(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 914007 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 914007

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D471/04
C07D221:00
C07D239:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.08.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.08.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.02.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

27.08.1990 US 573414

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated,** Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Effland, Richard Charles,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Klein, Joseph Thomas,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

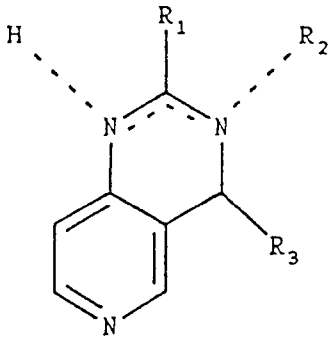
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

4-substituoidut dihydropyrido(4,3-d)pyrimidiinit kivun lievittäjinä japaikallisina tulehduksenestoaineina ihotautien hoidossa

4-substituerade dihydropyrido(4,3-d)pyrimidiner som smärtslindrande och lokala inflammationshämmande medel vid vård av hudsjukdomar

4-substituoidut dihydropyrido[4,3-d]pyrimidiinit kivun lievittäjinä ja paikallisina tulehduksenestoaineina ihotautien hoidossa

Esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



(I)

missä

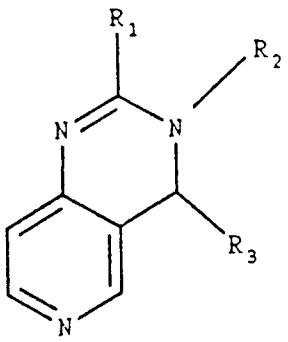
R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai aryyli;

R_2, mikäli läsnä, on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli; ja

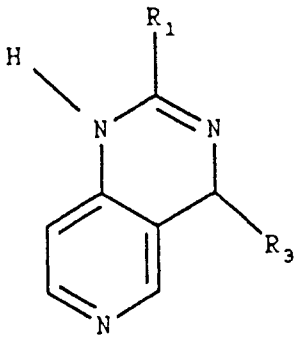
R_3 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli;

jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia kivun lievittäjinä ja paikallisina tulehduksenestoaineina erilaisten ihotautien hoidossa, mukaan luettuna esimerkiksi ulkosyntyiset ihotulehdukset (esim. palaminen auringossa, valoallergiset ihotulehdukset, nokkoskuume, kosketustulehdukset, allergiset ihotulehdukset), sisäsyntyiset ihotulehdukset (esim. atooppinen ihotulehdus, talinvuototulehdus, läiskätulehdus), etiologialtaan tuntemattomat ihotulehdukset (esim. yleistetty hilsehtivä ihotulehdus) sekä muut ihosairaudet, joissa on inflammatoorinen komponentti (esim. psoriasis).

Pisteviivat kaavassa I merkitsevät mahdollisia sidoksia. Erityisesti kaava I kattaa kaksi yhdisteryhmää, joita esittävät seuraavassa kaava II ja kaava III.



(II)



(III)

Koko selityksessä ja mukana olevissa patenttivaatimuksissa tietty kemiallinen kaava tai nimi pitää sisällään kaikki stereoisomeerit ja tautomeeriset isomeerit, jos tällaisia isomeereja on olemassa.

Ellei toisin mainita tai osoiteta sovelletaan seuraavia määritteitä koko selityksessä ja patenttivaatimuksissa.

Termi alempi alkyyli merkitsee suora- tai haaraketjuista alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkejä alemmista alkyyleista ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sec-butyyli, t-butyyli sekä suora- ja haaraketjuiset pentyyli ja heksyyli.

Termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi aryyli tarkoittaa fenyyliryhmää mahdollisesti monosubstituoituna alemmalla alkyyli-, alemmalla alkoksi-, halogeeni- tai trifluorimetyyliryhmällä.

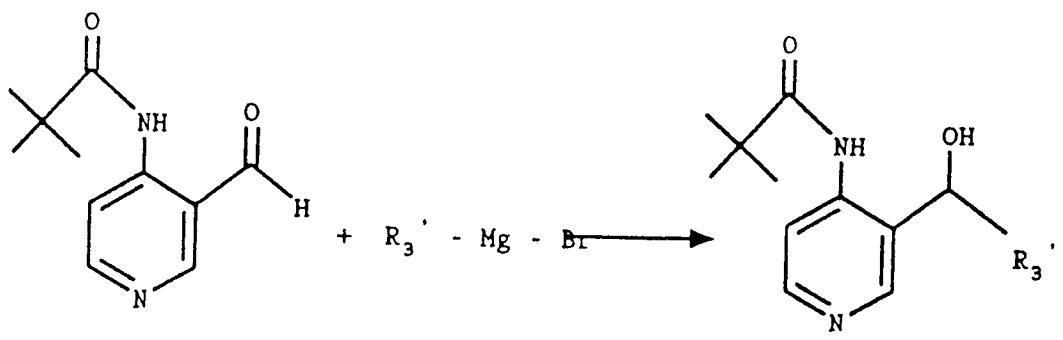
Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan käyttäen yhtä tai useampaa seuraavassa esitettyä synteesivaihetta.

Kaikkialla synteesivaiheiden kuvauksessa ryhmillä R_1, R_2 ja R_3 on vastaava merkitys kuin edellä ellei toisin mainita tai osoiteta.

Vaihe A:

Kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan R_3 -Mg-Br, jossa R_3 on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai

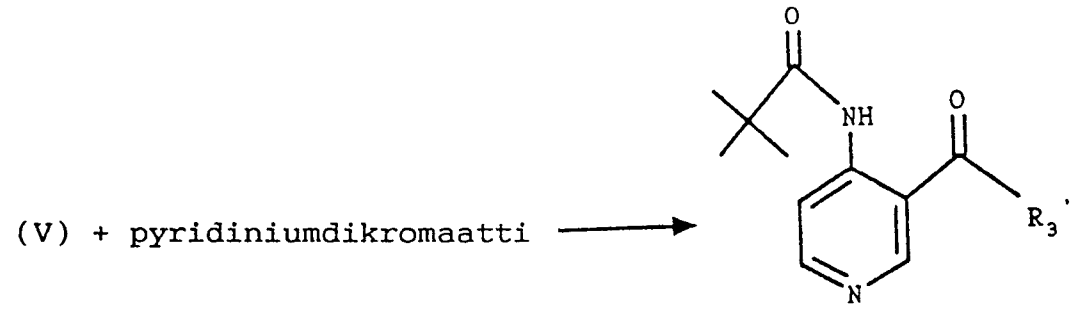
aryyli, mukaisen Grignard-reagenssin kanssa tavalliseen, alalla tunnettuun tapaan kaavan V mukaisen yhdisteen saamiseksi. Kaavan IV mukainen lähtöyhdiste on esitetty julkaisussa Turner, J. Org. Chem. 48 4301 (1983).



(IV) (V)

Vaihe B:

Yhditeen V annetaan reagoida pyridiniumdikromaatin kanssa kaavan VI mukaisen yhdisteen tuottamiseksi. Reaktio suoritetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa noin 0 - 150 °C:en lämpötilassa.

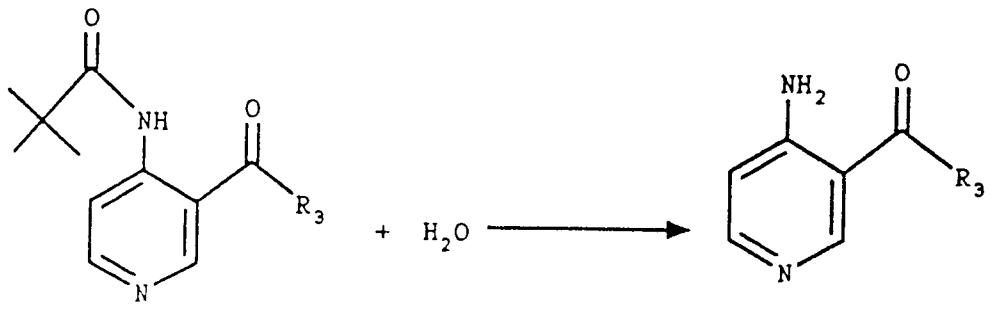


(VI)

Vaihe C:

Kaavan VII mukainen yhdiste (joka on saatu vaiheesta B, kun R_3 on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli; ja joka on sama kuin yhdiste IV, kun R_3 on vety) hydrolysoidaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen tuottamiseksi. Hydrolyysi suoritetaan tavallisesti vedellisen NaOH:n läsnä

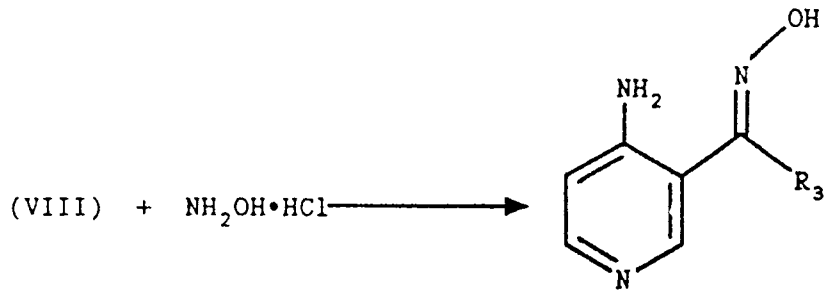
ollessa, joka on liuotettu sopivaan liuottimeen kuten alempaan alkanoliin noin 20 - 120 °C:en lämpötilassa.



(VII) (VIII)

Vaihe D:

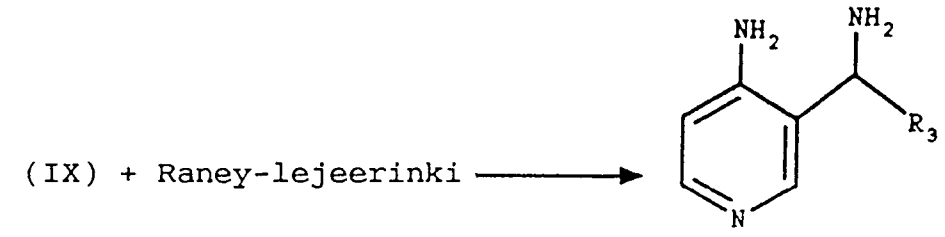
Yhdisteen VIII annetaan reagoida hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa kaavan IX mukaisen yhdisteen saamiseksi. Reaktio suoritetaan tyypillisesti sopivan liuottimen esimerkiksi pyridiinin, läsnä ollessa noin 20 - 115 °C:en lämpötilassa.



(IX)

Vaihe E:

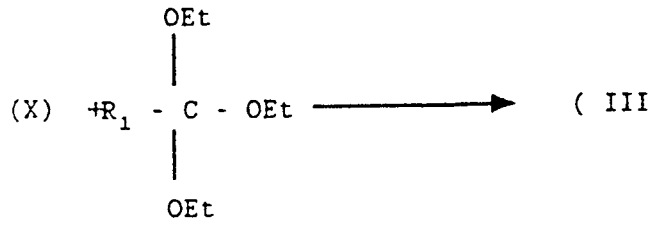
Yhdiste IX hydrogenoidaan Raney-lejeeringin avulla tavalliseen alalla tunnettuun tapaan kaavan X mukaisen yhdisteen tuottamiseksi. Esimerkkinä reaktioon sopivasta Raney-lejeeringistä voidaan ottaa 50:50 Al/Ni-lejeerinki.



(X)

Vaihe F:

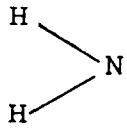
Yhdisteen X annetaan reagoida kaavan IX mukaisen orto-esterin kanssa yhdisteen III tuottamiseksi. Reaktio suoritetaan tyypillisesti sopivassa liuottimessa kuten jääetikkahapossa noin 20 - 120 °C:en lämpötilassa.



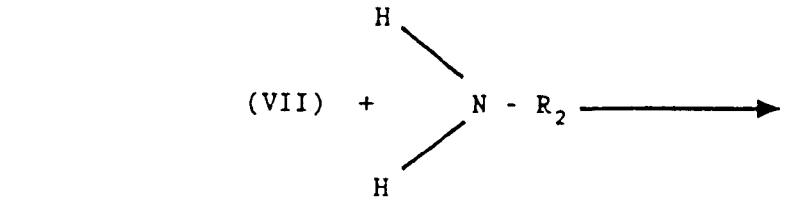
(XI)

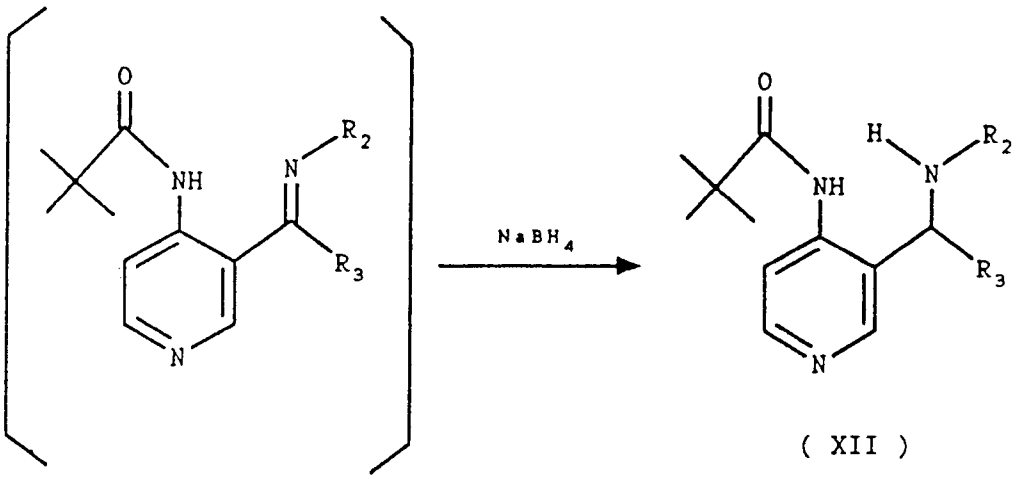
Vaihe G:

Yhdisteen VII annetaan reagoida kaavan



mukaisen primaarisen amiinin kanssa vastaavan imiinin tuottamiseksi ja sen jälkeen saatu imiini pelkistetään natriumboorihydridillä kaavan XII mukaisen yhdisteen tuottamiseksi. Mainittu imiinin muodostus suoritetaan tyypillisesti sopivan happaman katalyytin, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon, ja sopivan liuottimen, kuten ksyleenin, läsnä ollessa noin 80 - 140 °C:en lämpötilassa. Imiinin pelkistys natriumboorihydridillä suoritetaan tyypillisesti sopivassa väliaineessa, kuten isopropanolin ja metanolin seoksessa noin 20 - 80 °C:en lämpötilassa.

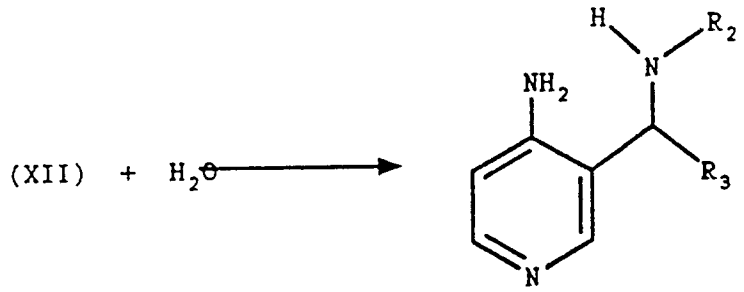




(XII)

Vaihe H:

Yhdiste XII hydrolysoidaan oleellisesti samaan tapaan kuin vaiheessa C kaavan XIII mukaisen yhdisteen tuottamiseksi.



(XIII)

Yhdisteen XIII annettiin reagoida kaavan XI mukaisen orto-esterin kanssa oleellisesti samalla tavoin kuin vaiheessa F yhdisteen II saamiseksi.

(XIII) + (XI) ---> (II)

Keksinnön mukaiset kaavan I esittämät yhdisteet ovat käyttökelpoisia paikallisina aineina erilaisten ihotautien hoidossa, esimerkiksi aiemmin mainittujen. Keksinnön mukaisten yhdisteiden dermatologiset aktiivisuudet varmistettiin seuraavilla menetelmillä.

Dermatologiset testimenetelmät

Fosfolipaasi A_2:n aiheuttama turvotus käpälässä

Mitattiin yhdisteiden kyky ehkäistä naja naja (käärmeen myrkky) fosfolipaasi A_2:n aiheuttamaa käpälän turvotusta koiraspuolisilla Wistar -rotilla (100 - 125 g). PLA_2:ta (3 yksikköä/käpälä) yksinään tai 0,1 M:n kanssa testiyhdistettä injektoitiin rotan vasemman takakäpälän jalkapohjan alueelle. Välittömästi injektoinnin jälkeen ja kaksi tuntia aineen antamisen jälkeen käpälä upotettiin elohopeakylpyyn ja käpälän uppoutuma mitattiin piirturilla anturin välityksellä. (Standardi: hydrokortisoni ED_{50} = 0,46 M). Katso Giessler, A. J. et al., Agents and Actions, vol 10, Trends in Inflammation Research (1981), s. 195.

In vitro fosfolipaasi A_2-testi (PLA_2)

Yhdisteen kyky moduloida PLA_2-aktiivisuutta (^{14}C-dipalmitoyylifosfatidyylikoliinin irtoamista 2-asemasta ^{14}C-palmitiinihapoksi) määritettiin tässä testissä. Reaktioseos sisälsi Tris-puskuria (25 mM), pH 8,0, kalsiumkloridia (2,0 mM), sarvekkaiden seerumialbumiinia (0,5 mg), dipalmitoyylifosfadityylikoliinia (8 x 10^{-5} M), (^{14}C-palmitoyyli)dipalmitoyylifosfadityylikoliinia (6 x 10^3 cpm), sian pankreatiinia PLA_2 (3,2 yksikköä) sekä testiyhdistettä. Reaktio suoritettiin 37 °C:ssa ravistellussa lämpökaapissa. Reaktio sammutettiin ja sisäinen standardi lisättiin näytteen talteenoton määrittämiseksi. Näytteet pantiin C_{18}-kolonneihin, eluoitiin etanolilla ja radioaktiivisuus mitattiin sitten. (standardi: kinakriini IC_{50} = 3,5 x

10^{-4} M). Katso Fayen, J. H. M. et al., Journal of Chromatography 259 (1983), ss. 338 - 340.

Arakidonihapon aiheuttama korvan turvotus (AAEE)

Testin tarkoituksena oli määrittää paikallisesti käytetyn yhdisteen kykyä ehkäistä hiiren korvan turvotusta, jonka aiheutti arakidonihapon paikallinen levittäminen. Naaraspuoliset Swiss Webster -hiiret saivat paikallisesti apu- tai testiyhdistettä (1,0 mg/korva) molempiin korviin (10 µl ulko- ja sisäkorviin). 30 minuutin kuluttua oikeaan korvaan pantiin kaikissa ryhmissä arakidonihappoa (4 mg/korva) ja vasempaan korvaan pelkkää apuainetta. Tunnin kuluttua tästä hiiret tapettiin ja kustakin korvasta otettiin näyte (4 mm). Ero kunkin eläimen oikean ja vasemman korvan painossa määritettiin aktiivisuuden arvioimiseksi. (Standardi: indometasiini ED_{50} = 1,5 mg/korva). Katso Young, J. M. et al., Invest. Dermatol., 80 (1983), ss. 48 - 52.

TPA:n aiheuttama korvan turvotus (TPAEE)

Testin tarkoituksena oli määrittää paikallisesti käytetyn yhdisteen kykyä ehkäistä korvan turvotusta, jonka aiheutti TPA:n (forbol 12-myristaattiasetaatti) paikallinen levitys. Naaraspuoliset Swiss Webster -hiiret saivat paikallisesti TPA:ta (10 µg/korva) oikeaan korvaan ja apuainetta vasempaan korvaan. Testiyhdistettä (10 µg/korva) levitettiin molempiin korviin. Viiden tunnin kuluttua eläimet tapettiin ja kustakin korvasta otettiin näyte (4 mm). Ero kunkin eläimen oikean ja vasemman korvan painossa määritettiin aktiivisuuden arvioimiseksi. (Standardi: hydrokortisoni ED_{50} = 47 µg/korva). Katso Young, J. M. et al., Invest. Dermatol., 80 (1983), ss. 48 - 52.

Joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden dermatologiset aktiivisuudet on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste (0,1 M)	PIPE* (0,01 M)	PLA_2* (1,0 mg)	AAEE (10 µg)	TPAEE
N-[3-[(butyyliamino)-metyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidi dihydrokloridi				-45 %
α-metyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido)-3-pyridinyyli]-metanoli				-46 %
N-[3-[1-(fenyylimetyyli-amino)etyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropionamidi dihydrokloridi			-74 %	-44 %
4-amino-α-metyyli-N-(fenyylimetyyli)-3-pyridiinimetaaniamiini				-45 %
3-[(fenyylimetyyliamino)-metyyli]-4-pyridiiniamiini dihydrokloridi		-51 %	-79 %	
α-sykloheksyyli-A-[4-(2,2-dimetyyli-propionamido)-3-pyridinyyli]metanoli	-35 %		-52 %	-55 %
(4-amino-3-pyridinyyli)-sykloheksyylimetanoni hydrokloridi			-82 %	-53 %

Taulukko 1 (jatkoa)

Yhdiste (0,1 M)	PIPE* (0,01 M)	PLA_2* (1,0 mg)	AAEE (10 µg)	TPAEE
(4-amino-3-pyridinyyli)-sykloheksyylimetanoni oksiimi hydrokloridi			-99 %	-34 %
(4-amino-3-pyridinyyli)-sykloheksyylimetanamiini dihydrokloridi	-68 %	-72 %	-28 %	-36 %
(4-amino-3-pyridinyyli)-febnyylimetanoni oksiimi hydrokloridi				-32 %
(4-amino-3-pyridinyyli)-bentseenimetaaniamiini dihydrokloridi		-66 %		
4-sykloheksyyli-1,4-dihydropyrido[4,3-d]-pyrimidiini dihydrokloridi		-44 %		
3,4-dihydro-4-metyyli-3-fenyylimetyylipyrido-[4,3-d]pyrimidiini dihydrokloridi				-55 %

* turvotuksessa eroa vertailuun nähden

Kaavan I mukaiset yhdisteet keksinnössä ovat käyttökelpoisia kipua lievittävinä aineina, mikä johtuu niiden kyvystä helpottaa kipua nisäkkäissä. Yhdisteen aktiivisuus osoitetaan 2-fenyyli-1,4-bentsokinonin aiheuttamalla väänteleh-timis-testillä hiirillä, kivun lievityksen standardikokeella [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95, 729 (1957)]. Taulukko 2 esittää testitulokset joillekin keksinnön mukaisille yhdisteille yhdessä referenssiyhdisteen tulosten kanssa.

Taulukko 2

Aktiivisuus kivun lievityksessä

Yhdiste	PQW % vääntelehtimisen ehkäisyssä	Annos (mg/kg, s.c.)
α-metyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido)-3-pyridinyyli]metanoli	89	20
N-(3-asetyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidi	34	20
3-(butyyliamino)metyyli-4-pyridiiniamiini dihydrokloridi	62	20
4-amino-α-metyyli-N-(fenyylimetyyli)-3-pyridiinimetaaniamiini	58	20
3-[(fenyylimetyyliamino-metyyli]-4-pyridiiniamiini dihydrokloridi	40	20
α-sykloheksyyli-α-[4-2,2-dimetyylipropionamido)-3-pyridinyyli]metanoli	32	20
3,4-dihydro-4-metyyli-3-fenyylimetyylipyrido-[4,3-d]-pyrimidiini dihydrokloridi	85	20
(Referenssiyhdiste) Propoksifeeni	50	3,9

Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan antaa potilaalle tehokkaina määrinä millä tahansa erilaisista menetelmistä, esimerkiksi suun kautta kapseleina tai tabletteina, parenteraalisesti steriileinä liuoksina tai suspensioina ja joissain tapaksissa steriilinä liuoksena suoneen. Vapaa emäs -lopputuotteet, vaikka ovatkin tehokkaita sinänsä, voidaan formuloida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävinä happoadditiosuoloinaan stabiilisuuden, edullisen kiteytymisen, paremman liuokoisuuden ja vastaavien vuoksi.

Keksinnön mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistuksessa käyttökelpoisia happoja ovat epäorgaaniset hapot kuten suolahappo, vetybromi-, rikki-, typpi-, fosfori- ja perkloorihapot samoin kuin orgaaniset hapot kuten viini-, sitruuna-, etikka-, meripihka-, omena-, fumaari- ja oksaalihapot.

Keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan ottaa suun kautta esimerkiksi inertin laimentimen tai syötävän kantajan kanssa tai ne voidaan sulkea gelatiinikapseleihin tai ne voidaan puristaa tableteiksi. Suun kautta tapahtuvaa terapeuttista antoa varten keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan yhdistää apuaineiden kanssa ja käyttää tabletteina, nappeina, kapseleina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, kiekkoina, purukumeina tai vastaavina. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,5 % aktiivista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella riippuen varsinaisesta muodosta ja edullisesti se on 4 - noin 70 % yksikön painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä näissä koostumuksissa on sellainen, että annoksesta saadaan sopiva. Keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta nautittava annosyksikkömuoto sisältää noin 1,0 - 300 milligrammaa aktiivista yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, napit ja vastaavat voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sideainetta kuten

mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; apuainetta kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajautusainetta kuten algiinihappoa, Primogelia, maissitärkkelystä tai vastaavaa; voiteluainetta kuten magnesiumstearaattia tai Sterotexia; liukuainetta kuten kolloidista piidioksidia; sekä makeutusainetta kuten sukroosia tai sakkariinia voidaan lisätä tai makuainetta kuten piparminttua, metyylisalisylaattia tai appelsiinimakua. Kun annosyksikön muoto on kapseli se voi sisältää edellisten tyyppisten aineiden lisäksi nestemäisen kantajan kuten rasvaöljyn. Muut annosyksikkömuodot voivat sisältää muita erilaisia materiaaleja, jotka muuttavat annosyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteinä. Tabletit tai pillerit voidaan siis päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla enteerisillä päällysteaineilla. Siirappi voi sisältää aktiivisen aineen lisäksi sukroosia makeutusaineena sekä tiettyjä säilöntäaineiata, väriaineita ja makuaineita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettyjen aineiden tulisi olla farmaseuttisesti puhtaita ja myrkyttömiä käytettyinä määrinä.

Parenteraalista terapeuttista antoa varten keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan yhdistää liuosten tai suspensioiden kanssa. Valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,1 % aktiivista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella välillä 0,5 - noin 30 % sen painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä näissä koostumuksissa on sellainen, että annoksesta saadaan sopiva. Keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää noin 0,5 - 100 milligrammaa aktiivista yhdistettä.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat:
4-sykloheksyyli-1,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidiini;
3,4-dihydro-4-metyyli-3-fenyylimetyylipyrido[4,3-d]pyrimidiini;
3-butyyli-3,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidiini;

1,4-dihydro-4-fenyylipyrido[4,3-d]pyrimidiini;
1,4-dihydro-2,4-dimetyylipyrido[4,3-d]pyrimidiini;
1,4-dihydro-4-metyyli-2-fenyylimetyylipyrido[4,3-d]pyrimidiini; ja
1,4-dihydro-4-metyyli-2-fenyylipyrido[4,3-d]pyrimidiini.

Seuraavat esimerkit on esitetty keksinnön havainnollistamiseksi:

Esimerkki 1

N-[3-[(butyyliamino)metyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidi dihydrokloridi

Liuosta, joka koostui N-(3-formyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidista[1] (10 g), n-butyyliamiinista (7,1 g) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraatista (0,1 g) 150 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin refluksoiden ja poistaen vesi. Kuuden tunnin kuluttua liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin ja tuote puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 50 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 8 g öljyä. Imiinin (yhdessä 3 g:n kanssa toisesta kondensaatiosta saatua) liuosta 100 ml:ssa isopropanolia ja 25 ml:ssa metanolia sekoitettiin tunnin ajan 80°:ssa natriumboorihydridin (5 g) kanssa ja sen jälkeen jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 50 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 6,5 g öljyä. Öljy puhdistettiin kolonnikromatografialla (alumiini, eetteri), jolloin saatiin 6 g öljyä. Analyyttinen näyte saatiin konvertoimalla 2,5 g dihydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 2,7 g kiteitä, s.p. 166 - 168°.

[1]Turner, J. Org. Chem., 48, 3401 (1983)

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{25}N_3 \cdot 2HCl$:	53,57 % C	8,09 % H	12,50 % N
Todettu:	53,58 % C	8,09 % H	12,53 % N

Esimerkki 2

N-[3-[(fenyylimetyyliamino)metyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidi dihydrokloridi

Liuosta, joka koostui N-(3-formyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidista (10 g), bentsyyliamiinista (8 g) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraatista (0,1 g) 150 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin refluksoiden ja poistaen vesi. Kahden tunnin kuluttua liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin ja tuote puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 50 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 11,3 g kiinteää ainetta, s.p. 105 - 109°. Imiinin (11 g) liuosta 100 ml:ssa isopropanolia ja 25 ml:ssa metanolia sekoitettiin tunnin ajan 80 °C:ssa natriumboorihydridin (5 g) kanssa ja sen jälkeen jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 12 g:ksi öljyä. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 50 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 5,5 g öljyä*. Analyyttinen näyte saatiin uudelleen kiteyttämällä 3,2 g metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 3,0 g kiteitä, s.p. 168 - 170°.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{23}N_3O \cdot 2HCl$:	58,38 % C	6,80 % H	11,35 % N
Todettu:	57,95 % C	6,83 % H	11,21 % N

* Tämä öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 5,5 g kiinteää ainetta, s.p. 168 - 170 °C.

Esimerkki 3

α-metyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido-3-pyridinyyli]metanoli

Jäissä jäähdytettyyn N-(3-formyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidin[1] (8 g) liuokseen 150 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin metyylimagnesiumbromidia (3,0 M eetterissä, 30 ml). 30 minuutin kuluttua reaktioseosta sekoitettiin kylläisen ammoniumkloridiliuoksen kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 7 g öljyä. Öljy kiteytettiin eetteri/heksaanista, jolloin saatiin 4,5 g kiinteää ainetta, s.p. 100 - 102°.

[1]Turner, J. Org. Chem., 48, 3401 - 3408 (1983)

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{18}N_2O_2$:	64,84 % C	8,16 % H	12,61 % N
Todettu:	64,82 % C	8,23 % H	12,58 % N

Esimerkki 4

N-(3-asetyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidi

Liuosta, joka koostui α-metyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido-3-pyridinyyli]metanolista (11 g) ja pyridiniumdikromaatista (26 g) 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin vallitsevassa lämpötilassa 20 tuntia ja sen jälkeen sekoitettiin veden kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 11 g:ksi vahamaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 20 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 7 g kiinteää ainetta, s.p. 95°. 6 grammaa uudelleen kiteytettiin

heksaanista, jolloin saatiin 4,8 g kiteitä, s.p. 98 - 100°. Analyyttinen näyte saatiin uudelleen kiteyttämällä 3 g heksaanista, jolloin saatiin 2,7 g, s.p. 98 - 100°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{16}N_2O_2$:	65,43 % C	7,32 % H	12,72 % N
Todettu:	65,67 % C	7,52 % H	12,53 % N

Esimerkki 5

N-[3-[1-(fenyylimetyyliamino)etyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropionamidi dihydrokloridi

N-(3-asetyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidia (8 g), bentsyyliamiinia (12 g) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (0,2 g) 200 ml:ssa ksyleeniä sekoitettiin refluksoiden ja poistaen vesi. 18 tunnin kuluttua liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin ja tuote puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 50 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 9,4 g kiinteää ainetta, s.p. 112 - 115°. Imiinin liuosta 100 ml:ssa isopropanolia ja 25 ml:ssa metanolia sekoitettiin kaksi tuntia 80°:ssa natriumboorihydridin (2,3 g) kanssa ja sen jälkeen jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 9 g:ksi öljyä. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 30 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 6,3 g öljyä. 2,3 g annos konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 2,3 g kiinteää ainetta, s.p. 205°. Tämä uudelleen kiteytettiin metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 2,2 g kiteitä, s.p. 207 - 209°.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{27}Cl_2N_3O$:	59,37 % C	7,08 % H	10,94 % N
Todettu:	59,20 % C	6,92 % H	10,89 % N

Esimerkki 6

3-(butyyliamino)metyyli-4-pyridiiniamiini dihydrokloridi

N-[3-[(butyyliamino)metyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidin (7 g) liuosta 150 ml:ssa metanolia ja 15 ml:ssa 10 %:sta vedellistä natriumhydroksidia sekoitettiin refluksoiden 16 tuntia ja konsentroitiin sen jälkeen ja tuote puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 25 % metanoli dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 4,5 g öljyä. Öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 3,7 g kiinteää ainetta, s.p. 258 - 260°.

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{17}N_3 \cdot 2HCl$:	47,62 % C	7,59 % H	16,67 % N
Todettu:	47,53 % C	7,50 % H	16,44 % N

Esimerkki 7

4-amino-α-metyyli-N-(fenyylimetyyli)-3-pyridiinimetaaniamiini

N-[3-[1-(fenyylimetyyliamino)etyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidin (12,2 g) liuosta 200 ml:ssa n-propanolia ja 25 ml:ssa 10 %:sta vedellistä natriumhydroksidia sekoitettiin refluksoiden 16 tuntia ja sen jälkeen jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyliasetaatti/eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin sen jälkeen (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin 8,7 g:ksi öljyä. Öljyä eluoitiin 20 % metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi HPLC:n kautta, jolloin saatiin 7 g öljyä. Epäonnistuneiden yritysten jälkeen puhdistaa tämä öljy suoloina uudelleen konvertoitu vapaa emäs eluoitiin jälleen 20 %:sella metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi HPLC:n kautta, jolloin saatiin 5,5 g öljyä. 3,5 g:n osuus konvertoitiin dimaleaattisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 4,5 g kiinteää ainetta, haj. 78 - 80°. Suola uudelleen konvertoitiin vapaaksi emäkseksi, joka

uudelleen kiteytettiin 50 %:sesta eetteri/heksaanista, jolloin saatiin 1,9 g kiteitä, s.p. 107 - 109°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{17}N_3$:	73,97 % C	7,54 % H	18,49 % N
Todettu:	74,17 % C	7,57 % H	18,40 % N

Esimerkki 8

3-[(fenyylimetyyliamino)metyyli]-4-pyridiiniamiini dihydrokloridi

N-[3-[(fenyylimetyyliamino)metyyli]-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidin (8 g) liuosta 200 ml:ssa metanolia ja 20 ml:ssa 10 %:sta vedellistä natriumhydroksidia sekoitettiin refluksoiden 12 tuntia ja sen jälkeen jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin sen jälkeen (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 7 g:ksi öljyä. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 25 % metanoli dikloorimetanolissa), jolloin saatiin 3,2 g öljyä. Öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanolissa, jolloin saatiin 2,5 g kiteitä, haj. 305 - 307°.

Analyysi:

Laskettu $C13H_{17}Cl_2N_3$:	54,56 % C	5,99 % H	14,68 % N
Todettu:	54,56 % C	5,88 % H	14,60 % N

Esimerkki 9

α-sykloheksyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido)3-pyridinyyli]metanoli

Jäissä jäähdytettyyn N-(3-formyyli-4-pyridinyyli)-2,2-dimetyylipropanamidin (10 g) liuokseen 100 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin sykloheksyylimagnesiumbromidia (2,0 M eetterissä, 35 ml). 30 minuutin kuluttua reaktioseosta sekoitettiin kylläisen ammoniumkloridiliuoksen kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin öl-

jyksi. Öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 20 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa, sitten etyyliasetaatti), jolloin saatiin 6 g öljyä. Öljy kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 2,5 g kiinteää ainetta, s.p. 148 - 150°. Tämä kiinteä aine uudelleen kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 2,1 g kiteitä, s.p. 153 - 155°.

Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{26}N_2O_2$:	70,31 % C	9,02 % H	9,65 % N
Todettu:	70,11 % C	9,08 % H	9,65 % N

Esimerkki 10

N-[3-(sykloheksyylikarbonyyli)-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidi hydrokloridi

Pyridiniumdikromaatti (30 g) lisättiin α-sykloheksyyli-α-[4-(2,2-dimetyylipropionamido)-3-pyridinyyli]metanolin (16 g) liuokseen ja saatua liuosta sekoitettiin 16 tuntia vallitsevassa lämpötilassa ja sen jälkeen sekoitettiin veden kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatti/eetterillä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 12 g:ksi vahamaista kiinteää ainetta. Tämä puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, 10 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 11 g kiinteää ainetta. Se puhdistettiin kolonnikromatogafialla (alumiini, eetteri), jolloin saatiin 9 g kiinteää ainetta, s.p. 80°. Kolme grammaa konvertoitiin hydrokloridisuolaksi eetterissä, jolloin saatiin 3 g kiinteää ainetta, s.p. 212 - 215°. Se uudelleen kiteytettiin metanoli/eetteristä (1:40), jolloin saatiin 2,2 g kiteitä, s.p. 216 - 218°.

Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{25}ClN_2O_2$:	62,85 % C	7,76 % H	8,63 % N
Todettu:	63,25 % C	7,67 % H	8,61 % N

Esimerkki 11

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanonihydrokloridi

N-[3-(sykloheksyylikarbonyyli)-4-pyridinyyli]-2,2-dimetyylipropanamidin (5,5 g) liuosta 100 ml:ssa metanolia ja 10 ml:ssa 10 % vedellistä natriumhydroksidia sekoitettiin kolme tuntia vallitsevassa lämpötilassa ja sen jälkeen konsentroitiin, sekoitettiin veden kanssa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (vedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 5 g:ksi öljyä. Tämä öljy puhdistettiin kromatografiahuuhtelulla (pii, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 4 g viskoottista öljyä. Se konvertoitiin hydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 4,2 g kiteitä, haj. 266 - 270°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{17}ClN_2O$:	59,87 % C	7,12 % H	11,64 % N
Todettu:	59,80 % C	7,07 % H	11,56 % N

Esimerkki 12

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanonioksiimi hydrokloridi

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanonin(5 g) ja hydroksyyliamiinihydrokloridin (10 g) liuosta 70 ml:ssa pyridiiniä sekoitettiin 80 °C:ssa kolme tuntia ja konsentroitiin sitten. Jäännöstä sekoitettiin veden kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Kuivattu (vedetön $MgSO_4$) orgaaninen kerros konsentroitiin 9 g:ksi vahamaista kiinteää ainetta. Kiintoaine hierottiin jauheeksi asetonitriilin kanssa, jolloin saatiin 4,9 g kiinteää ainetta, s.p. 155 - 158 °C. Kolme grammaa konvertoitiin hydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 2,8 g kiinteää ainetta, s.p. 226 - 228 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{18}ClN_3O$:	56,35 % C	7,09 % H	16,43 % N
Todettu:	56,30 % C	7,17 % H	16,07 % N

Esimerkki 13

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanamiini dihydrokloridi

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanonioksiimin (6 g) liuos 145 ml:ssa 95 %:sta etanolia käsiteltiin nopeasti Raney-lejeeringillä (10,7 g, 50:50 Al/Ni-lejeerinki) ja sitten natriumhydroksidin (11,4 g) liuoksella 145 ml:ssa vettä. Eksotermistä reaktiota ohjailtiin palautusjäähdyttäjällä. Seos jäähdytettiin vallitsevaan lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 4 tuntia. Raney-nikkelikatalyytti (pyroforinen) poistettiin suodattamalla ja pestiin 50 %:sella vedellisellä etanolilla. Suodos konsentroitiin poistamalla etanoli ja vedellinen jäännös uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattu (vedetön $MgSO_4$) orgaaninen kerros konsentroitiin 5 g:ksi öljyä. Se yhdistettiin 0,6 g:n kanssa tuotetta, joka oli saatu koepelkistyksessä, ja eluoitiin 20 % metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi kromatografiahuuhtelukolonnin kautta, jolloin saatiin 5,0 g öljyä. Öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanolissa ja sen jälkeen metanoli poistettiin haihduttamalla. Jäännös uudelleen kiteytettiin 50 % metanolista asetonitriilissä, jolloin saatiin 4,2 g kiteitä, haj. 314 - 316°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{21}Cl_2N_3$:	51,80 % C	7,61 % H	15,11 % N
Todettu:	51,78 % C	7,45 % H	15,03 % N

Esimerkki 14

(4-amino-3-pyridinyyli)fenyylimetanonioksiimi hydrokloridi

Liuosta, joka koostui (4-amino-3-pyridinyyli)fenyylimetanonista (17 g, valmistettu esimerkkien 9, 10 ja 11 reaktiokaavalla paitsi, että sykloheksyylimagnesiumklori-

din sijasta käytettiin fenyylimagnesiumkloridia) ja hydroksyyliamiini hydrokloridista (24 g) 150 ml:ssa pyridiiniä, sekoitettiin 90 - 95°:ssa kaksi tuntia ja sen jälkeen jäähdytettiin ja konsentroitiin. Jäännöstä sekoitettiin veden kanssa, tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattu orgaaninen kerros konsentroitiin 20 g:ksi vahamaista kiintoainetta. Se hierottiin jauheeksi asetonitriilin kanssa, jolloin saatiin 13,6 g kiinteää ainetta, s.p. 177 - 179°. Suodos konsentroitiin 4,3 g:ksi öljyä ja eluoitiin sen jälkeen 10 % metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi kromatografiahuuhtelukolonnin läpi, jolloin saatiin vielä 1,8 g tuotetta kokonaissaannon ollessa 15,4 g. 8 g eluoitiin uudestaan 10 % metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi kromatografiahuuhtelukolonnin kautta, jolloin saatiin 6,9 g kiinteää ainetta, s.p. 178 - 180°. 4,9 g:n annos konvertoitiin hydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 3,3 g kiteitä, haj. 238 - 240°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{12}ClN_3O$:	57,72 % C	4,84 % H	16,83 % N
Todettu:	57,72 % C	4,69 % H	16,76 % N

Esimerkki 15

(4-amino-3-pyridinyyli)bentseenimetanamiini dihydrokloridi

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanonioksiimin (6 g) liuos 147 ml:ssa 95 %:sta etanolia käsiteltiin nopeasti Raney-lejeeringillä (11 g, 50:50 Al/Ni-lejeerinki) ja sitten natriumhydroksidin (11,7 g) liuoksella 147 ml:ssa vettä. Eksotermistä reaktiota ohjailtiin palautusjäähdyttäjällä. Seos jäähdytettiin vallitsevaan lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 4 tuntia. Raney-nikkelikatalyytti (pyroforinen) poistettiin suodattamalla ja pestiin 50 %:sella vedellisellä etanolilla. Suodos konsentroitiin poistamalla etanoli ja vedellinen jäännös uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattu (vedetön $MgSO_4$) orgaaninen ker-

ros konsentroitiin 5 g:ksi vahamaista kiintoainetta. Kiinteä aine eluoitiin 20 % metanolilla dikloorimetaanissa piin läpi kromatografiahuuhtelukolonnin kautta, jolloin saatiin 4,2 g kiinteää ainetta, s.p. 108 - 110°. Tämä kiinteä aine konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanolissa ja sen jälkeen metanoli poistettiin haihduttamalla. Kiinteä jäännös uudelleen kiteytettiin 50 % metanolista asetonitriilissä, jolloin saatiin 3,7 g kiteitä, haj. 280 - 282°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{15}ClN_3$:	52,95 % C	5,56 % H	15,44 % N
Todettu:	52,94 % C	5,47 % H	15,35 % N

Esimerkki 16

(4-sykloheksyyli-1,4-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidiini dihydrokloridi

(4-amino-3-pyridinyyli)sykloheksyylimetanamiinin (4,7 g) liuosta 30 ml:ssa trietyyliortoformaattia ja 10 ml:ssa jääetikkahappoa sekoitettiin tunnin ajan 100°:ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin ja konsentroitiin. Jäännöstä sekoitettiin veden kanssa ja se tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattu (vedetön magnesiumsulfaatti) orgaaninen kerros konsentroitiin 6 g:ksi öljyä. Öljy eluoitiin piin läpi ensin 5 % metanolilla dikloorimetaanissa ja sitten 10 % metanolilla dikloorimetaanissa kromatografiahuutelukolonnin kautta, jolloin saatiin 4,6 g viskoottista öljyä. Öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanolissa eteerisellä vetykloridilla, jolloin saatiin 4 g kiteitä, haj. 260 - 262°.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{19}Cl_2N_3$:	54,17 % C	6,64 % H	14,58 % N
Todettu:	53,76 % C	6,60 % H	14,39 % N

Esimerkki 17

3,4-dihydro-4-metyyli-3-fenyylimetyylipyrido-[4,3-d]pyrimidiini dihydrokloridi

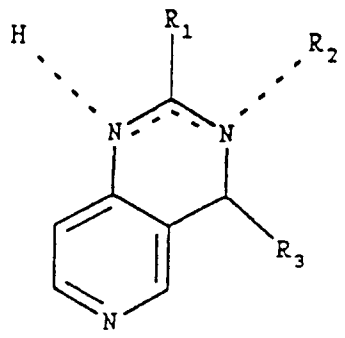
4-amino-α-metyyli-N-(fenyylimetyyli)-3-pyridiini-metanamiinin (3 g) liuosta trietyyliortoformaatissa (25 ml) ja jääetikkahapossa (8 ml) sekoitettiin 100 - 105°:ssa tunnin ajan ja sen jälkeen jäähdytettiin ja konsentroitiin. Jäännöstä sekoitettiin veden kanssa, se tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Kuivattu (vedetön magnesiumsulfaatti) orgaaninen kerros konsentroitiin 2,4 g:ksi öljyä. Öljy eluoitiin piin läpi ensin etyyliasetaatilla ja sitten 10 % metanolilla etyyliasetaatissa kromatografiahuutelukolonnin kautta, jolloin saatiin 2,1 g öljyä. Öljy konvertoitiin dihydrokloridisuolaksi metanoli/eetterissä, jolloin saatiin 2,1 g kiinteää ainetta. Se uudelleen kiteytettiin metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1,8 g kiteitä, haj. 244 - 246°.

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{27}Cl_2N_3$:	58,07 % C	5,52 % H	13,55 % N
Todettu:	57,78 % C	5,68 % H	13,35 % N

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan



mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän additiosuolan valmistamiseksi, missä

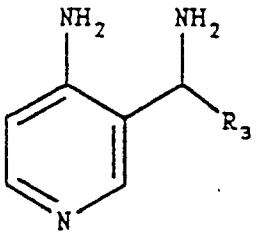
R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai aryyli;

R_2, mikäli läsnä, on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli; ja

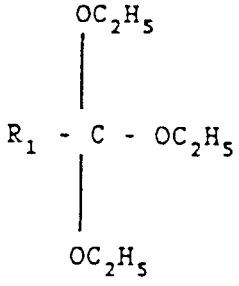
R_3 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli;

t u n n e t t u siitä, että

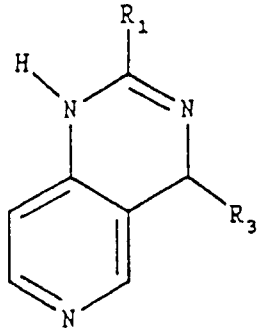
a) annetaan kaavan



mukaisen yhdisteen reagoida kaavan

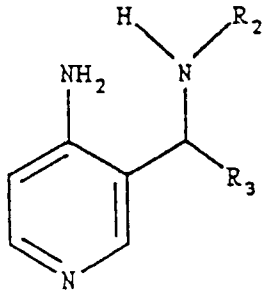


mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste jolla on kaava

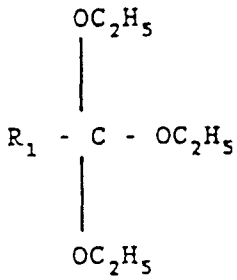


jossa R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai aryyli ja R_3 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli tai

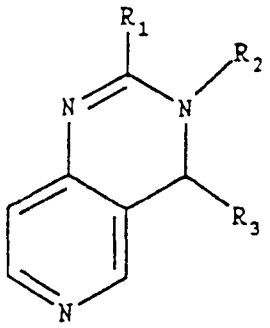
b) annetaan kaavan



mukaisen yhdisteen reagoida kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste jolla on kaava



jossa R_1 on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai aryyli ja R_3 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on jokin seuraavista: 4-sykloheksyyli-1,4-dihydropyrido-[4,3-d]pyrimidiini, 3,4-dihydro-4-metyyli-3-fenyylimetyy-lipyrido[4,3-d]pyrimidiini, 3-butyyli-3,4-dihydropyrido-[4,3-d]pyrimidiini, 1,4-dihydro-4-fenyylipyrido[4,3-d]py-rimidiini, 1,4-dihydro-2,4-dimetyylipyrido[4,3-d]pyrimi-diini, 1,4-dihydro-4-metyyli-2-fenyylimetyylipyrido-[4,3-d]pyrimidiini tai 1,4-dihydro-4-metyyli-2-fenyylipy-rido[4,3-d]pyrimidiini.

Hak.n:o 914007

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US 4614743, 4950648, 5059602

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Journal of Medicinal chemistry 17(1974):6 s. 639-639
CA 87 (1977): 23317 - Japani-A-76122093
CA: 96 (1982): 122734 - Acta. Pol. Pharm. 38(1981):4 s. 301-05

Olli Martikainen

Allekirjoitus