiin 0,22 g (43 %) heksahydro-2-merkaptometyyli-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylihappoa (diastereomeeri A) valkoisten kiteitten muodossa, sulamispisteeltään 209-211°C.

Esimerkki 10

Analogisella tavalla esimerkissä 9 kuvatus-
 kaan saatiin tert.butyyli-2-(2-asetyyylitioetyyli)-
 heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
 5 pyridatsiini-5-karboksylaattista (diastereomeeri A) 48 %
 saannolla heksahydro-2-(2-merkaptioetyyli)-2-metyyli-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karbok-
 syylihappoa (diastereomeeri A) sulamispisteeltään 170 -
 173°C (etyyliasetatti/heksaanista).

10 Esimerkki 11

Analogisella tavalla esimerkissä 9 kuvatus mu-
 kaan saatiin tert.butyyli-2-(2-asetyyylitioetyyli)-
 heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/
 pyridatsiini-5-karboksylaattista (diastereomeeri B) 62 %
 15 saannolla heksahydro-2-(2-merkaptioetyyli)-2-metyyli-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karbok-
 syylihappoa (diastereomeeri B) sulamispisteeltään 165-168°C
 (etyyliasetatti/heksaanista).

Esimerkki 12

20 Analogisella tavalla esimerkissä 9 kuvatus mu-
 kaan saatiin tert.butyyli-2-(2-asetyyylitioetyyli)-heksa-
 hydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
 karboksylaattista 53 % saannolla heksahydro-2-(2-merkap-
 toetyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
 25 5-karboksyylihappoa hygroskooppisen kiinteän aineen muo-
 dossa.

Esimerkki 13

30 Analogisella tavalla esimerkissä 9 kuvatus mu-
 kaan saatiin tert.butyyli-2,2-bis(2-asetyyylitioetyyli)-
 heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
 5-karboksylaattista 90 % saannolla heksahydro-2,2-bis(2-
 merkaptioetyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
 ni-5-karboksyylihappoa värittömän vaahdon muodossa.

Esimerkki 14

(A) Analogisella tavalla esimerkissä 1(A) kuvatu-
 tun mukaan saatiin 6,5 g:sta 1-bentsyylioksikarbonyyli-
 piperatsiinihapon tert.butyyliesteriä ja 5 g:sta etyy-
 5 li-etyylimalonyylikloridia 5,5 g (54 %) 1-bentsyyli-3-
 tert.butyyli-2-(2-etoksikarbonyylibutyryyli)heksahydro-
 pyridatsiini-1,3-dikarboksylaattia öljyn muodossa.

(B) Analogisella tavalla esimerkissä 1(B) kuvatu-
 tun mukaan saatiin 5,5 g:sta 1-bentsyyli-3-tert.bu-
 10 tyyli-2-(2-etoksikarbonyylibutyryyli)heksahydro-
 pyridatsiini-1,3-dikarboksylaattia 2,7 g (69 %) tert.butyyli-2-
 (2-etoksikarbonyylibutyryyli)-heksahydro-
 pyridatsiini-3-karboksylaattia vaalean luonnon valkoisen kiinteän
 aineen muodossa sulamispisteeltään 78-79°C (heksaanis-
 15 ta).

(C) Analogisella tavalla esimerkissä 1(C) kuvatu-
 tun mukaan saatiin 1,1 g:sta tert.butyyli-2-(2-etoksi-
 karbonyylibutyryyli)-heksahydro-
 pyridatsiini-3-karboksylaattia 0,75 g (79 %) tert.butyyli-2-etyyli-
 20 heksahydro-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia
 vaalean luonnonvalkoisen kiinteän aineen muo-
 dossa sulamispisteeltään 93-95°C (kloroformi/heksaa-
 nista).

(D) Analogisella tavalla esimerkissä 1(D)(c) ku-
 25 vatun mukaan saatiin 4 g:sta tert.butyyli-2-etyyli-hek-
 sahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-
 karboksylaattia ja 5,43 g:sta S-(2-bromietyyli)tioase-
 taattia tert.butyyli-2-(2-asetyyli)tioetyyli)-2-etyyli-
 heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-
 30 5-karboksylaattia diastereomeeriseoksena. Kromatografia
 tuotti 1,1 g (20 %) diastereomeeriä A sulamispisteel-
 tään 82-84°C (dietyylieetteri/heksaanista) ja 0,4 g (7 %) diastereomeeriä B värittömän öljyn muodossa.

(E) Analogisella tavalla esimerkissä 3 kuvatu-
 35 n mukaan saatiin 1,1 g:sta tert.butyyli-2-(2-asetyyli)tio-

- etyyli)-2-etyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) 0,7 g (75 %) 2-(2-asetyyliitioetyyli)-2-etyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyli-
- 5 happoa (diastereomeeri A) vaalean luonnon valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 110-111°C (etyyliasettaatti/heksaanista).
- (F) 0,33 g 2-(2-asetyyliitioetyyli)-2-etyyli-heksahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyy-
- 10 lihappoa kuumennettiin palautusjäähdyttären 0,5 tunnin ajan 10 ml:n kanssa 2M kloorivetyhappoa. Haihdutuksen jälkeen jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin, liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten, jolloin saatiin 0,27 g (94 %) 2-etyyli-heksahydro-2-
- 15 (2-merkaptioetyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa värittömän vaahdon muodossa.

Esimerkki 15

- 1,1 g metyyli-2-(2-asetyyliitioetyyli)-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) kuumennettiin palautusjäähdyttären 3 tunnin ajan 25 ml:n kanssa 2M kloorivetyhappoa. Haihdutuksen jälkeen jäännös otettiin dikloorimetaaniin, liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten. Saatiin 0,35 g
- 25 (38 %) 2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptioetyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomeeri A) valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 113-114°C (dietyyli-eetteri/petrolieetteristä).

30

Esimerkki 16

- Analogisella tavalla esimerkissä 15 kuvatuun mukaan saatiin 0,98 g:sta metyyli-2-(2-asetyyliitioetyyli)-2,3,5,8-tetrahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri B)
- 35 0,56 g (69 %) 2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptioetyyli)-

2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyyliahappoa (diastereomeeri B) kapean keltaisen vaahdon muodossa.

Esimerkki 17

5 (A) Analogisella tavalla esimerkissä 7(A) kuvattun mukaan saatiin 66,5 g:sta dietyyli-2-bentsyyli-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/propaani-1,3-dikarboksylaattia ja 110 ml:sta vedetöntä hydratsiinia 34,6 g (62 %) 4-bentsyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-
10 etyyli/pyratsolidiini-3,5-dionia valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 198-200°C (metanolistä).

(B) Analogisella tavalla esimerkissä 7(B) (b) kuvattun mukaan saatiin 2,7 g:sta 4-bentsyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/pyratsolidiini-3,5-dionia
15 ja 1,05 g:sta metyyli-penta-2,4-dieenikarboksylaattia 1,2 g (34 %) metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-etyyli/-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia
20 valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 113-114°C (dietyylieetteristä).

(C) Analogisella tavalla esimerkissä 7(C) kuvattun mukaan saatiin 1 g:sta metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-
25 etyyli/-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 0,71 g (88 %) metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen
muodossa sulamispisteeltään 148-149°C (dietylieetteristä).
30

(D) Analogisella tavalla esimerkissä 7(D) kuvattun mukaan saatiin 6,4 g:sta metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia ja 2,6 g:
35 sta metaanisulfonyylikloridia 5,5 g (71 %) metyyli-2-

bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 161-163°C (dietyylieetteristä).

5 (E) Analogisella tavalla esimerkissä 7(E) kuvatun mukaan saatiin 5,9 g:sta metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa ja 4,2 g:sta natriumjodidia 3,25 g (51 %) metyyli-2-bent-

10 syyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 90-92°C (dietyylieetteristä).

(F)(a) Seosta, joka sisälsi 5,2 g metyyli-2-

15 bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia ja 1,31 g kaliumtioasetaatia 150 ml:ssa asetonia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 8 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin dikloorimetaaniin ja

20 veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin jolloin saatiin metyyli-2-(2-asetyylietioetyyli)-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a(pyridatsiini-5-karboksylaattia diastereomeeriseoksena. Jauhaminen dietyylieetterissä tuotti 3,5 g diastereomeeriä B valkoisen

25 kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 161-162°C (etyyliasetaatista).

(F)(b) Seosta, joka sisälsi 0,5 g metyyli-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-1,3-diokso-1H-

30 pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia, 0,15 g kaliumasetaatia ja 0,1 g tioetikkahappoa 40 ml:ssa asetonia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin dikloorimetaaniin ja veteen. Orgaaninen kerros

35 erotettiin, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdu-

tettiin, jolloin saatiin 0,4 g (90 %) metyyli-2-(2-asetyyli-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksy-
 laattia (diastereomeeri A) kalpean keltaisen öljyn
 5 muodossa.

(G) (a) Analogisella tavalla esimerkissä 15 kuva-
 tun mukaan saatiin 1,6 g:sta metyyli-2-(2-asetyyli-
 etyyli)-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-
 pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diaste-
 10 reomeeri B) 0,68 g (49 %) 2-bentsyyli-2,3,5,8-tetra-
 hydro-2-(2-merkaptotyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomee-
 ri B) valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteel-
 tään 151-154°C (etyyliasetaatista).

(G) (b) Analogisella tavalla esimerkissä 15 kuva-
 tun mukaan saatiin 0,8 g:sta metyyli-2-(2-asetyyli-
 etyyli)-2-bentsyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-
 pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diaste-
 reomeeri A) 0,25 g (36 %) 2-bentsyyli-2,3,5,8-tetra-
 20 hydro-2-(2-merkaptotyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomee-
 ri A) valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteel-
 tään 184-185°C (dietyylieetteristä).

Esimerkki 18

(A) Analogisella tavalla esimerkissä 7(A) kuva-
 tun mukaan saatiin 6,32 g:sta dietyyli-2-etyyli-2-/2-
 (tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/propaani-1,3-di-
 karboksylaattia ja 10,5 ml:sta vedetöntä hydratsiiniä
 2,3 g (45 %) 4-etyyli-4-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)-
 30 etyyli/pyratsolidiini-3,5-dionia valkean kiinteän ai-
 neen muodossa sulamispisteeltään 188-191°C (metanolis-
 ta).

(B) Analogisella tavalla esimerkissä 7(B) kuva-
 tun mukaan saatiin 7,75 g:sta 4-etyyli-4-/2-(tetra-
 35 hydro-2-pyranyylioksi)-etyyli/pyratsolidiini-3,5-dio-
 nia ja 3,7 g:sta metyyli-penta-2,4-dieenikarboksylaatt-

tia 6,49 g (59 %) metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 96-97°C

5 (dietyylieetteristä).

(C) Analogisella tavalla esimerkissä 7(C) kuvattun mukaan saatiin 16,5 g:sta metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-2-/2-(tetrahydro-2-pyranyylioksi)etyyli/-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 6,88 g (54 %) metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 87-92°C (dietyylieetteristä).

15 (D) Analogisella tavalla esimerkissä 7(D) kuvattun mukaan saatiin 6,30 g:sta metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-hydroksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 5,14 g (65 %) metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 94-96°C (dietyylieetteristä).

(E) Analogisella tavalla esimerkissä 7(E) kuvattun mukaan saatiin 8,22 g:sta metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 5 g (55 %) metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia valkean kiinteän aineen muodossa sulamispisteeltään 95-97°C (dietyylieetteri/heksaanista).

(F) Analogisella tavalla esimerkissä 17(F) (b) kuvattun mukaan saatiin 3,25 g:sta metyyli-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-jodietyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia 2,5 g (89 %) metyyli-2-(2-asetyylietioetyyli)-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-

karboksylaattia (diastereomeeri A) kalpean keltaisen öljyn muodossa.

(G) Analogisella tavalla esimerkissä 15 kuvatun mukaan saatiin 0,5 g:sta metyyli-2-(2-asetyyli-
 5 li)-2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
 /1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri
 A) 0,21 g (49 %) 2-etyyli-2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-mer-
 kaptoetyyli)-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
 ni-5-karboksyliihappoa (diastereomeeri A) valkoisen
 10 vaahdon muodossa.

Esimerkki 19

(A) 1,4 g kaliumkarbonaattia, 2,68 g tert.butyy-
 li-heksahydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
 pyridatsiini-5-karboksylaattia ja 3,6 g fenyylibromi-
 15 asetaattia 20 ml:ssa asetonia sekoitettiin palautus-
 jäähdyttään 7 tunnin ajan. Suodatus, jota seurasi suo-
 doksen haihduttaminen, tuotti öljyn, joka kromatogra-
 foitiin 300 g:lla silikageeliä käyttäen 5 % etyyliase-
 taattia dikloorimetaanissa eluointiin. Saatiin etyyli-
 20 asetaatti/heksaanista uudelleen kiteytyksen jälkeen 1,83 g
 fenyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro-2-metyyli-
 1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-2-asetaatia
 sulamispisteeltään 139-141°C.

(B) 2,2 g fenyyli-5-tert.butoksikarbonyyli-heksa-
 25 hydro-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsii-
 ni-2-asetaatia 12 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania käsitel-
 tiin 9 ml:lla metanolista hydroksyyliamiinia (valmis-
 tettiin liuottamalla 1,38 g hydroksyyliamiinihydroklori-
 dia metanoliin, lisäämällä 1,12 g kaliumhydroksidira-
 30 keita metanolissa 14 ml:n kokonaistilavuuteen ja suodat-
 tamalla liuos ennen käyttöä). 18 tunnin kuluttua liuotin
 poistettiin, 300 ml etyyliasetaatia lisättiin ja seos
 pestiin laimealla natriumkloridiliuoksella, jota seura-
 si kyllästetty natriumkloridiliuos. Orgaaninen kerros
 35 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin

saatiin öljy, joka kiteytyi etyyliasetaatista tuot-
taen 0,98 g tert.butyyli-heksahydro-2-/(N-hydroksikar-
bamoyyli)metyyli/-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratsolo-
/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia sulamispisteel-
5 tään 157 - 165°C (hajoaa).

(C) 0,8 g tert.butyyli-heksahydro-2-/(N-hydroksi-
karbamoyyli)-metyyli/-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyratso-
lo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia käsiteltiin
10 ml:lla trifluorietikkahappoa 1 tunnin ajan ja sen
10 jälkeen seos haihdutettiin. Jäännöstä käsiteltiin 5 ml:
lla etyyliasetaattia ja seos haihdutettiin. Jäännöksen
jauhaminen 1,2-dimetoksietaanin kanssa ja uudelleen
kiteytys metanoli/vedestä tuotti 0,21 g heksahydro-2-
/(N-hydroksikarbamoyyli)metyyli/-2-metyyli-1,3-diokso-
15 1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa
sulamispisteeltään 254°C (hajoaa).

Esimerkki 20

(A) Liuosta, joka sisälsi 27 g 1-bentsyylioksi-
karbonyylipiperatsiinihapon tert.butyyliesteriä 500 ml:ssa
20 dikloorimetaania, käsiteltiin 250 ml:lla kyllästettyä
natriumbikarbonaatin vesiliuosta, 30 g:lla natriumbro-
midia 50 ml:ssa vettä ja 28,6 g:lla 3-bromi-2-bromi-
metyylipropanoyylikloridia. Seosta sekoitettiin huoneen
lämpötilassa 18 tunnin ajan, orgaaninen kerros erotet-
25 tiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin.
Jäännös kromatografoitiin 400 g:lla silikageeliä käyt-
täten 2-5 % etyyliasetaattia tolueenissa eluointiin. Saa-
tiin etyyliasetaatti/heksaanista kiteyttämisen jäl-
keen 27,3 g (59 %) 1-bentsyyli-3-tert.butyyli-2-(3-bro-
30 mimi-2-bromimetyylipropanoyyli)heksahydropyridatsiini-
1,3-dikarboksylaattia sulamispisteeltään 101-102°C.

(B) 13,3 g 1-bentsyyli-3-tert.butyyli-2-(3-bromi-
2-bromimetyylipropanoyyli)-heksahydropyridatsiini-1,3-
dikarboksylaattia 122 ml:ssa etikkahappoa ja 122 ml:ssa
35 metanolia hydrattiin 101,3 kPa paineessa 16 tunnin

ajan 1,4 g 10 % palladium/hiilen läsnäollessa toimeenpannen hydrauluksen natronkalkkilukolla suljetussa tilassa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla, suodosta käsiteltiin 3,2 g:lla natriumasetaattitrihydraattia ja
 5 haihdutettiin sitten. Jäännös uutettiin 300 ml:lla etyyliasettaattia ja liuos kromatografoitiin 400 g:lla silikaageeliä käyttäen dietyylieetteri/heksaania eluointiin. Saatiin 1,25 g tert.butyyli-2-bromimetyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) sulamispisteeltään 109-111°C
 10 (heksaanista), 2,45 g tert.butyyli-2-bromimetyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri B) sulamispisteeltään 88-89°C (heksaanista) ja 1,20 g edellä mainittujen diastereomeerien seosta.

(C) 1,42 g tert.butyyli-2-bromimetyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) ja 0,58 g kaliumtioasettaattia sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 ml:ssa asetonia 17 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla, jäännös laimennettiin 100 ml:lla etyyliasettaattia, seos pestiin kolme kertaa natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännöksen uudelleen kiteytyksen jälkeen etyyliasettaatti/heksaanista saatiin 1,07 g tert.butyyli-2-asetyylitiometyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) sulamispisteeltään 92-93°C (etyyliasettaatti/heksaanista).

Esimerkki 21

30 2,3 ml 1,5-diatsabisyklo/5,4,0/undek-5-eeniä 10 ml:ssa dioksaania lisättiin 5°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 4,4 g tert.butyyli-2-bromimetyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri B) 25 ml:ssa dioksaania. Seos jätettiin
 35 seisomaan huoneen lämpötilaan 2 tunniksi ja suodatettiin

sitten. Suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos suodatettiin 6 g silikageelin läpi ja haihdutettiin. Saatu jäännös liuotettiin 10 ml:aan asetonia. Liuosta käsiteltiin 1,6 g:lla kaliumtioasetaatia ja seuraavaksi 10 ml:lla tioetikkahappoa, jonka jälkeen seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seos laimennettiin 100 ml:lla dikloorimetaania ja pestiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumkarbonaatin vesiliuosta. Erotettu orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kromatografoitiin 200 g:lla silikageeliä käyttäen dietyylieetteri/heksaania eluointiin. Etyyliasetaatti/heksaanista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saatiin 1,69 g tert.butyyli-2-asetyyylitiometyyliheksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) ja 0,9 g vastaavaa diastereomeeriä B.

Esimerkki 22

1,69 g tert.butyyli-2-asetyyylitiometyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) käsiteltiin 10 ml:lla trifluorietikkahappoa huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuos haihdutettiin ja jäännös haihdutettiin uudelleen tolueenin kanssa useaan kertaan. Sitten jäännös kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 1,1 g 2-asetyyylitiometyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa sulamispisteeltään 166-168°C (hajoaa).

Esimerkki 23

1,8 g 2-asetyyylitiometyyli-heksahydro-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa kuumennettiin 95°C:ssa 1,5 tunnin ajan 2N kloorivetyhappossa. Seos jäädytettiin, pH säädettiin 3:ksi lisäämällä dinatriumvetyortofosfaattia ja vesiliuos uutettiin toistuvasti etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännöksen uudelleen kiteyttämisen jälkeen asetonista saatiin 1,1 g

heksahydro-2-merkaptometyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-5-karboksyylihappoa sulamispisteeltään 145,5-147°C.

Esimerkki 24

5 (A) Seosta, joka sisälsi 6,4 g 1-bentsyylioksi-karbonyylipiperatsiinihapon tert.butyyliesteriä ja 2,56 g 3-metyylidihydro-2(3H)-furanon-3-yylikarboksialdehydiä (J.Med. Chem. 1976, 19 309-313) 200 ml:ssa metanolia, hydrattiin 0,9 g:lla 10 % palladium/hiiltä huoneen
10 lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Katalysaattori suodatettiin pois. Suodos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä, jolloin saatiin 3,3 g (56 %) 6-dimetyylietyyli-4a-metyyli-4-okso-2,3,4a,4,6,-7,8,9-oktahydro-furo/2,3-c/pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-6-karboksylaattia (diastereomeeri A) kellertävän
15 öljyn muodossa.

(B) 1,62 g 6-dimetyylietyyli-4a-metyyli-4-okso-2,3,4a,6,7,8,9-oktahydro-furo/2,3-c/pyratsolo/1,2-a/-pyridatsiini-6-karboksylaattia (diastereomeeri A) liuotettiin 25 ml:aan vettä ja 10 ml:aan dioksaania, liuosta käsiteltiin 2,75 ml:lla 2M kloorivetyhappoa ja seosta hydrattiin 160 mg:lla 10 % palladium/hiiltä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Katalysaattori suodatettiin pois, suodos haihdutettiin ja jäännös haihdutettiin pyridiinin kanssa. Jäännöstä 15 ml:ssa pyridiiniä käsiteltiin tipoittain 0°C:ssa 1,27 ml:lla metaanisulfonyylikloridia. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tunnin ajan, sitten suspensio haihdutettiin ja jäännös jaettiin 50 ml:aan kloroformia ja 10 ml:aan 2M
20 kloorivetyhappoa. Orgaaninen kerros tuotti natriumkloridiliuoksella pesun ja silikageelikromatografian jälkeen 0,77 g (37 %) tert.butyyli-heksahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) öljyn muodossa.
35

(C) Liuosta, joka sisälsi 0,77 g tert.butyyli-heksahydro-2-(2-metaanisulfonyylioksietyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) 20 ml:ssa asetonia, käsiteltiin 0,3 g:lla natriumjodidia ja 0,23 g:lla kaliumtioasetaatia. Sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan ja haihdutettiin seuraavaksi. Jäännöksen silikageelikromatografian jälkeen saatiin 0,43 g (59 %) tert.butyyli-heksahydro-2-(2-asetyyli-
5 litioetyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/-pyridasiini-5-karboksylaattia (diastereomeeri A) öljyn muodossa.
10

(D) 0,43 g tert.butyyli-heksahydro-2-(2-asetyyli-
litioetyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/-
15 pyridatsiini-6-karboksylaattia (diastereomeeri A) 2 ml:ssa trifluorietikkahappoa jätettiin seisomaan huoneen lämpötilaan 2 tunniksi. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin typpi-ilmakehässä 6 ml:n vesi/väkevä ammoniumhydroksidi (50:50) kanssa 2 tunnin ajan.
20 Seos tehtiin happamaksi pH:hon 3 kloorivetyhapolla, kylästettiin natriumkloridilla ja uutettiin kloroformilla. Silikageelikromatografia tuotti 0,16 g likaisen valkoista kiinteää ainetta. Uudelleen kiteytys etyyli-
asetaatii/heksaanista tuotti 0,1 g (32 %) heksahydro-
25 2-(2-merkaptioetyyli)-2-metyyli-3-okso-1H-pyratsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa (diastereomeeri A) likaisen valkoisen kiteitten muodossa sulamispisteeltään 119-122°C.

Seuraavat esimerkit kuvaavat farmaseuttisia
30 valmisteita, jotka sisältävät esillä olevan keksinnön käyttöön saattamia pyratsolopyridatsiinijohdannaisia:

Esimerkki A

Tabletit, jotka sisältävät seuraavia aineosia,
tuotetaan tavanomaisella tavalla:

	<u>Aineosa</u>	<u>Tablettia kohti</u>
5	pyratsolopyridatsiinijohdannainen	10,0 mg
	laktoosi	125,0 mg
	maissitärkkelys	75,0 mg
	talkki	4,0 mg
	magnesiumstearaatti	<u>1,0 mg</u>
10	kokonaispaino	<u>215,0 mg</u>

Esimerkki B

Kapselit, jotka sisältävät seuraavia aineosia,
tuotetaan tavanomaisella tavalla:

	<u>Aineosa</u>	<u>Kapselia kohti</u>
15	pyratsolopyridatsiinijohdannainen	25,0 mg
	laktoosi	150,0 mg
	maissitärkkelys	20,0 mg
	talkki	<u>5,0 mg</u>
	Kokonaispaino	<u>200,0 mg</u>

5



202

25

30

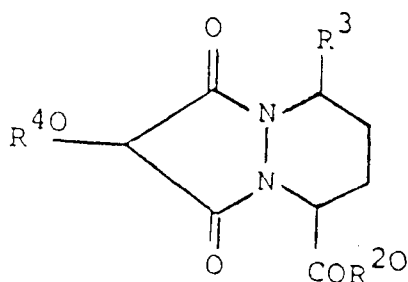
35

pi alkoksikarbonyyli- tai alempi alkanoyylitioryhmää,
 R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää ja 6,7-asemassa
 esiintyy yksinkertainen sidos, saatetaan yleisen kaavan

5

1
2

10

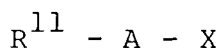


II

15

mukainen yhdiste

jossa R^3 :lla on aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa
 annettu merkitys, R^{20} tarkoittaa alempi alkoksiryhmää
 ja R^{40} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli-
 tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää, reagoimaan yleisen
 kaavan



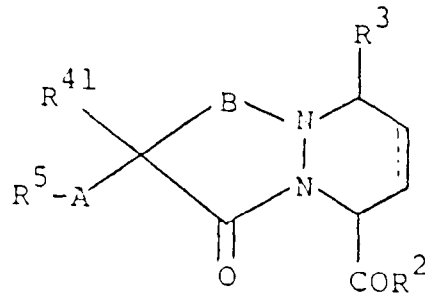
III

mukaisen yhdisteen kanssa

jossa A:lla on aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa
 annettu merkitys, R^{11} tarkoittaa alempi alkoksikarbo-
 nyyli- tai alempi alkanoyylitioryhmää ja X tarkoittaa
 lähtevää atomia tai ryhmää,
 tai

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tarkoit-
 taa halogeeniatomia, valmistamiseksi halogenoidaan so-
 pivasti yleisen kaavan

2
17 (vähintään)



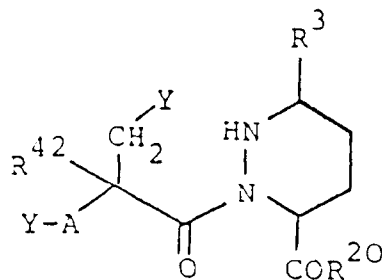
IV

mukainen yhdiste

jossa A:lla, B:llä, R²:lla, R³:lla ja katkoviivalla on aikaisemmin tässä vaatimuksessa annettu merkitys, R⁵ tarkoittaa hydroksiryhmää ja R⁴¹ tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli) ryhmää tai kaavan -A-R⁵ mukaista ryhmää, tai

(c) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa B tarkoittaa metyleeniryhmää, R¹ tarkoittaa halogeeniatomia ja R² tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, valmistamiseksi saatetaan renkaan muotoon yleisen kaavan

osion 20 (väliuote)



V

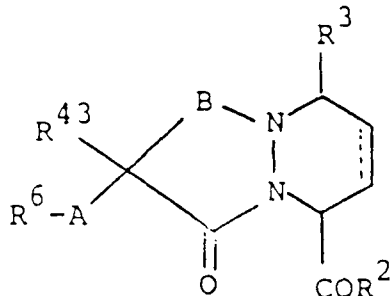
mukainen yhdiste

jossa A:lla, R³:lla ja R²⁰:llä on aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa annettu merkitys, Y tarkoittaa halogeeniatomia ja R⁴² tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää

tai kaavan -A-Y mukaista ryhmää,
tai

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää, valmistamiseksi korvataan halogeeniatomi vastaavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia, alempi alkoksikarbonyyliryhmällä sinänsä tunnetulla tavalla,
tai

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkanoyylitio- tai aryyli-(alempi alkyylitio)ryhmää, saatetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia tai yleisen kaavan



VI

mukaista yhdistettä

jossa A:lla, B:llä, R^2 :lla, R^3 :lla ja katkoviivalla on aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa annettu merkitys, R^6 tarkoittaa alempi alkyylisulfonyylioksi-

tai aroyylisulfonyylioksiryhmää ja R^{43} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aroyyli- tai aroyyli-(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A- R^6 mukaista ryhmää, reagoimaan yleisen kaavan



VII

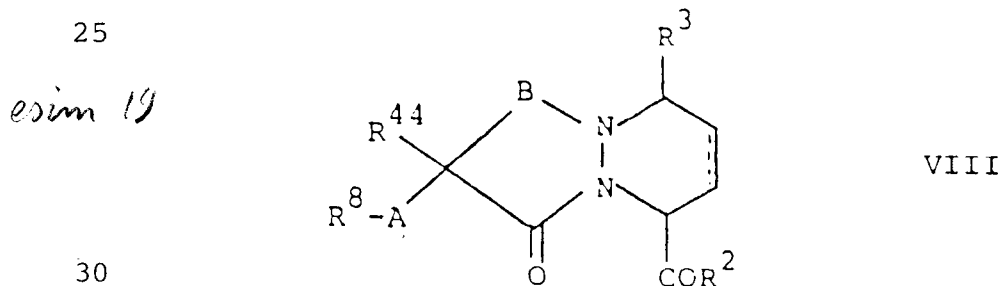
mukaisen yhdisteen kanssa

jossa R^7 tarkoittaa alempi alkanoyyliryhmää tai aryyli-
(alempi alkyyliryhmää,
tai

(f) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tar-
5 koittaa merkaptoryhmää, valmistamiseksi lohkaistaan
Lisäreaktio alempi alkanoyyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmä
esim. 9, 10 vastaavasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa
23 R^1 tarkoittaa alempi alkanoyylitio- tai aryyli-(alempi
alkyyliitio)ryhmää,
10 tai

(g) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa B tar-
koittaa karbonyyliryhmää, R^1 tarkoittaa halogeeniatio-
esim. mia tai karboksyyli-, alempi alkoksikarbonyyli- tai
hydroksiaminokarbonyyliryhmää ja 6,7-asemassa on yksin-
15 kertainen sidos, valmistamiseksi hydrataan katalyyt-
tisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa
6,7-asemassa on kaksoissidos,
tai

(h) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
20 jossa R^1 tarkoittaa hydroksiaminokarbonyyliryhmää,
saatetaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa
 R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää tai ylei-
sen kaavan



mukaista yhdistettä
jossa A, B, R^2 , R^3 ja katkoviiva merkitsevät samaa
kuin tässä patenttivaatimuksessa aikaisemmin, R^8 tar-

koittaa aryylisikarboneyliiryhmää ja R^{44} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyl- tai aryyl- (alempi alkyyliiryhmää tai kaavan $-A-R^8$ mukaista ryhmää, reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa,

5 tai

(i) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarboneyliiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, valmistamiseksi este-
 10 R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää,
 tai

(j) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistami-
 seksi, jossa R^2 tarkoittaa aminoryhmää, amidoidaan
 15 kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 tarkoittaa hydrok-
 siryhmää,
 tai

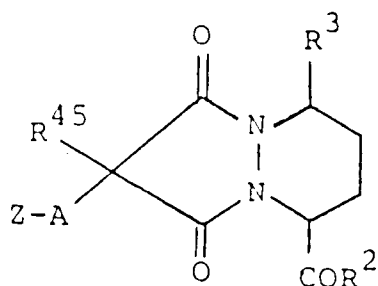
(k) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tar-
 koittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksi-
 ryhmää, valmistamiseksi käsitellään kaavan I mukais-
 20 ta yhdistettä, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksi-
 karboneyliiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa alempi alkoksi-
 ryhmää, hapolla tai emäksellä,
 tai

(l) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistami-
 seksi, jossa B tarkoittaa karboneyliiryhmää, R^1 tarkoit-
 25 taa karboksyyliiryhmää, R^2 tarkoittaa alempi alkoksi-
 ryhmää ja 6,7-asemassa on yksinkertainen sidos, debent-
 syloidään yleisen kaavan

ei esim

ei esim

20
 li ja reaktio
 esim 46
 5
 6



IX

mukainen yhdiste

jossa A:lla, R^3 :lla, ja R^{20} :llä on aikaisemmin tässä vaatimuksessa annettu merkitys, Z tarkoittaa bentsyylioksikarbonyyliryhmää ja R^{45} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A-Z mukaista ryhmää, tai

(m) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää, valmistamiseksi hapetetaan edellä esitetyn kaavan IV mukainen yhdiste- ja

(n) haluttaessa erotetaan saatu diastereoomeerinen seos diastereomeerisiksi rasemaateiksi, ja/tai

(o) haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti kahdeksi antipodiksi, ja/tai

(p) haluttaessa muutetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, suolaksi farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että patenttivaatimuksessa 1 esitetty kaavan I mukainen yhdiste, jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää tai sellaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa muodostettu suola, jossa R^1 ~~jossa R^1~~ tarkoittaa karboksiryhmää ja/tai R^2 esittää hydroksiryhmää, valmistetaan sovel- lutuksen (a) mukaan käyttäen kaavan II mukaista yhdistettä, jossa R^3 tarkoittaa vetyatomia, tai sovel-

lutuksen (B) mukaan käyttämällä kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa B tarkoittaa karbonyyliryhmää ja 6,7-asemassa on kaksoissidos, tai sovellutuksen (d) mukaan käyttämällä vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa 6,7-asemassa on kaksoissidos, tai sovellutuksen (e) mukaan käyttämällä vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^1 tarkoittaa halogeeniatomia tai sovellutuksen (f) tai sovellutuksen (g) mukaan tai sovellutuksen (h) mukaan käyttämällä vastaavaa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^1 tarkoittaa alempi alkoksikarbonyyliryhmää tai sovellutuksen (i), sovellutuksen (j) tai sovellutuksen (k) mukaan tai sovellutuksen (l) mukaan käyttämällä kaavan IX mukaista yhdistettä, jossa R^3 tarkoittaa vetyatomia, tai sovellutuksen (n), sovellutuksen (o) ja/tai sovellutuksen (p) mukaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että B tarkoittaa karbonyyliryhmää,
 R^1 tarkoittaa merkaptoryhmää,
 R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää,
 R^3 tarkoittaa vetyatomia ja
 R^4 tarkoittaa vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää, edullisesti metyyli- tai etyyli- tai aryyli-(alempi alkyyli)ryhmää, edullisesti bentsyyli-ryhmää.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 2,3,5,8-tetrahydro-2-(2-merkaptetoetyyli)-2-metyyli-1,3-diokso-1H-pyridatsolo/1,2-a/pyridatsiini-5-karboksyylihappoa.

5. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, erikoisesti käytettäväksi antihypertensiivisenä aineena, tunnetaan siitä, että saatetaan yksi tai useampia patenttivaatimuksessa 1 esitetyn yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä tai yleisen kaavan I mukaisten

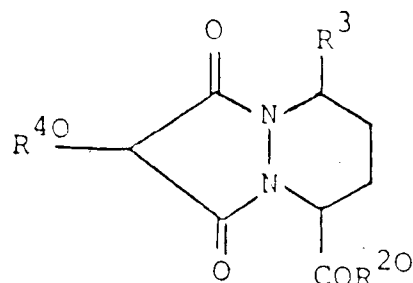
Gene

yhdisteiden, joissa R^1 tarkoittaa merkaptoryhmää
ja/tai R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, farmaseuttisesti
hyväksyttävien emästen kanssa muodostettuja suoloja
ja haluttaessa yksi tai useampia muita terapeuttises-
5 ti arvokkaita aineita galeeniseen annosmuotoon.

6. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne
ovat yleisen kaavan II mukaiset

10

15

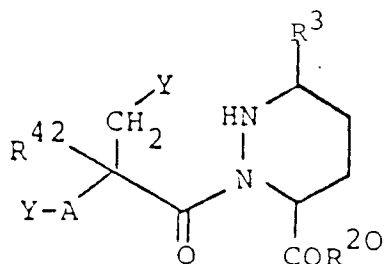


II

jossa R^3 tarkoittaa vetyatomia tai alempi-alkyyli-,
20 aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmää, R^{20} tarkoit-
taa alempaa alkoksiryhmää ja R^{40} tarkoittaa vetyatomia
tai alempi-alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyy-
li)ryhmää.

7. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne
25 ovat yleisen kaavan V mukaiset

30

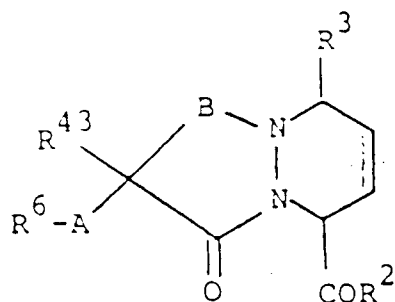


V

jossa A tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai propy-
leeniryhmää, joka voi olla alemman alkyyli-ryhmän subs-
tituoima, Y tarkoittaa halogeeniatomia, R^3 tarkoittaa
35 vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alem-

pi alkyyli)ryhmää, R^{20} tarkoittaa alempaa alkoksiryhmää, ja R^{42} tarkoittaa vetyatomia tai alempaa alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A-Y mukaista ryhmää, jossa A:lla ja Y:llä on edellä mainittu merkitys merkitys.

8. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne ovat seuraavan yleisen kaavan mukaiset

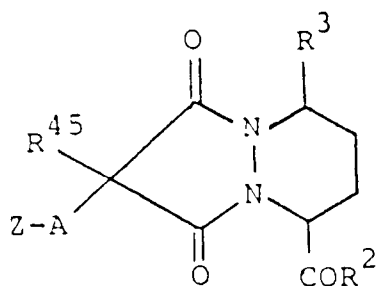


VI

jossa A tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmää, joka voi olla alemman alkyyli-ryhmän substituoima, B tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää, R^2 tarkoittaa hydroksiryhmää, alempaa alkoksi- tai aminoryhmää, R^3 tarkoittaa vetyatomia tai alempaa alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmää, R^6 tarkoittaa alempi-alkyyli-sulfonyylioksi-, aryyli-sulfonyylioksi-, aryylioksikarbonyyli- tai hydroksiryhmää, R^{43} tarkoittaa vetyatomia tai alempi alkyyli-, aryyli- tai aryyli(alempi alkyyli)ryhmää tai kaavan -A- R^6 mukaista ryhmää, jossa A:lla ja R^6 :lla on edellä mainittu merkitys ja katkoviiva tarkoittaa mahdollista hiili-hiilisiidosta, joka voi esiintyä vain kun B tarkoittaa karbonyyli-ryhmää.

9. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne ovat yleisen kaavan IX mukaiset,

5



IX

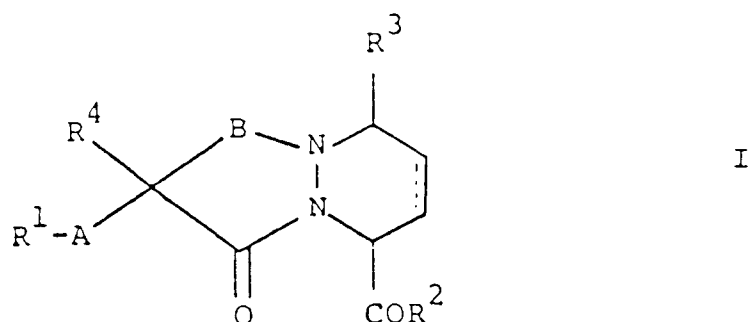
jossa A tarkoittaa metyleeni-, etyleeni- tai propylee-
 niryhmää, joka voi olla alemman alkyyliryhmän substi-
 10 tuoima, R^{20} tarkoittaa alempaa alkoksiryhmää, R^3 tar-
 koittaa vetyatomia tai alempi-alkyyli-, aryyli- tai
 aryyli-(alempi alkyyliryhmää, Z tarkoittaa bentsyyli-
 oksikarbonyyliryhmää ja R^{45} tarkoittaa vetyatomia
 tai alempi-alkyyli-, aryyli- tai aryyli-(alempi alkyy-
 15 li)ryhmää tai kaavan -A-Z mukaista ryhmää, jossa
 A:lla ja Z:lla on edellä mainittu merkitys.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av pyrazolopyridazin-derivat med den allmänna formeln

5

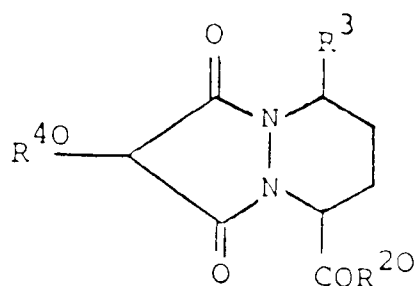
10



vari A betecknar en metylen-, etylen- eller propylengrupp som kan vara substituerad med lägre alkyl, B är en karbonyl- eller metylengrupp, R^1 betecknar halogenatom eller en karboxyl-, lägre alkoxikarbonyl-, hydroxiaminokarbonyl-, merkapto-, lägre alkanoyltio- eller aryl-(lägre alkyltio)-grupp, R^2 är en hydroxi-, lägre alkoxi- eller aminogrupp, R^3 är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp, R^4 betecknar en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln $-A-R^1$, vari A och R^1 har ovan angivna betydelse och den brutna linjen anger en eventuell kol-kol-bindning, vilken endast kan vara närvarande då B betecknar en karbonylgrupp, och av salt av föreningarna med formeln I, vari R^1 betecknar en karboxigrupp och/eller R^2 är en hydroxigrupp, med farmaceutiskt godtagbara baser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

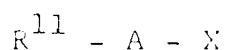
(a) för framställning av en förening med formeln I, vari B betecknar en karbonylgrupp, R^1 är en lägre alkoxikarbonyl- eller lägre alkanoyltiogrupp, R^2 är en lägre alkoxigrupp och en enkelbindning är närvarande i 6,7-ställning, reagerar en förening med den allmänna formeln

35



II

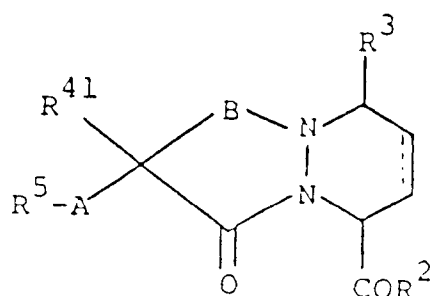
5 vari R^3 har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen,
 R^{20} är en lägre alkoxigrupp och R^{40} betecknar en väteatom
 10 eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp,
 med en förening med den allmänna formeln



III

15 vari A har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen,
 R^{11} är en lägre alkoxikarbonyl- eller lägre alkanoyltio-
 grupp och X betecknar en avgående atom eller grupp,
 eller

(b) för framställning av en förening med formeln I,
 20 vari R^1 betecknar en halogenatom, lämpligt halogenerar en
 förening med den allmänna formeln

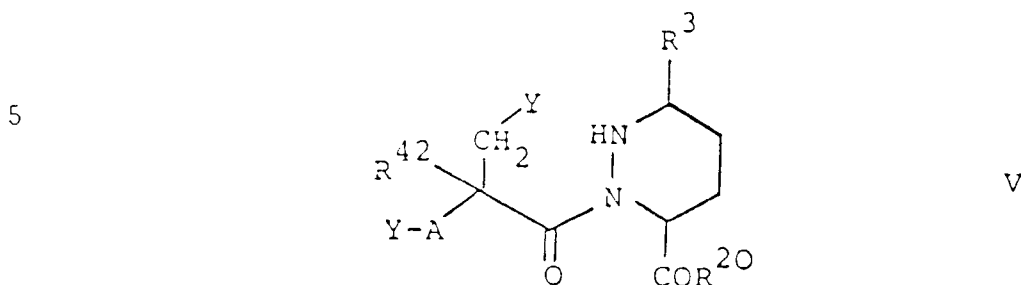


IV

25 30 vari A, B, R^2 , R^3 och den brutna linjen har de ovan i detta
 patentkrav angivna betydelserna, R^5 är en hydroxigrupp och
 R^{41} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
 (lägre alkyl)-grupp med formeln $-A-R^5$,
 eller

35 (c) för framställning av en förening med formeln I,
 vari B betecknar en metylengrupp, R^1 är en halogenatom och

R^2 är en lägre alkoxigrupp, cykliserar en förening med den allmänna formeln



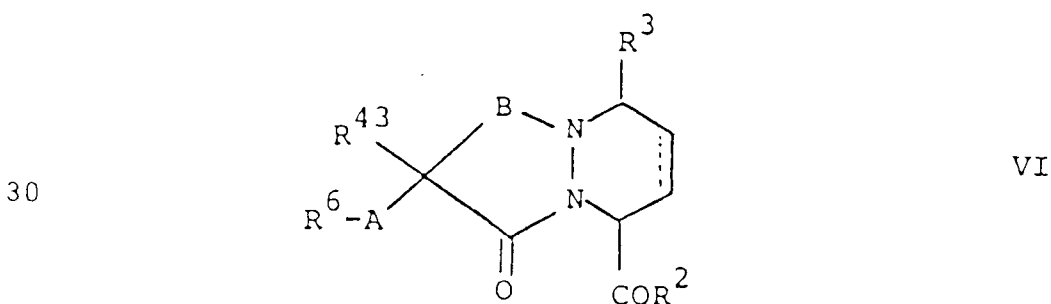
10 vari A, R^3 och R^{20} har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen, Y är en halogenatom och R^{42} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln -A-Y, eller

15 (d) för framställning av en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en lägre alkoxikarbonylgrupp, ersätter halogenatomen i en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 betecknar en halogenatom, med en lägre alkoxikarbonylgrupp på ett i och för sig känt sätt,

20 eller

(e) för framställning av en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en lägre alkanoyltio- eller aryl-(lägre alkyltio)-grupp, reagerar en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 är en halogenatom, eller en förening med den

25 allmänna formeln



35 vari A, B, R^2 , R^3 och den brutna linjen har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen, R^6 är en lägre alkylsulfonyloxi- eller arylsulfonyloxigrupp och R^{43} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln -A- R^6 , med en förening med den allmänna formeln



VII

vari R^7 betecknar en lägre alkanoyl- eller aryl-(lägre alkyl)-grupp,

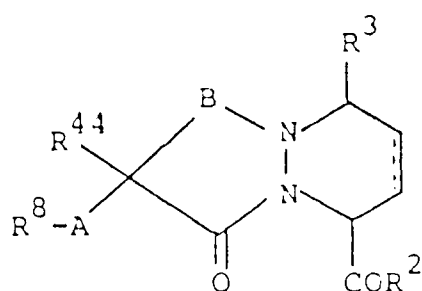
5 eller

(f) för framställning av en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en merkaptogrupp, avspjälker lägre alkanoyl- eller aryl-(lägre alkyl)-gruppen från en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 betecknar en lägre alkanoyl-
10 tio- eller aryl-(lägre alkyltio)-grupp,
eller

(g) för framställning av en förening med formeln I, vari B betecknar en karbonylgrupp, R^1 är en halogenatom eller en karboxyl-, lägre alkoxikarbonyl- eller hydroxi-
15 aminokarbonylgrupp och en enkelbindning är närvarande i 6,7-ställningen, katalytiskt hydrerar en motsvarande förening med formeln I, vari en dubbelbindning är närvarande i 6,7-ställningen
eller

20 (h) för framställning av en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en hydroxiaminokarbonylgrupp, reagerar en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 betecknar en lägre alkoxikarbonylgrupp, eller en förening med den allmänna formeln

25



VIII

30

vari A, B, R^2 , R^3 och den brutna linjen har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen, R^8 är en aryloxikarbonylgrupp och R^{44} är in väteatom eller en lägre alkyl-, aryl-
35 eller aryl-(lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln $-A-R^8$, med hydroxylamin,

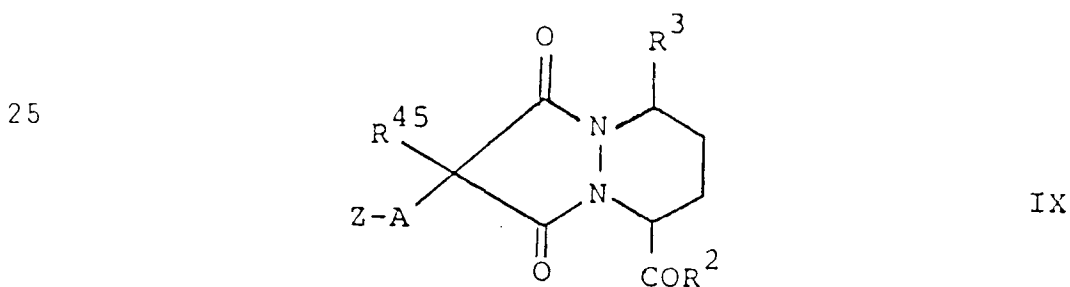
eller

(i) för framställning av en förening med formeln I,
 vari R^1 betecknar en lägre alkokikarbonylgrupp och/eller R^2
 betecknar en lägre alkoxygrupp, förestras en motsvarande
 5 förening med formeln I, vari R^1 är en karboxigrupp och/eller
 R^2 betecknar en hydroxygrupp,
 eller

(j) för framställning av en förening med formeln I,
 vari R^2 är en aminogrupp, amideras en förening med formeln
 10 I, vari R^2 är en hydroxygrupp,
 eller

(k) för framställning av en förening med formeln I,
 vari R^1 betecknar en karboxigrupp och/eller R^2 betecknar en
 hydroxygrupp, behandlas en förening med formeln I, vari R^1
 15 betecknar en lägre alkokikarbonylgrupp och/eller R^2 beteck-
 nar en lägre alkoxygrupp, med en syra eller med en bas,
 eller

(l) för framställning av en förening med formeln I,
 vari B är en karbonylgrupp, R^1 betecknar en karboxylgrupp,
 20 R^2 är en lägre alkoxygrupp och en enkelbindning är närva-
 rande i 6,7-ställning, debensyleras en förening med den
 allmänna formeln



30 vari A, R^3 och R^2 har den ovan i detta patentkrav angivna
 betydelsen, Z är en bensyloxikarbonylgrupp och R^4 är en
 väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-(lägre al-
 kyl)-grupp eller en grupp med formeln -A-Z,
 eller

(m) för framställning av en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en karboxigrupp, oxiderar en förening med den tidigare angivna formeln IV, och

5 (n) ifall önskvärt, separerar en erhållen diastereoisomerblandning i de diastereoisomera racematen, och/eller

(o) ifall önskvärt, upplöser ett erhållet racemat i de två antipoderna,
10 och/eller

(p) ifall önskvärt, omvandlar en förening med formeln I, vari R^1 betecknar en karboxigrupp och/eller R^2 betecknar en hydroxigrupp, till ett salt med en farmaceutiskt godtagbar bas.

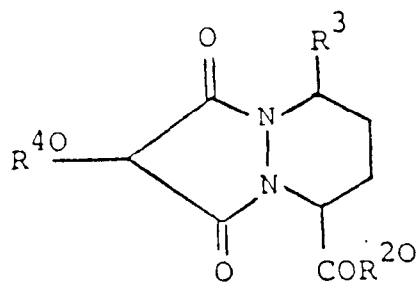
15 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med formeln I enligt patentkravet 1, vari B betecknar en karbonylgrupp, eller ett salt av en dylik förening, vari R^1 är en karboxigrupp och/eller R^2 är en hydroxigrupp, med en farmaceutiskt godtagbar
20 bas framställs enligt steg (a) under användande av en förening med formeln II, vari R^3 betecknar en väteatom, eller enligt steg (b) under användande av en förening med formeln IV, vari B betecknar en karbonylgrupp och en dubbelbindning är närvarande i 6,7-ställningen, eller enligt steg (d) un-
25 der användande av en motsvarande förening med formeln I, vari en dubbelbindning är närvarande i 6,7-ställningen, eller enligt steg (e) under användande av en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 betecknar en halogenatom, eller enligt steg (f) eller steg (g), eller enligt steg (h) under
30 användande av en motsvarande förening med formeln I, vari R^1 betecknar en lägre alkoxikarbonylgrupp, eller enligt steg (i), steg (j) eller steg (k), eller enligt steg (l) under användande av en förening med formeln IX, vari R^3 betecknar en väteatom, eller enligt steg (n), steg (o) och/eller steg
35 (p).

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att B betecknar en karbonylgrupp,
R¹ är en merkaptogrupp, R² är en hydroxigrupp, R³ är väte
och R⁴ är väte eller en lägre alkylgrupp, företrädesvis en
5 metyl- eller etylgrupp, eller en aryl-(lägre alkyl)-grupp,
företrädesvis bensylgruppen.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,3,5,8-tetrahydro-
2-(2-merkaptetoetyl)-2-metyl-1,3-dioxo-1H-pyrazolo/1,2-a/pyri-
10 dazin-5-karbonsyra.

5. Förfarande för framställning av ett läkemedel,
i synnerhet att användas som ett antihypertensivt medel,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar en eller
flera föreningar med den allmänna formeln I enligt patent-
15 kravet 1 eller salt av föreningar med den allmänna formeln
I, vari R¹ betecknar en merkaptogrupp och/eller R² är en
hydroxigrupp, med farmaceutiskt godtagbara baser och, ifall
önskvärt, en eller flera andra terapeutiskt värderfulla
substanser, i en galenisk dosform.

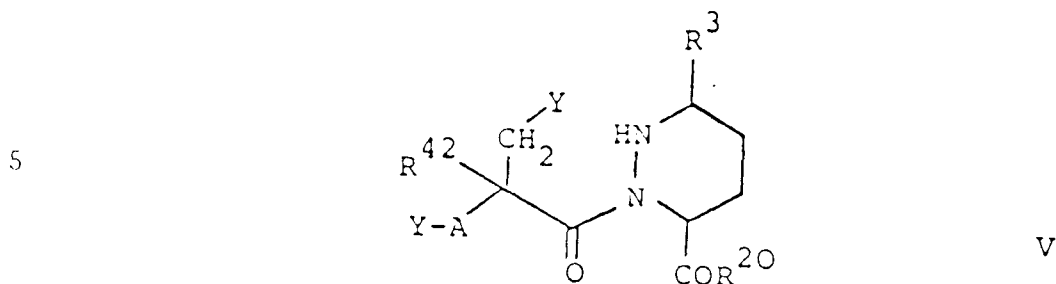
20 6. Föreningar med den allmänna formeln



II

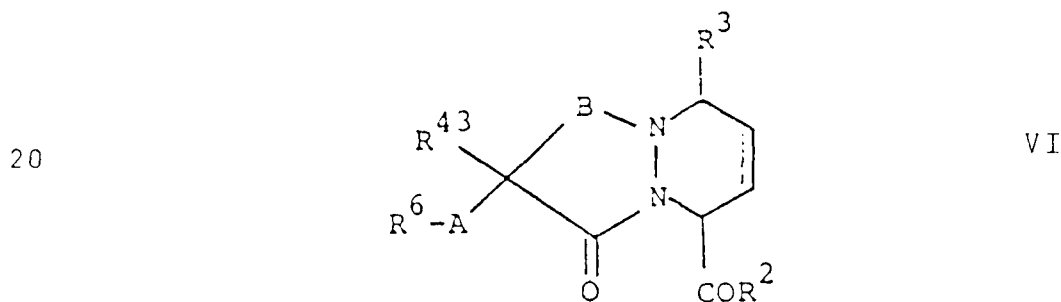
25
30 vari R³ är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller
aryl-(lägre alkyl)-grupp, R²⁰ är en lägre alkoxigrupp och
R⁴⁰ är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
(lägre alkyl)-grupp.

7. Föreningarna med den allmänna formeln



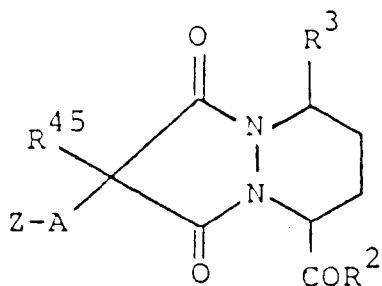
vari A betecknar en metylen-, etylen- eller propylengrupp
 10 som kan vara substituerad med lägre alkyl, Y är en halogen-
 atom, R^3 är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller
 aryl-(lägre alkyl)-grupp, R^{20} är en lägre alkoxigrupp och
 R^{42} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
 (lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln -A-Y, vari
 15 A och Y har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen.

8. Föreningar med den allmänna formeln



25 vari A betecknar en metylen-, etylen- eller propylengrupp
 som kan vara substituerad med lägre alkyl, B är en karbonyl-
 eller metylengrupp, R^2 är en hydroxi-, lägre alkoxi- eller
 aminogrupp, R^3 är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl-
 eller aryl-(lägre alkyl)-grupp, R^6 är en lägre alkylsulfony-
 30 loxi-, arylsulfonyloxi-, aryloxikarbonyl- eller hydroxigrupp,
 R^{43} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl- eller aryl-
 (lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln -A- R^6 , vari
 A och R^6 har den ovan i detta patentkrav angivna betydelsen,
 och den brutna linjen betecknar en eventuell kol-kol-bind-
 35 ning, vilken endast kan vara närvarande då B betecknar en
 karbonylgrupp.

9. Föreningarna med den allmänna formeln



IX

- 10 vari A betecknar en metylen-, etylen- eller propylengrupp
 som kan vara substituerad med lägre alkyl, R^{20} är en lägre
 alkoxygrupp, R^3 är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl-
 eller aryl-(lägre alkyl)-grupp, Z är en bensyloxikarbonyl-
 grupp och R^{45} är en väteatom eller en lägre alkyl-, aryl-
 15 eller aryl-(lägre alkyl)-grupp eller en grupp med formeln
 -A-Z, vari A och Z har den ovan i detta patentkrav angivna
 betydelsen.

20

25

30

35