

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810778 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810778

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D403/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.03.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.03.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.09.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

27.03.1980 DE P_3011809.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, 60386 Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bender, Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Raabe, Thomas, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Bohn, Helmut, Germany, SAKSA, (DE)

4 •Martorana, Piero, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

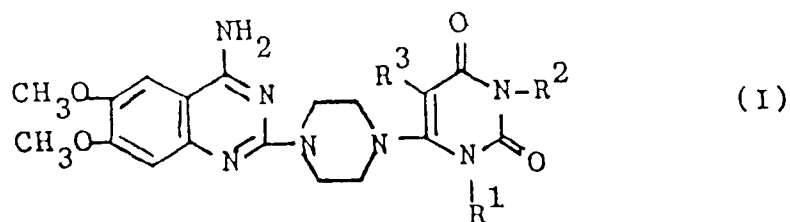
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä pyrimidinylikinatsoliinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av pyrimidinylkinazoliner.

Menetelmä pyrimidinyylikinatsoliinien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää farmakologisesti arvok-
kaiden pyrimidinyylikinatsoliinien valmistamiseksi, joilla
5 on kaava I:



ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa
kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät vetvä, 1-6 C-atomia sisältävää
alkyyliä, 3-6 C-atomia sisältävää alkenyyliä, 5-7 C-atomia
sisältävää sykloalkyyliä, fenyylä tai bentsyyliä, R^3 on vety, 1-6 C-atomia
sisältävä alkyyli, 3-6 C-atomia sisältävä alkyleeni- fenyylä, fenyylä-
alkyyli, jonka alkyyyliryhmässä on 1-4 C-atomia, halogeeni,
nitro, amino, alkyylikarbonyyliamino, jonka alkyyyliryhmäs-
sä on 1-6 C-atomia, fenyyläkarbonyyliamino tai formyylä.

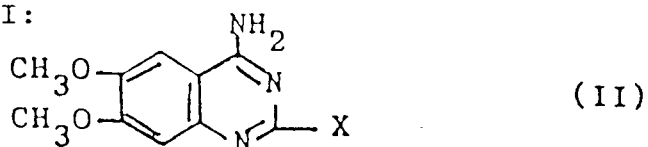
Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä
ovat sellaiset, joissa $R^1 = R^2$, sekä näiden yhdisteiden
happoadditiosuolat. Symboleiden R^1 , R^2 ja R^3 käsittävät
alkyyli- ja alkenyyyliryhmät voivat olla suoria tai haarau-
tuneita. R^1 :n ja R^2 :n merkityksessä sykloalkyyliä, se on
edullisesti syklopentyyli tai sykloheksyyli. Alkyyylifenyylä-
li on edullisesti bentsyyli tai fenetyyli. Halogeeni on
varsinkin kloori, fluori tai bromi. Alkyylikarbonyyliamino
on edullisesti asetyyliamino.

Esimerkkejä sopivista alkyyli- ja alkenyyyliryhmistä
ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyylä,
isobutyylä, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, iso-
pentyyli, n-heksyyli, allyyli ja metallyyli. R^3 on edulli-
sesti metyyli, etyyli, n-propyyli, n-butyylä, bromi tai
amino. Erityisen edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset
yhdisteet ja niiden happoadditiosuolat, joissa $R^1 = R^2 = me-$

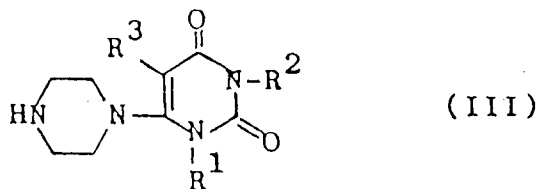
tyyli ja R^3 = vety tai nitro.

Kun ainakin yksi substituentista R^1 , R^2 ja R^3 on vety, niin kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä myös erilaisina tautomeereina.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saat-
tamalla kaavan II:



10 mukainen yhdiste, jossa kaavassa X on merkapto tai varsin-
kin halogeeni, edullisesti kloori tai bromi, reagoimaan
kaavan III:



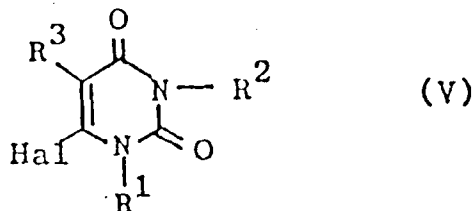
15 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3
20 merkitsevät samaa kuin edellä. Tämä reaktio suoritetaan
tavallisesti sopivassa liuottimessa tai dispergointiväli-
aineessa, johon reaktion osanottajat liuotetaan tai dis-
pergoidaan, esimerkiksi hiilivedyissä, esim. halogenoidussa
hiilivedyissä, kuten kloroformissa, metyleenikloridissa,
25 hiilitetrakloridissa, klooribentseenissä, eetterissä, kuten
esim. dioksaanissa, dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanis-
sa, tai myös vedessä, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyli-
formamidissa, N-pyrrolidonissa, alkoholissa, kuten esim.
metanolissa, etanolissa, amyylialkoholissa, isoamyylialko-
30 holissa jne. Reaktio voidaan suorittaa normaalilämpötilas-
sa tai korotetussa lämpötilassa, esim. 20-160°C:ssa. Nor-
maalisti reaktiolämpötila on 80-140°C. Kun käytetään alem-
pana kiehuvaa liuotinta, niin reaktio suoritetaan suljetus-
sa paineastiassa. Yhdisteiden II ja III moolisuhde on yleen-
35 sä 1:1. Jos reagoivia aineita käytetään yhtä suuret mooli-

määrät, ja yhdisteessä II $X =$ halogeeni, niin reaktioissa käytetään edullisesti vähintään ekvimolaarinen määrä happoa sitovaa ainetta, kuten kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, trietyyliamiinia ym. Ilman happoa sitovaa ainetta saadaan muuten tavallisesti yleisen kaavan II mukaisista hydrohalogenidista. Jos jompaa kumpaa yhdisteistä II ja III käytetään mooliylimääränä, niin yhdisteen ylimäärä voi toimia happoa sitovana aineena.

Kaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla (katso esim. J.Chem.Soc. 1948, s. 1764 tai US-patenttijulkaisu 3 511 836).

Kaavan II mukainen lähtöaine, jossa $X = Cl$, on tunnettu (DE-hakemusjulkaisu 1 620 138, sarake 7 ja US-patenttijulkaisu 3 511 836, esimerkki 1). Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet, joissa X on jokin muu halogeeni, voidaan valmistaa vastaavalla tavalla. Esimerkiksi tunnettu yhdiste 2,4-dihydroksi-6,7-dimetoksikinatsoliini voidaan saattaa reagoimaan fosforioksibromidin kanssa 2,4-dibromi-6,7-dimetoksikinatsoliiniksi, joka voidaan vedettömän ammoniakkin avulla muuttaa 2-bromi-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliiniksi. Kaavan II mukainen yhdiste, jossa $X = -SCH_3$, on samoin tunnettu (DE-hakemusjulkaisu 1 620 138, sarakkeet 7-8).

Kaavan III mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa saattamalla kaavan V:

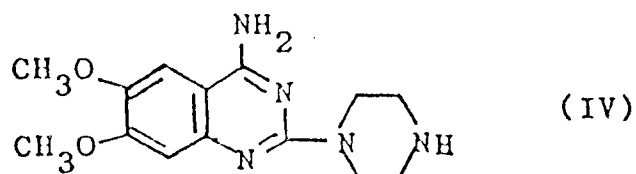


mukainen pyrimidiini, jossa kaavassa Hal on halogeeniatomi, edullisesti kloori, reagoimaan piperatsiinin kanssa. Kaavan V mukaisen pyrimidiinin reaktio piperatsiinin kanssa suoritetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa tai dispergointiväliaineessa, johon reaktion osanottajat liuo-

tetaan tai dispergoidaan, kuten esim. hiilivedyssä, esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. kloroformissa, metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa, klooribentseenissä, eetterissä, kuten esim. dioksaanissa, dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, tai myös vedessä, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, amyylialkoholissa, isoamyylialkoholissa ym. Reaktio voidaan suorittaa normaali-
 10 lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, esim. 20-160°C:ssa, tavallisesti se suoritetaan 80-120°C:ssa. Kun liuottimena tai dispergointiväliaineena käytetään alempana kiehuvaa liuotinta tai dispergointiväliainetta, niin reaktio suoritetaan suljetussa paineastiassa. Kaavan V
 15 mukaisen pyrimidiinin ja piperatsiinin moolisuhde voi olla 1:1 - 1:10 tai jopa suurempi. Kun käytetään yhtä suurta moolimäärää, niin reaktiossa on käytettävä mukana ekvimolaarista määrää happoa sitovaa ainetta, kuten kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia ym. Jollei käytetä happoa
 20 sitovaa ainetta, saadaan tavallisesti kaavan III mukaisen yhdisteen hydrohalogenidi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös saattamalla kaavan IV mukainen 2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliini

25

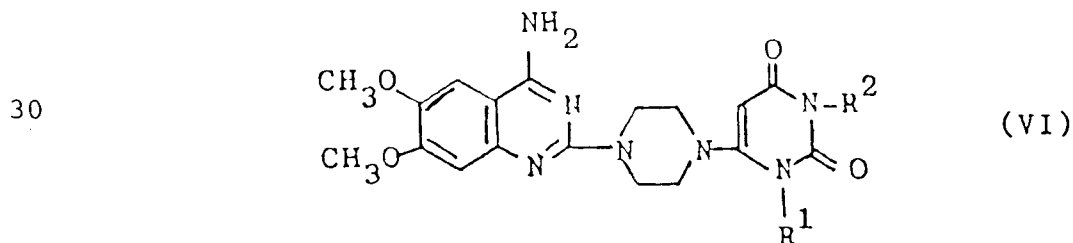


30 reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa. Kaavan IV mukaisen kinatsoliinijohdannaisen reaktio kaavan V mukaisen pyrimidiinin kanssa suoritetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa tai dispergointiväliaineessa, johon reaktion osanottajat liuotetaan tai dispergoidaan.
 35 Sopivia liuottimia tai dispergointiväliaineita ovat esi-

merkiksi hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, halogenoidut hiilivedyt, kuten esim. kloroformi, metyleenikloridi, klooribentseeni, eetterit, kuten dioksaani, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, lisäksi vesi, dime-
 5 tyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni ja alkoholit, kuten metanoli, etanoli, amyylialkoholi ja isoamyylialkoholi ym. Reaktio suoritetaan tavallisesti normaalilämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, esim. 20-160°C:ssa, tavallisimmin 80-140°C:ssa. Kun liuotin tai
 10 dispergointiväliaine on alempana kiehuva, niin reaktio suoritetaan suljetussa paineastiassa. Reagoivien yhdisteiden moolisuhde on yleensä 1:1. Kun käytetään yhtä suuria moolimääriä, on suositeltavaa käyttää vähintään ekvimolaarista määrää happoa sitovaa ainetta, kuten kaliumkarbonaattia tai natriumkarbonaattia, trietyyliamiinia ym. Ilman
 15 happoa sitovaa ainetta saadaan tavallisesti kaavan I mukaisen yhdisteen hydrohalogenidi. Jos kaavan IV mukaista yhdistettä käytetään mooliylimääränä, niin se voi toimia happoa sitovana aineena.

20 Kaavan IV mukainen kinatsoliini voidaan valmistaa tunnetulla tavalla (katso esim. DE hakemusjulkaisu 1 620 138).

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R³ ei ole vety, voidaan myös valmistaa käyttämällä lähtöainena
 25 pyrimidiinirenkaan 5-asemassa substituoimatonta yhdistettä, jolla on kaava VI:



ja liittämällä sen 5-asemaan tunnetulla tavalla substitu-
 35 entti R³. Esimerkiksi formyyliryhmä voidaan liittää saat-

tamalla kaavan VI mukainen yhdiste reagoimaan etikkahap-
 po/muurahaishappoanhydridin kanssa, nitror ryhmä varovasti
 nitraamalla typpihapolla, amino- ja alkyylikarbonyyli- tai
 fenyylikarbonyyliaminoryhmä pelkistämällä nitror ryhmä ja
 5 mahdollisesti asyloimalla asylointiaineella alkyylikarbo-
 nyyli- tai fenyylikarbonyyliryhmän liittämiseksi, ja
 bromi varovasti bromaamalla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolo-
 jen muodostukseen sopivat käytettäviksi epäorgaaniset
 10 hapot ja orgaaniset hapot, esimerkiksi kloorivetyhappo,
 bromivetyhappo, naftaleeni-1,5-disulfonihappo, fosforihap-
 po, typpihappo, rikkihappo, oksaalihappo, maitohappo,
 viinihappo, etikkahappo, salisyylihappo, bentsoehappo,
 muurahaishappo, propionihappo, pivaliinihappo, dietyylietikkahap-
 15 kahappo, malonihappo, meripihkahappo, pimeliinihappo, fu-
 maarihappo, maleiinihappo, omenahappo, sulfamiinihappo,
 fenyylipropionihappo, glukonihappo, askorbiinihappo, iso-
 nikotiinihappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo,
 sitruunahappo ja adipiinihappo. Edullisimpia ovat farma-
 20 seuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat. Happoaddi-
 tiosuoloja voidaan valmistaa tavallisella tavalla saatta-
 malla komponentit yhteen tarkoituksenmukaisesti sopivassa
 liuottimessa tai dispergointiväliaineessa. Sopivia liuot-
 timia tai dispergointiväliaineita ovat esim. eetteri, vesi,
 25 alkoholit, hiilivedyt, ym.

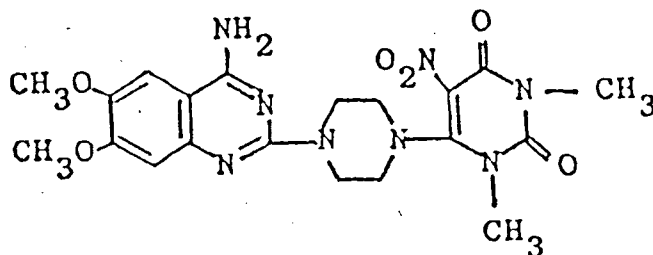
Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kaavan I mukai-
 silla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-
 villä happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia
 ominaisuuksia. Ne ovat varsinkin verenpainetta voimak-
 30 kaasti alentavia aineita, ja niitä voidaan käyttää ve-
 renpaineaudin hoitoon. Yllättäen on osoittautunut, että
 kaavan I mukaiset yhdisteet ovat selvästi tehokkaampia
 kuin tunnetut, rakenteellisesti läheiset US-patenttijul-
 kaisussa 3 511 836 kuvatut yhdisteet. Kaavan I mukaisia
 35 kinatsoliinipyrimidiinejä voidaan antaa lääkkeeksi ihmisil-

le joko yksinään tai seoksina toistensa kanssa tai farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät aktiivisena aineosana vaikuttavan annoksen ainakin yhtä kaavan I mukais-
 ta kinatsolyylipyrimidiiniä tai sen happoadditiosuolaa
 5 sekä lisäksi tavanomaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja- ja lisäaineita. Sopivia kantaja-aineita ovat esimerkiksi vesi, kasvisöljyt, tärkkelys, gelatiini, maitosokeri, magnesiumstearaatti, vahat, vaseliini ym. Sopivia lisäaineita ovat esimerkiksi kostutusaineet, hajoamista
 10 edistävät aineet, säilöntäaineet ym. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla esimerkiksi tablettien, kapselien, vesi- ja öljyliuosten, -suspensioiden tai emulsioiden, injektoitavien vesi- tai öljyliuosten tai -suspensioiden, dispergoitavien jauheiden tai aerosoliseosten muodossa. Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää kaavan I mukaisten
 15 yhdisteiden lisäksi myös yhtä tai useampaa farmakologisesti vaikuttavaa ainetta, kuten rauhoittavaa ainetta, esimerkiksi luminaalia, meprobamaattia, klooripromatsiinia tai bentsodiatsepiinijohdannaisia, kuten diatsepaamia tai klooridiatsepoksidia, vasodilaattoreita, kuten glyserolitri-
 20 nitraattia, pentaerytritolitetraniitraattia ja karbokromeja, sydämen toimintaa vahvistavia aineita, kuten digitalisvalmisteita, β -salpaajia, kuten propranololia, keuhkoputkia laajentavia aineita, ja sympatomimeettisiä aineita,
 25 kuten isoprenaliinia, orsiprenaliinia jne. α -adrenergisia salpaajia, kuten fentolamiinia, diureetteja, kuten furosemidia jne.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan lähemmin seuraavissa esimerkeissä:

Esimerkki 1

4-(4-amino-6,7-dimetoksinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiini



2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksinatsoliiniin (2,9 g) 50 ml:ssa etanolia lisätään 4 g kaliumkarbonaattia ja 2,2 g 1,3-dimetyyli-5-nitro-6-kloori-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dionia. Seosta sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa, seos suodatetaan ja jäännöstä sekoitetaan 20 ml:ssa 0,5-n HCl-vesiliuosta.

Seos suodatetaan ja sakka suspendoidaan natriumkarbonaatin vesiliuokseen, suspensio suodatetaan ja sakka kiteytetään dimetyyliformamidista, jolloin saadaan otsikon yhdiste, sp. 300°C. Saanto 87 % teoreettisesta.

Analyysi (C₂₀H₂₄N₈O₆):

	C	H	N	O
laskettu:	50,8	5,1	23,7	20,3
saatu:	50,9	5,1	23,5	20,4

Lähtöaineena käytetty 1,3-dimetyyli-5-nitro-6-kloori-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dioni voidaan valmistaa seuraavasti:
50 ml:aan väkevää rikkihappoa lisätään 15°C:ssa annoksittain 17 g 1,3-dimetyyli-6-kloori-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dionia. Seos jäädytetään 3-5°C:een, ja siihen lisätään tiipoittain hitaasti samalla sekoittaen 17 ml savuavaa typpihappoa. Liuos kaadetaan sitten jäälle, jolloin saadaan puolikiinteä sakka. Seos uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, ja liuos

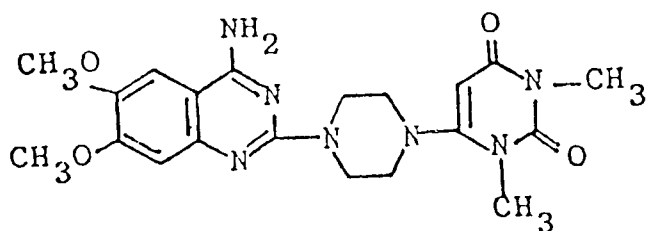
haihdutetaan vesipumppuvakuuissa 25°C:ssa. Saatu öljy muuttuu jonkin ajan kuluttua kiinteäksi. Se kiteytetään kerran ligroiini/etyyliasetaatitiseoksesta, jolloin saadaan 95 %:n saannolla 1,3-dimetyyli-5-nitro-6-klooripyrimidiini-2,4-dionia, sp. 92°C.

Edellä lähtöaineena käytetty 2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini voidaan valmistaa seuraavasti:

Vedettömän piperatsiinin (5 g) liuokseen 50 ml:ssa dioksaania lisätään 2,5 g 2-kloori-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia ja seosta kuumennetaan 12 tuntia 95°C:ssa. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan veteen ja liuoksen pH säädetään kloorivetyhapolla 2,5:ksi. Hapan vesiliuos uutetaan metyleenikloridilla, sitten vesifaasi tehdään alkaliseksi, jolloin siitä saostuu sakka. Se kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 83 %:n saannolla 2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia, sp. 235°C.

Esimerkki 2

4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)-piperatsiini



2-kloori-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinia (2,4 g), 1,3-dimetyyli-6-piperatsin-1-yyli-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dionia (4,5 g) ja etanolia (50 ml) kuumennetaan yhdessä autoklaavissa 130°C:ssa 8 tuntia. Seos jäädytetään ja haihdutetaan vesipumppuvakuuissa. Jäännöstä sekoitetaan vedessä, ja se kiteytetään sitten dimetyyliformamidista, jolloin saadaan 81 %:n saannolla otsikon yhdistettä, sp. 273°C.

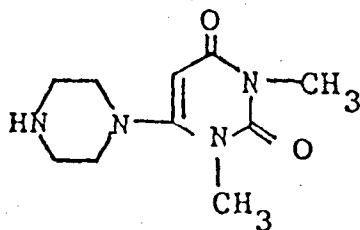
Analyysi ($C_{20}H_{25}N_7O_4$):

	C	H	N	O
laskettu	56,2	5,9	23,0	15,0
saatu:	56,0	6,0	23,0	14,7.

5 Lähtöaineena käytetty 1,3-dimetyyli-6-piperatsin-1-yyli-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dioni voidaan valmistaa seuraavasti:

Piperatsiinin (30 g) ja tolueenin (500 ml) seokseen lisätään 20 g 1,3-dimetyyli-6-kloori-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dionia ja seosta keitetään palautusjähdyttären 3 tuntia. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan vesipumppuvakuumissa. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan kaavan

15

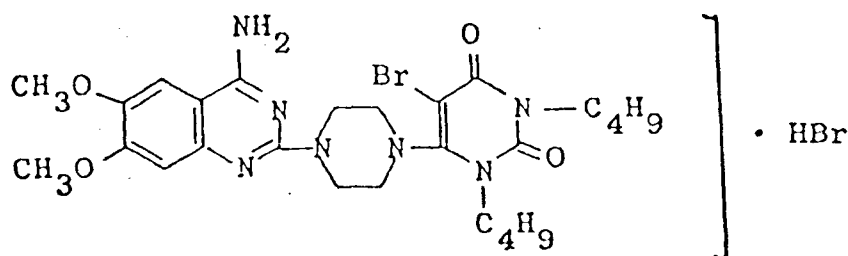


20

mukainen 1,3-dimetyyli-6-piperatsin-1-yyli-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiini-2,4-dioni, sp. $117^{\circ}C$. Saanto 75 % teoreettisesta.

Esimerkki 3

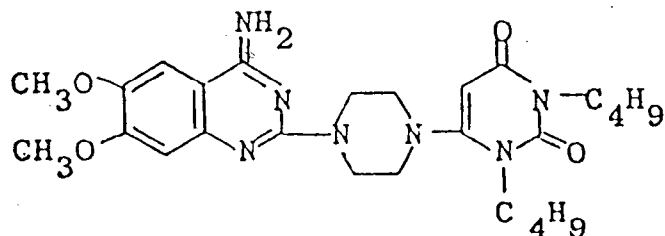
25



30

1-(4-amino-6,7-dimetoksinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dibutyli-2,4-diokso-5-bromi-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiinihydrobromidi

5,2 g 4-(4-amino-6,7-dimetoksinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dibutyli-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiinia, jolla on kaava:



5

liuotetaan 20 ml:aan jäätikkoa. Jäillä jäähdytettyyn liuokseen tiputetaan 1,7 g bromia 20 ml:ssa jäätikkoa, ja seosta sekoitetaan sitten huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Seos suodatetaan ja sakka kiteytetään etanolista, jolloin saadaan otsikon yhdistettä 61 %:n saannolla. Sp. > 300°C (hajoaa).

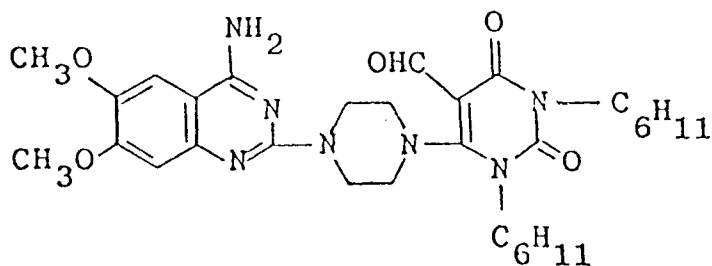
Analyysi ($C_{26}H_{37}BrN_7O_4$)

	C	H	Br	N	O
15 laskettu:	46,5	5,5	23,8	14,6	9,5
saatu:	46,7	5,3	23,5	14,7	9,8.

Esimerkki 4

4-(4-amino-6,7-dimetoksinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-disykloheksyyli-2,4-diokso-5-formyyli-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiini

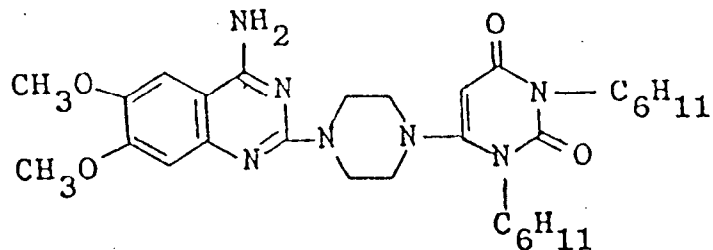
20



25

30

Asetanhydridin (24 ml) ja muurahaishapon (12 ml) seokseen lisätään 5,6 g kaavan:



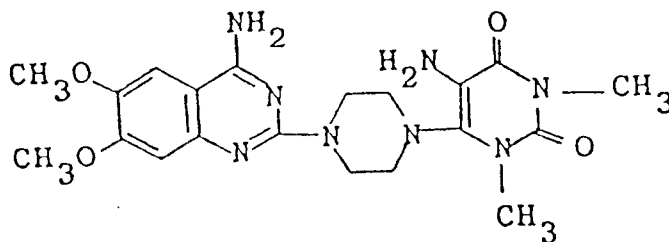
mukaista 4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-di-
sykloheksyyli-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)-
piperatsiinia, ja seosta sekoitetaan 80°C:ssa 5 tuntia. Seos haih-
10 dutetaan vesipumppuvakuuissa ja jäännösta sekoitetaan 0,5-n nat-
riumhydroksidiliuoksessa, sakka suodatetaan ja kiteytetään
dimetyyliformamidista, jolloin saadaan 81 %:n saannolla
otsikon yhdistettä, sp. 314°C (hajoaa).

Analyysi (C₃₁H₄₁N₇O₅):

	C	H	N	O
laskettu:	62,9	6,9	16,6	13,5
saatu:	62,8	6,6	16,5	13,2.

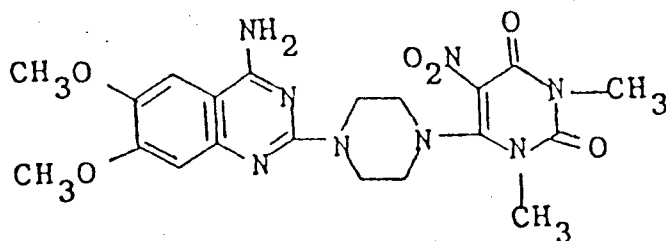
Esimerkki 5

4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-
dimetyyli-2,4-diokso-5-amino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-
yyli)piperatsiini



4,7 g kaavan:

5



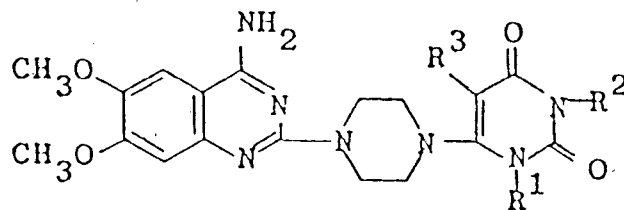
- 10 mukaista 4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)-piperatsiinia suspendoidaan 300 ml:aan etanolia, suspensioon lisätään 0,4 g 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria, ja seosta hydrataan normaalipaineessa huoneen lämpötilassa raviste-
- 15 lemalla vetykaasussa. Seos suodatetaan ja jäännöstä digeroidaan välittömästi kuumassa dimetyyliformamidissa, ja katalysaattori suodatetaan vielä kuumasta dimetyyliformamidiliuoksesta. Dimetyyliformamidiliuos haihdutetaan vesipumppuvakuuissa, ja jäännös kiteytetään vesipitoisesta
- 20 dimetyyliformamidista, jolloin saadaan 78 %:n saannolla otsikon yhdistettä, sp. 327°C.

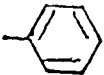
Analyysi ($C_{20}H_{26}N_7O_4$):

	C	H	N	O
laskettu:	54,3	5,9	25,3	14,5
25 saatu:	54,0	6,1	25,0	14,7.

Analogisesti esimerkkien 1-5 menetelmien kanssa valmistettiin seuraavat yhdisteet:

30



	R ¹ = R ²	R ³	Sp.
	-CH ₃	-CH ₃	317°C
5	-CH $\begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$	-C ₄ H ₉	325°C
	H	H	297°C
	-CH ₃	-NH-CO-C ₂ H ₅	314°C
10	-C ₃ H ₇	-CH ₂ - 	331°C
	CH ₂ =CH-CH ₂ -		319°C
15	H	-C ₆ H ₁₃	322°C
	-CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	328°C
		H	316°C
20	-CH ₂ - 	H	324°C
	-C ₂ H ₅	H	311°C
	-C ₄ H ₉	H	309°C
	sykloheksyyli	H	323°C
25	-C ₂ H ₅	NO ₂	318°C
	-C ₃ H ₇	CHO	331°C
	-C ₃ H ₇	H	314°C
30	R ¹	R ²	R ³
	CH ₃	C ₂ H ₅	H
	H	C ₂ H ₅	H
			303°C
			298°C

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden farmakologinen aktiviteetti kokeiltiin seuraavasti:

1. Verenpainemittaus normotonisella nukutetulla rotalla

- 5 Urospuolisia Ivanovas-rottia (300-340 g) kantaa SIV 50 nukutettiin ruiskuttamalla häntälaskimoon 66 mg/kg α -kloraloosia (1,1-%:inen liuos, 0,6 mg/100 g) ja 20 mg/kg aprobarbitaalia. Henkitorveen pantiin kanyyli-spontaanihenityksen helpottamiseksi. Verenpaineen mittaus
10 suoritettiin tavanomaisella tavalla verestä joka virtasi oikeaan kaulavaltimoon liitetyn polyetyleeniletkun kautta. Kolmitiehanan avulla voitiin tämän polyetyleeniletkun kautta antaa valtimoon koeyhdistettä, jota injisoitiin aina 0,1 ml. Huuhtelemalla injektion jälkeen 0,9-%:isella
15 NaCl-liuoksella kulkeutuivat koeyhdisteet selkärankavaltimoiden kautta myös keskushermostosysteemiin ennen joutumistaan yleiseen verenkiertoon.

- Maksimaalinen systolinen ja diastolinen verenpaineen aleneminen sekä maksimaalinen muutos sydämen lyöntitiheydessä mitattiin. Vaikutusajaksi katsottiin aikaväli muutoksen alkamisesta lähtöarvon saavuttamiseen. Saatiin seuraavaan taulukkoon kootut tulokset:

Taulukko 1

25	Valmiste ja annos (mg/kg)	BD_s $\Delta \frac{mmHg}{x}$	WD $\frac{min}{x}$	BD_d $\Delta \frac{mmHg}{x}$	HF $\Delta \frac{s/min}{x}$
	$\times$				
	0,01	- 30	36	- 27	+ 5
30	Pratsosiini				
	0,1	- 20	60	- 17	0

- 35 BD_s = systolinen verenpaine
 BD_d = diastolinen verenpaine
WD = vaikutusaika

HF = sydämen lyöntitiheys

$\bar{x}$ = keskiarvo

$\times$ = 4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiini

Pratsosiini = US-patenttijulkaisun 3 511 836 mukainen vertailuvalmiste.

2. Verenpainemittaus normotonisilla nukutetuilla koirilla

Kokeet suoritettiin kumpaakin sukupuolta olevilla sekarotuisilla koirilla pantabarbitaalinarkoosissa (30-40 mg/kg i.v.). Eläinten hengitystoimintaa ylläpidettiin Bird-Mark-7-Respirator-laitteella. Uloshengitysilman CO₂-pitoisuus (mitattu Uras-laitteella) oli 4,5-5 tilavuus-%.

Koko kokeen aikana eläimiä pidettiin pentabarbitaali-infuusion avulla (4 mg/kg/6 ml/h, i.v.) nukutettuina siten, että narkoosin syvyys pysyi vakiona.

Systolinen ja diastolinen verenpaine mitattiin perifeerisesti Statham-painemittarilla A. femoralis-suonesta.

Parametrit rekisteröitiin jatkuvasti Brush-Mark-6-piirturilla käyttäen tarpeellista esivahvistinta.

Koeyhdisteet annettiin suonensisäisesti suspensioina. Saatiin seuraavassa taulukossa 2 esitetyt tulokset:

Taulukko 2

Valmiste ja annos (mg/kg)	BD _s mmHg $\bar{x}$	VD min $\bar{x}$	BD _d mmHg $\bar{x}$	HF s/min $\bar{x}$
$\times$				
0,1	- 40	60	- 42	- 17
Paratsosiini				
0,5	- 15	10	- 10	0

BD_s = systolinen verenpaine

BD_d = diastolinen verenpaine

WD = vaikutusaika

HF = sydämen lyöntitiheys

5 $\bar{x}$ = keskiarvo

x = 4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-
1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrimidin-6-yyli)piperatsiini

10 Pratsosiini = US-patenttijulkaisun 3 511 836 mu-
kainen vertailuvalmiste.

Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää annosta
kohti 0,1-50 mg, edullisesti 0,5-40 mg keksinnön mukaista
vaikuttavaa ainetta. Kehonpaino-kg:aa kohti vaikuttavaa
ainetta voidaan antaa vrk:ssa esimerkiksi 0,002-1 mg,
15 edullisesti 0,02 -0,5 mg.

Esimerkki 6

Pillereiden valmistuksessa voidaan käyttää esi-
merkiksi seuraavaa reseptiä:

	4-(4-amino-6,7-dimetoksikinatsolin-2-yyli)-	
20	1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-5-nitro-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-6-yyli)piperatsiini	2 mg
	Maissitärkkelys	100 mg
	Laktoosi	60 mg
	Sek.-kalsiumfosfaatti	30 mg
25	Liukoinen tärkkelys	2 mg
	Magnesiumstearaatti	2 mg
	Kolloidinen piihappo	4 mg
		200 mg

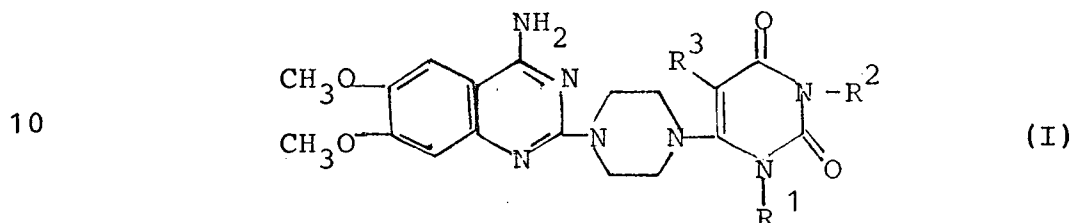
Esimerkki 7

Tabletteja voidaan valmistaa seuraavalla reseptillä:

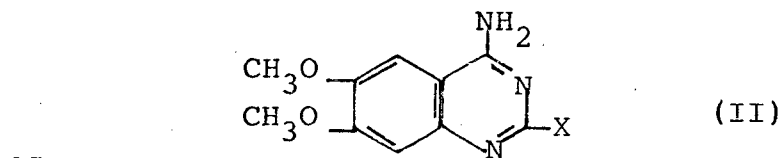
4-(4-amino-6,7-dimetoksinatsolin-2-yyli)-	
5	1-(1,3-dimetyyli-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-yyli)piperatsiini
	2 mg
	Laktoosi
	60 mg
	Maissitärkkelys
	30 mg
	Liukoinen tärkkelys
	4 mg
10	Magnesiumstearaatti
	4 mg
	100 mg

Patenttivaatimukset

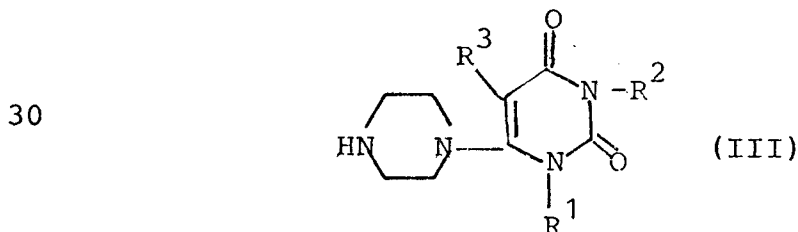
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
kaavan I mukaisten 4-(4-amino-6,7-dimetoksi-kinatsolin-
5 2-yyli)-1-(2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yyli)-
piperatsiinijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen
valmistamiseksi



- jossa R¹ ja R² merkitsevät vetyä, 1-6 C-atomia sisältävää
alkyyliä, 3-6 C-atomia sisältävää alkenyyliä, 5-7 C-atomia
15 sisältävää sykloalkyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä, R³ on
vety, 1-6 C-atomia sisältävä alkyyli, 3-6 C-atomai sisäl-
tävä alkenyyli, fenyyli, fenyylialkyyli, jonka alkyyli-
ryhmä sisältää 1-4 C-atomia, halogeeni, nitro, amino,
alkyylikarboxyyliamino, jonka alkyyli-ryhmä sisältää 1-6 C-
20 atomia, fenyylikarboxyyliamino tai formyyl, t u n n e t -
t u siitä, että a) yhdiste, jonka kaava on

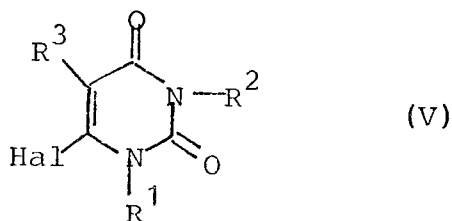


- jossa X on merkaptoryhmä tai halogeeniatomi, saatetaan
reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



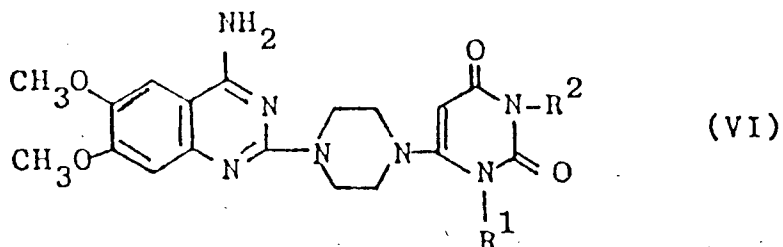
tai

- 35 b) 2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliini
ni saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa Hal on halogeeniatomi, tai

c) kaavan



10

mukaisen yhdisteen 1,2,3,4-tetrahydropyrimidiinidionirenkaan 5-asemaan liitetään R^3 -substituentti; ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

15 t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai dispergointiväliaineessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa.

20

4. Patenttivaatimusten 1-3 mukaiset menetelmät,

t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa tai 2-piperatsin-1-yyli-4-amino-6,7-dimetoksikinatsoliinin reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan 80-140°C:ssa.

25

5. Patenttivaatimusten 1-4 mukaiset menetelmät,

t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan happoa sitovan aineen läsnäollessa.

6. Patenttivaatimusten 1-5 mukaiset menetelmät,

30 t u n n e t t u siitä, että lähtöaineina käytetään yhdisteitä, joissa $R^1 = R^2$.

7. Patenttivaatimusten 1-6 mukaiset menetelmät,

t u n n e t t u siitä, että lähtöaineina käytetään yhdisteitä, joissa $R^1 = R^2 =$ metyyli.

8. Patenttivaatimusten 1-8 mukaiset menetelmät,

35 t u n n e t t u siitä, että kaavan III tai IV mukaisena

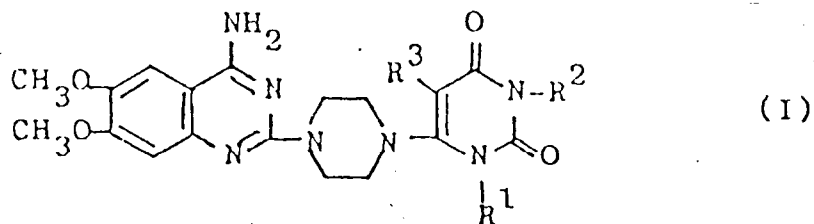
lähtöaineena käytetään yhdistettä, jossa $R^3 = \text{nitro}$.

5 9. Patenttivaatimusten 1-8 mukaiset menetelmät,
t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään
kaavan II mukaista yhdistettä, jossa $X = \text{kloori tai}$
bromi.

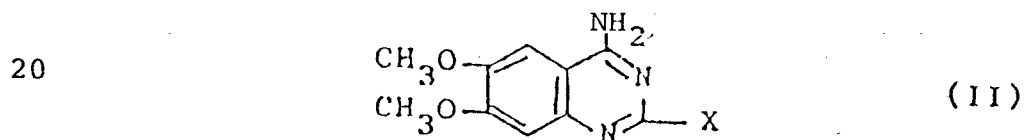
 10. Patenttivaatimusten 1-10 mukaiset menetelmät,
t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään
kaavan V mukaista yhdistettä, jossa $\text{Hal} = \text{kloori}$.

Patentkrav

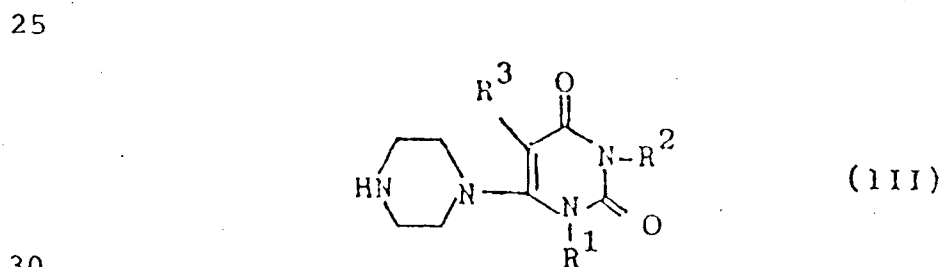
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 4-(4-amino-6,7-dimetoxikinazolin-2-yl)-1-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl)-piperazin-derivat med formeln I och syraadditionssalter därav,



där R^1 och R^2 betecknar väte, alkyl med 1-6 C-atomer, alkenyl med 3-6 C-atomer, cykloalkyl med 5-7 C-atomer, fenyl eller bensyl, R^3 är väte, alkyl med 1-6 C-atomer, alkenyl med 3-6 C-atomer, fenyl, fenylalkyl med 1-4 C-atomer i alkylresten, halogen, nitro, amino, alkylkarbonylamino med 1-6 C-atomer i alkylresten, fenylkarbonylamino eller formyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man a) omsätter en förening med formeln

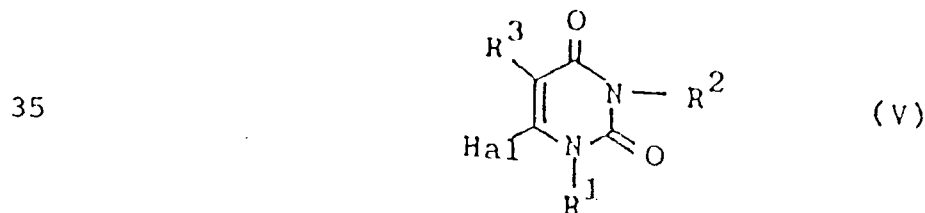


vari X är en merkaptogrupp eller en halogenatom, med en förening med formeln



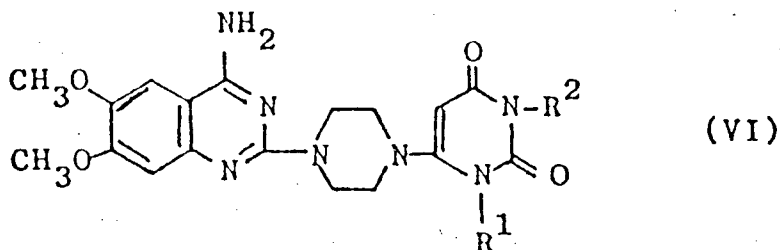
eller

b) omsätter 2-piperazin-1-yl-4-amino-6,7-dimetoxikinazolin med en förening med formeln



vari Hal är en halogenatom, eller

c) inför i en förening med formeln



10 substituenten R^3 i 1,2,3,4-tetrahydropyrimidindiongruppens 5-ställning; och om så önskas omvandlar den erhållna föreningen med formeln I till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att omsättningen utförs i ett lämpligt lösnings- eller dispergermedel.

3. Förfarande enligt patentkraven 1-2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att omsättningen utförs vid rumstemperatur eller förhöjd temperatur.

20 4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen II omsätts med föreningen III, eller 2-piperazin-1-yl-4-amino-6,7-dimetoxikinazolinet med föreningen med formeln V vid temperaturer av 80-140°C.

25 5. Förfarande enligt patentkraven 1-4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att omsättningen utförs i närvaro av ett syrabindande medel.

6. Förfarande enligt patentkraven 1-5, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att utgångsföreningar, vari $R^1=R^2$,
30 insätts.

7. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att utgångsföreningar, vari $R^1=R^2$ =metyl insätts.

8. Förfarande enligt patentkraven 1-7, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att utgångsföreningar med formeln III eller IV, vari R^3 =nitro, insätts.

9. Förfarande enligt patentkraven 1-8, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln
II, vari X = klor eller brom, insätts.

10. Förfarande enligt patentkraven 1-8, k ä n -
5 n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln V,
vari Hal = klor, insätts.