

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Patent nr. 124484

Int. Cl. C 07 d 29/40 Kl. 12p-7/01

Patentsøknad nr.	2806/69	Inngitt	4.7.1969
Løpedag	-		
Søknaden alment tilgjengelig fra			6.1.1970
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt			24.4.1972
Patent meddelt	3.8.1972		
Prioritet begjært fra:	5.7.1968, 1.5.1969	USA,	
	nr. 742500 og 821124		

Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinner: John Beeh Bicking, 622 Salford Avenue,
Lansdale, Pa., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

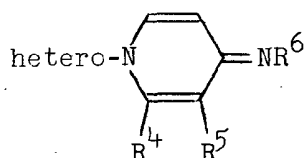
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk
aktive dihydropyridinforbindelser.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av 4-imino-1,4-dihydropyridinforbindelser og deres farmakologisk godtagbare salter som i 1-stillingen har en 2-pyrimidinyl- eller 2-pyrazinylgruppe.

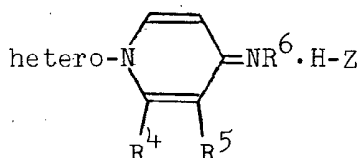
De nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har strukturformlene I og I-A for de frie forbindelser og de fysiologisk godtagbare salter derav, henholdsvis:

124484

2

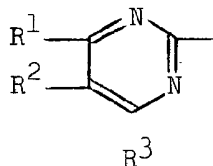


I

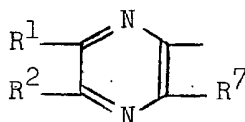


I-A

hvor hetero-substituenten er 2-pyrimidinyl eller 2-pyrazinyl med formelene II og III:



II



III

hvor hver av de variable grupper R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^7 er hydrogen eller lavere alkyl, og R^3 og R^6 er hydrogen, lavere alkyl eller fenyl, og HZ er den saltdannende syre. De lavere alkylgrupper har fortrinnsvis 1 - 3 carbonatomer og kan være rettkjedet eller forgrenet som methyl, ethyl, propyl eller isopropyl. Strukturformelen I-A representerer bare en av resonnansformene hvorav saltene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, er hybrider.

Fremgangsmåteforbindelsene kan fremstilles ved mange metoder, og en meget brukbar en er ved kondensasjon som beskrevet nedenfor.

Fremgangsmåte 1

I henhold til hovedfremgangsmåten kondenseres et 2-X-pyrimidin eller et 2-X-pyrazin med det valgte 4-aminopyridin. Substituenten X er fortrinnsvis halogen, særlig klor eller brom, skjönt fluor og jod kan også anvendes. X kan også være sulfonyl ($-SO_3H$), lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl, lavere alkylsulfonyl, lavere alkoxy, fenoxo, benzyloxy, tri-lavere alkylammoniumsalt eller nitro. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et polart organisk oppløsningsmiddel som acetonitril, lavere alkanoler som metanol, ethanol, butanol og lignende, eller i nærvær av dioxan, dimethylformamid (DMF), og/eller dimethylsulfoxyd (DMSO). Skjönt bruk av et oppløs-

ningsmiddel foretrekkes, kan reaksjonen utføres uten oppløsningsmiddel, eller et overskudd av en av reaktantene kan anvendes for sine oppløsningsmidelegenskaper. Reaksjonen lettes ved oppvarmning til ca. 60 - 200°C enten i konvensjonelle reaksjonskar eller i autoklav hvis temperaturer over kokepunktet for reaksjonsblandingen skal anvendes eller hvis reaksjonstiden skal avkortes. Reaksjonen er fullstendig i løpet av fra ca. 1 time til flere dager avhengig av reaktiviteten av utgangsmaterialene såvel som trykk- og temperaturbetingelsene som anvendes. Fremgangsmåteforbindelsene vil enten krystallisere fra den varme reaksjonsblanding, eller det krystallinske produkt kan fåes ved avkjøling av reaksjonsblandingen, eller krystallisasjon kan lettes ytterligere ved tilsetning av ether til den avkjølte blanding. Hvis produktet ikke krystalliserer ved avkjøling, fjernes reaksjonsmediet ved fordampning eller destillasjon, og det utvunne produkt kan renses ved omkrystallisasjon fra et egnet oppløsningsmiddel, fortrinnsvis alkohol. Når 2-X-substituenten ikke er halogen, eller tri-lavere alkylammoniumhalogenidsaltet, dannes hydrohalogenidsaltet ved tilsetning av den ønskede syre ved opparbeidelse av reaksjonsblandingen for å isolere sluttproduktet.

Produktet erholdt i form av dets hydrohalogenidsalt kan overføres til den frie base ved kjente nøytralisasjonsmetoder. Den frie base kan selvsagt overføres til et hvilket som helst ønsket salt ved tilsetning av en valgt syre, enten alene eller i et egnet oppløsningsmiddel som en alkanol. Hydrohalogenidsaltet kan erstattes med et hvilket som helst annet syresalt ved utbytning av anioner på harpiks, ved metatase eller ved andre kjente metoder. Salter av særlig interesse fra et farmakologisk synspunkt er hydrohalogenidene, sulfatet, citratet, maleatet, fumaratet, acetatet, furoatet, fenylacetatet, propionatet og succinatet. Mange andre salter kan fremstilles og anvendes, og disse omfattes også av oppfinnelsen.

2-X-pyrimidin- og 2-X-pyrazinforbindelsene hvor X er halogen, lavere alkoxy, fenoxo, benzyloxy, lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl og lavere alkylsulfonyl er kjente forbindelser.

2-nitropyrimidinene fremstilles fra 2-aminopyrimidin ved omsetning med natriumnitrit i nærvær av fluorborsyre og kobberpulver ved den omgivende temperatur.

2-lavere alkylsulfonilpyrimidinene fåes fra 2-lavere alkylthiopyrimidiner ved anvendelse av klor i vandig oppløsning eller ved anvendelse av 30%-ig hydrogenperoxyd i maursyre ved den omgivende temperatur.

2-lavere alkylsulfonilpyrimidinene fremstilles også fra 2-lavere alkylthiopyrimidiner ved anvendelse av 30%-ig hydrogenperoxyd i aceton under tilbakeløp i ca. 3 timer eller ved å anvende perbenzoesyre i kloroform ved den omgivende temperatur. Oxydasjonsmetoder gir av og til blandinger av sulfoxyder og sulfoner som kan skilles ved kjente metoder, og om ønskes, kan alle sulfoxyder overføres til sulfoner ved kraftigere oxydasjon.

2-pyrimidinyl-tri-lavere alkylammoniumsaltet fremstilles ved å oppvarme 2-halogenpyrimidin og tri-lavere alkylamin i en autoklav eller annet lukket kar.

Foruten ovenstående fremgangsmåte (fremgangsmåte 1) som innbefatter kondensasjon av et 2-X-pyrimidin eller 2-X-pyrazin med et 4-aminopyridin, kan de nye produkter ifølge oppfinnelsen særlig 1-pyrimidinyl-4-imino-1,4-dihydropyridin-produktene fremstilles ved:

- Fremgangsmåte 2: Dannelse av 4-iminosubstituenten bundet til pyridinringen,
- Fremgangsmåte 3: Dannelse av pyridinringen, pyrimidinringen eller begge ringer,
- Fremgangsmåte 4: Aromatisering ved oxydasjon av dihydro- opptil dodecahydro-derivater,
- Fremgangsmåte 5: Fjernelse av uønskede grupper bundet til en eller begge av de heterocycliske ringer,
- Fremgangsmåte 6: Ringutvidelse for å danne 1,4-dihydropyridinringen, og
- Fremgangsmåte 7: Utbytning av kvartære grupper.

Disse alternative fremgangsmåter er beskrevet i detalj nedenfor.

Fremgangsmåte 2

Dannelse av 4-iminosubstituenten

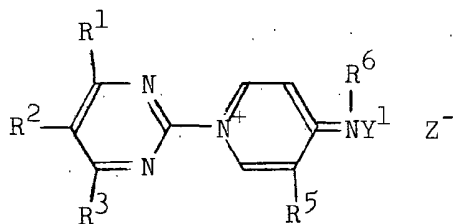
Iminosubstituenten i et 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin kan dannes ved

- a) fjernelse av en gruppe som kan spaltes ved hydrolyse eller
- b) dannelse av en iminogruppe ved

- i) avbyggende omleiring,
- ii) reduksjon,
- iii) utskiftning, eller
- iiii) fortrenkning.

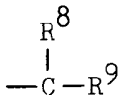
2-a: Dannelse av 4-imino ved hydrolyse:

Hydrolyse av en forbindelse av formelen:

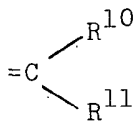


hvor Y^1 er en gruppe som er spaltbar ved hydrolyse, gir fremgangs-
måteproduktene.

Et eksempel på grupper Y^1 som lett fjernes ved hydrolyse, er
(1) acylgrupper av formelen:



hvor R^8 er oxygen, svovel eller imino, og R^9 er hydrogen, lavere
alkyl, lavere cycloalkyl, fenyl, lavere alkoxy, amino, mono- eller
di-lavere alkylamino eller (2) en aldimin- eller ketimin-gruppe av
formelen:



hvor R^{10} er hydrogen, lavere alkyl, fenylsubstituert fenyl, hvor
substituentene er lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller fenyl-
lavere alkyl, og R^{11} er lavere alkyl, fenyl eller fenyl-lavere
alkyl, eller R^{10} og R^{11} danner sammen polymethylen som pentamethylen,
hexamethylen og lignende.

Spaltning av de ovenstående grupper utføres ved velkjente
hydrolytiske metoder. Hydrolyse kan bekvemt utføres ved den om-
givende temperatur ved tilsetning av en mineralsyre, skjønt opp-
varmning av reaksjonsblandingen til dens kokepunkt vil påskynde
spaltningen. Skjønt et oppløsningsmiddel ikke er nødvendig, kan et

hvilket som helst av de polare organiske oppløsningsmidler, som de som er angitt i forbindelse med fremgangsmåte 1, anvendes om ønskes.

Mange av 3-R⁵-4-NY¹R⁶-pyridin-mellomproduktene som har en spaltbar gruppe av de ovenfor beskrevne typer bundet til aminonitrogenet, og særlig de som har en acyl- eller thioacyl-substituent, er beskrevet i litteraturen eller kan fremstilles ved fremgangsmåter angitt for fremstilling av analoge forbindelser.

N-4-pyridylamidinen fremstilles ved å koke en R⁹-iminoethyl-ether med det valgte 4-aminopyridin under tilbaketilbake i et polart organisk oppløsningsmiddel i flere timer, og etter avkjøling fraskille det faste produkt.

N-4-pyridylguanidin-mellomproduktene fremstilles ved å koke det ønskede 4-aminopyridin med cyanogenbromid under tilbaketilbake i et polart organisk oppløsningsmiddel, avkjøle og fraskille det dannede produkt. Dette produkt oppslemmes så i et polart organisk oppløsningsmiddel med ammoniakk eller et mono- eller di-lavere alkylamin, og oppvarmes, fortrinnsvis i autoklav, ved ca. 100 - 150°C i 1 - 5 timer, avkjøles så, og oppløsningsmidlet fjernes. Residuet oppløses i vann, oppløsningen gjøres alkalisk, ekstraheres med kloroform, kloroformekstraktet inndampes, og residuet omkrystalliseres fra metanol for å få det ønskede 4-pyridylguanidin.

Aldiminene og ketiminene fåes ved omsetning av det valgte aldehyd eller keton med 4-aminopyridin.

3-R⁵-4-NY¹R⁶-pyridinet med en spaltbar gruppe av de ovenfor beskrevne typer bundet til dets aminonitrogen, omsettes så med et substituert eller usubstituert 2-X-pyrimidin for å danne det tilsvarende 1-(2-pyrimidinyl)-4-(R⁹-C-NH)-pyridin eller 1-(2-pyrimidinyl)-4-(R-C=N)-1,4-dihydropyridin som begge ved hydrolyse gir det ønskede substituerte eller usubstituerte 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin.

2-b-i: Dannelsen av 4-imino ved avbyggende omleiring

Avbyggende omleiring for å danne 4-iminogruppen kan med fordel utføres ved den velkjente Hofmann-omleiring eller Curtius-omleiring.

I alminnelighet innbefatter Hofmann-omleiringen avbygning av amid-funksjonen i et 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-carboxamido-

pyridiniumsalt med brom eller klor i nærvær av en base for å få det tilsvarende 4-isocyanat. I vandig oppløsning overføres 4-isocyanatet til det ønskede 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydro-pyridin.

1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-carboxamidopyridiniumsaltet fremstilles ved å kondensere et 4-R¹-5-R²-6-R³-2-X-pyrimidin med et 3-R⁵-4-carboxamidopyridin fortrinnsvis ved oppvarming i et polart organisk oppløsningsmiddel under utelukkelse av fuktighet.

I henhold til Curtius-omleiringen overføres først det valgte 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-carboxypyridiniumsaltet til dets azid ved omsetning med thionylklorid fulgt av tilsetning av et alkalimetallazid. Det erholdte azid gir ved opphetning under tilbakelöp i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel isocyanatet. Isocyanatet gir i nærvær av vann det ønskede 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihdropyridin.

1-(2-pyrimidinyl)-4-carboxypyridiniumsaltet fremstilles ved å kondensere det valgte 4-R¹-5-R²-6-R³-2-X-pyrimidin og 3-R⁵-4-pyridincarboxylsyre ved den ovenfor beskrevne metode for fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-4-aminopyridiner.

2-b-ii: Dannelse av 4-imino ved reduksjon

Reduksjon av et 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-3R⁵-4-Y²-pyridiniumsalt hvor Y² er en reduserbar gruppe, kan utføres ved kjemisk eller katalytisk reduksjon eller ved elektrolyse som alle kan utføres ved velkjente metoder.

Den reduserbare gruppe Y² kan med fordel være nitro (-NO₂), nitroso (-NO), hydroxylamino (-NHOH), hydrazo (-NH-NHR¹²), azo (-N=NHR¹²), azoxy (-N= $\overset{+}{N}$ -R eller $\overset{+}{N}$ =N-R¹²), hydrazino (-NH-NH₂), et oxim (=NOH eller =NOalkyl), eller hydrazono (=N-NHR¹³). R¹² i disse grupper kan være en hvilken som helst substituent som lavere alkyl, fenyl-lavere alkyl, fenyl, heterocyclisk aryl, men fortrinnsvis hydrogen eller pyridyl, og R¹³ er fortrinnsvis hydrogen, lavere alkyl, fenyl, acyl avledet av en lavere alkansyre eller fenylalkansyre.

Kjemiske midler som er særlig nyttige ved reduksjonsmetoden, er tinn eller stannoklorid i saltsyre, katalysatorer som er foretrukne, er Raney-nikkel eller palladium. Kjente konvensjonelle metoder for elektrolytisk reduksjon er anvendbare.

3-R⁵-4-nitropyridin er en kjent forbindelse fra hvilken 3-R⁵-4-hydroxylaminopyridin kan fåes ved reduksjon med amalgamerte aluminiumtråder i ether ved 0°C fulgt av spaltning med vann, filtrering og kromatografering på aluminiumoxyd for å fjerne det mere basiske 4-aminopyridin som også dannes.

3-R⁵-4-nitrosopyridinet fåes fra 3-R⁵-4-nitrosopyridin-4-oxyd ved behandling med fosfortriklorid i kloroform ved 80°C, helling i isvann, alkaligjørelse, ekstraksjon med kloroform, tørring, konsentrering og destillering.

Kondensering av 3-R⁵-4-Y²-pyridinet med det valgte 4-R¹-5-R²-6-R³-2-X-pyrimidin ved fremgangsmåten beskrevet for fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-4-aminopyridiniumsalter gir det ønskede utgangsmateriale, 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-3-R⁵-4-Y²-pyridiniumsalt.

2-b-iii: Dannelse av 4-iminogruppen ved utskiftning

Omsetning av et 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-Y³-1,4-dihydropyridin hvor Y³ er oxo (=O), thio (=S), diklor, di-lavere alkoxy, lavere alkylendioxy, lavere alkylenthioxy, lavere alkylendithio såvel som andre ketal, med flytende ammoniakk eller lavere alkylamin i et lukket kar som en autoklav ved 50 - 125°C fulgt av behandling med mineralsyre gir syresaltet av det tilsvarende 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin.

Utgangsmaterialet når Y³ er oxogruppen, =O, fremstilles ved å koke gamma-pyron og det passende 2-aminopyrimidin i saltsyre under tilbaketilbake. Etter avkjøling fjernes det dannede faste stoff ved filtrering og omkrystalliseres fra vann ved tilsetning av base.

Andre utgangsmaterialer fremstilles fra 1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,2-dihydropyridin. Behandling med fosforpentasulfid gir 4-thioanalogen. Behandling med fosforpentaklorid gir 4-klorpyridinium-kloridsaltet. Behandling med 2,2-di-lavere alkoxypropan eller andre ketal som de som er nevnt ovenfor, gir det tilsvarende 4,4-di-lavere alkoxy, 4,4-lavere alkylendioxy, 4,4-lavere alkylenthioxy, 4,4-lavere alkylendithio og lignende.

2-b-iiii: Dannelse av imino ved fortrenning

1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-3-R⁵-4-imino-1,4-dihydropyridinene kan fåes fra det tilsvarende 1-(2-pyrimidinyl)-3-R⁵-4-Y⁴-pyridiniumsalt hvor Y⁴ er en gruppe som når den fortrennes i nærvær av flytende ammoniakk derved gir 4-iminogruppen. Reaksjonen

utføres fordelaktig ved å anvende enten et overskudd av ammoniakk, eller et annet polart organisk oppløsningsmiddel kan anvendes, og ved å oppvarme reaksjonsblandingen ved ca. 60 - 160°C. Eksempler på Y⁴-grupper som er lett fortrennbare under dannelsen av 4-imino-substituenten, er halogen, fortrinnsvis klor og brom, hydroxy, lavere alkoxy, sulfhydryl (-SH), lavere alkylthio, lavere alkylsulfonfyl, lavere alkylsulfinyl, fenoxo, fenyl-lavere alkoxy og nitro.

Utgangsmaterialet fremstilles ved å oppvarme en blanding av ekvimolare mengder av 4-R¹-5-R²-6-R³-2-X-pyrimidin og 3-R⁵-4-Y⁴-pyridin ved mellom ca. 60 og 160°C i et polart organisk oppløsningsmiddel.

4-Y⁴-pyridinene er kjent unntatt 4-lavere alkylsulfinyl-forbindelsen som lett kan fremstilles ved å behandle 4-lavere alkylthiopyridin med perbenzoesyre i kloroform under avkjøling. Reaksjonsblandingen vaskes så med natriumcarbonat, tørres og konsentreres til tørrhet for å utskille det ønskede produkt.

Fremgangsmåte 3

Dannelse av pyridinringen, pyrimidinringen eller begge ringer

3-a: Dannelse av pyrimidinringen

Pyrimidinyl-gruppen i 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-(R⁶N=)-1,4-dihydropyridin kan dannes ved omsetning av N-amidino-4-imino-1,4-dihydropyridin med malondialdehyd eller med et derivat derav som et acetal- eller hemiacetal-derivat f.eks. dets lavere alkylacetal, fortrinnsvis methylacetalet eller ethylacetalet eller ethylendioxy-, ethylenthioxy- eller ethylendithio-derivatet derav, eller et ketal eller hemiketal av et diketon med formelen

$$\begin{array}{c} R^1-C-CH-C-R^3 \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ O \quad R^2 \quad O \end{array}$$

hvor R¹, R² og R³ er som ovenfor angitt. Reaksjonen

utføres med fordel ved oppvarmning ved ca. 60 - 160°C, og om ønskes, kan saltet av det således dannede 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin fåes ved nøytralisasjon med syre.

Utgangsmaterialet, N-amidino-4-(R⁶N=)-1,4-dihydropyridin, fremstilles fra gamma-pyron som ved oppvarmning med guanidin eller et salt derav i et polart oppløsningsmiddel gir N-amidino-1,4-dihydropyridin-4-on. Behandling av denne forbindelse med fosforoksyklorid og fosforpentaklorid under oppvarmning ved ca. 130°C og om-

setning av den dannede forbindelse med flytende ammoniakk eller lavere alkylamin i et lukket kar som en autoklav ved ca. 100°C i ca. 1 time, gir det ønskede utgangsmateriale.

3-b: Dannelse av dihydropyridinringen

1,4-dihydropyridinringen kan med fordel dannes etter omsetning av 4-R¹-5-R²-6-R³-2-aminopyrimidin med 3-iminoglutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetal eller 3,3'-azino-bis-(glutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetal). Når sistnevnte forbindelse anvendes, dannes et bis-[1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin] som ved hydrogenolyse gir det ønskede salt av det tilsvarende 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin. Reduksjon av bis-forbindelsen kan med fordel utføres ved kjemiske eller katalytiske midler eller ved elektrolyse. Fortrinnsvis utføres reduksjonen kjemisk med tinn og saltsyre eller stannoklorid og saltsyre, og katalytisk reduksjon utføres fortrinnsvis med hydrogen og Raney-nikkel, en palladiumkatalysator på en bærer eller platinaoxyd. Elektrolyse ved kjente metoder overfører på egnet måte bis-forbindelsen til det ønskede 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin.

Utgangsmaterialet anvendt ved dannelsen av dihydropyridin-gruppen fremstilles ved å koke ketoglutaraldehyd med et alkansyrehydrogenklorid under tilbakelöp. Etter en kort tids tilbakelöpskokning får reaksjonsblandingen lov til å stå ved den omgivende temperatur i fravær av lys i 2 - 4 dager, rystes med sølvoxyd inn til nøytral, tørres så og destilleres i vakuum for å få ketoglutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetalet. Omsetningen av dette produkt med flytende ammoniakk i et lukket kar, fortrinnsvis en autoklav, gir 3-iminoglutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetal. Alternativt kan ketoglutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetalet omsettes med hydrazin i forholdet 2 deler ketoglutaraldehyd til en del hydrazin under tilbakelöpskokning i nærvær av absolutt ethanol i ca. 30 minutter til 1 time. 3,3'-azino-bis-(glutaraldehyd-tetra-lavere alkyl-bis-acetal) kan så fåes ved å fjerne oppløsningsmidlet, fortrinnsvis ved konsentrering under nedsatt trykk.

3-c: Samtidig dannelse av både pyrimidinyl- og dihydropyridin-gruppene

Fremgangsmåteforbindelsene kan fremstilles ved å oppvarme en reaksjonsblanding inneholdende β -klorpropionylklorid, guanidinacetat, gamma-pyron og ammoniakk i et lukket kar som en autoklav. Temperaturer varierende fra ca. 120 - 200°C kan anvendes. Skjønt

et oppløsningsmiddel ikke er nødvendig, kan ikke-vandige polare organiske oppløsningsmidler som methanol, eddiksyre, dimethylsulfoxyd og lignende, anvendes. Alternativt kan man istedenfor β -klorpropionylklorid og guanidin anvende β -klorpropionamid og urea skjönt denne reaksjon bør utføres ved den øvre grense for temperaturområdet, d.v.s. ca. 200°C.

Fremgangsmåte 4

Aromatisering ved oxydasjon eller disproposjonering

4-a: Aromatisering ved oxydasjon

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinsaltene kan også fremstilles ved oxydasjon eller aromatisering av dihydro- eller andre delvis hydrogenerte derivater opptil det helt hydrogenerte dodecahydro-derivat. En slik oxydasjon utføres ved hjelp av svovel, kromtrioxyd, jod, alkalisk eller surt permanganat, peroxyder, oxygen, palladium og lignende. Oxydasjonen utføres med fordel under oppvarmning til en temperatur på ca. 60 - 200°C og fortsettes inntil frigjørelsen av hydrogen er tilstrekkelig til å aromatisere en og/eller begge ringer avhengig av de anvendte utgangsmaterialer.

Utgangsmaterialene hvor pyrimidinyl-ringen er hydrogenert, fåes ved omsetning av 2-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin som når det kokes under tilbakeløp med forforoxyklorid, overføres til den tilsvarende 2-klor-forbindelse. Omsetning av denne forbindelse med 4-aminopyridin ved fremgangsmåten beskrevet i fremgangsmåte 1, gir 1-[2-(1,4,5,6-tetrahydro)-pyrimidinyl]-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid.

Andre delvis eller helt hydrogenerte produkter kan likeledes fremstilles ved omsetningen av de valgte hydrogenerte derivater av pyrimidin og 4-aminopyridin.

4-b: Aromatisering ved disproposjonering

Aromatisering ved disproposjonering kan utføres med eller uten en katalysator som en edelmetallkatalysator. Eksempelvis gir disproposjonering av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,2,3,4-tetrahydropyridin-hydrohalogenid 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid pluss 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-hexahydropyridin-hydrohalogenid. Da hexahydro-derivatet er mer oppløselig i methanol, fjernes det ved fraksjonert krystallisasjon.

Utgangsmaterialet ved denne fremgangsmåte kan fremstilles,

bl.a. ved hydrogenering av 4-aminopyridin over palladium under trykk inntil et mol hydrogen pr. mol utgangsmateriale er tatt opp, kondensere dette materiale med 2-X-pyrimidin, rense produktet ved kromatografering over silicagel fulgt av konsentrasjon av eluatet.

Fremgangsmåte 5

Fjernelse av fremmede grupper bundet til en eller begge heterocycliske grupper

5-a: Fjernelse av en eller flere carboxylgrupper

1 til 4 carboxylgrupper bundet til pyrimidinyl- og/eller pyridin-gruppen av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydrohalogenidet kan fjernes ved pyrolyse og 1 til 4 like eller forskjellige grupper som er halogen, thio og lavere alkylthio, bundet til en eller begge av de heterocycliske ringer kan fjernes ved reduksjon for å få 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydrohalogenidet.

Pyrolyse utføres fordelaktig ved oppvarmning av mono- eller polycarboxylsyreforbindelsen ved fra ca. 150°C opptil 225°C i nærvær av et høytkokende oppløsningsmiddel. En carboxysubstituent bundet til 5-stillingen i pyrimidinylringen fjernes fordelaktig ved først å overføre den til syrekloridet ved omsetning med thionylklorid som så omsettes med tertiær-lavere alkyl-peroxyd, hvilket gir den tertiær-lavere alkyl-perester. Pyrolyse av peresteren ved ca. 180 - 200°C gir en blanding av isobutylene, carbondioxyd og fremgangsmåteforbindelsen, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydrohalogenid.

5-b: Fjernelse av fremmede grupper ved reduksjon

Fjernelse av fremmede grupper som halogen, thio og/eller alkylthio fra pyrimidinyl- og/eller pyridin-ringen ved reduksjon kan med fordel utføres ved hydrogenering i nærvær av en edelmetallkatalysator som palladium for å fjerne halogenidioner fra pyrimidinyl- og/eller pyridin-ringen, eller hydrogenering i nærvær av Raney-nikkel for å fjerne en eller flere thio- og/eller lavere alkylthio-substituent. Disse reaksjoner utføres med fordel i nærvær av en lavere alkanol, og når halogener fjernes, bør en syreakseptor tilsettes til reaksjonsmediet for å holde dette ved nøytral eller svakt alkalisk pH, som magnesiumoxyd, calciumoxyd, calciumcarbonat og lignende.

Fremgangsmåte 6Ringekspandering for å danne 1,4-dihydropyridinringen

1,4-dihydropyridingruppen av fremgangsmåteproduktene kan fremstilles fra 1-(4-R¹-5-R²-6-R³-2-pyrimidinyl)-pyrrol ved å føre den frie base i kloroform gjennom et varmt rør ved en temperatur på ca. 500 - 600°C. I det som i det vesentlige er en carbenreaksjon, dannes diklorcarben og adderes til dobbelbindingen av pyrrol, og den dannede bicycliske forbindelse isomeriseres til det tilsvarende 1-(2-pyrimidinyl)-3-klorpyridiniumklorid. Til denne forbindelse i flytende ammoniakk tilsettes 1,1 mol/mol av et alkalimetallamid, fortrinnsvis kaliumamid i flytende ammoniakk under avkjøling. Blandingen oppvarmes så i en autoklav ved 80°C i en time. Under denne reaksjon dannes et pyridin-mellomprodukt som reagerer med ammoniakk under dannelsen av fremgangsmåteforbindelsene såvel som 1-(2-pyrimidinyl)-3-aminopyridiniumklorid. Etter avkjøling, lufting og fjernelse av oppløsningsmidlet ekstraheres residuet fra kaliumklorid med varm methanol, og de to produkter skilles ved fraksjonert krystallisasjon fra lavere alkanoler eller andre egnede oppløsningsmidler.

Fremgangsmåte 7Utbytning av kvartære grupper

Fremgangsmåteforbindelsene kan fremstilles ved å oppvarme en blanding av et 1-(nitro-substituert fenyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrohalogenid og det valgte 2-amino-4-R¹-5-R²-6-R³-pyrimidin ved en temperatur på ca. 60 - 160°C. Reaksjonen utføres med fordel i nærvær av et polart organisk oppløsningsmiddel, og produktene av reaksjonen skilles ved delvis fjernelse av oppløsningsmidlet og helling i vann for å felle nitroanilinet. Ved fjernelse av det flytende medium ved inndampning i vakuum fåes det ønskede produkt.

Utgangsmaterialet for denne prosess fremstilles ved å kondensere et nitro-substituert klor- eller fluor-benzen med 3-R⁵-4-R⁶NH-pyridin ved i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende fremgangsmåte, oppviser hypoglycemisk aktivitet og er derfor nyttige til å senke abnormt høye blodsukkermengder i varmblodige dyr. Dessuten blir, når forbindelsene administreres oralt til normale rotter eller

marsvin eller til rotter som er gjort diabetiske ved forutgående behandling med streptozotosin, blodsukkerinnholdet betydelig senket. Betydelig senkning av blodsukkernivået fåes også ved enten subcutan eller oral administrasjon av fremgangsmåteforbindelsene til adrenalektomiserte dyr. I hvert tilfelle bevirkes senkningen av blodsukkeret ved doser som ikke frembringer noen giftsymptomer synlig for øyet. Akutte toksisitetstudier viser at produktene har et tilfredsstillende terapeutisk indeks. Eksempelvis har forbindelsen fra Eksempel 1, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin, som har en oral og subcutan ED_{50} på ca. 25 mg/kg, en akutt oral LD_{50} på 107 mg/kg og akutt I.V. LD_{50} på 68 mg/kg i mus. Studier av fremgangsmåteforbindelsene viser at de har utmerket oral absorpsjon og at de er nyttige ved behandling av hyperglycemia i varmblodige dyr.

Fremgangsmåteforbindelsene kan administreres i enhetsdoseformer inneholdende fra ca. 5 mg til ca. 25 mg per enhetsdose for administrasjon oralt eller parenteralt, skjönt fortrinnsvis oralt. Eksempler på passende orale doseringsformer er tabletter, kapsler, piller, pulvere, granulater, oblater, etc., som kan fremstilles ved konvensjonelle metoder kjent i faget.

Fremstillingen av fremgangsmåteforbindelsene er beskrevet mere detaljert i de følgende eksempler som illustrerer de beste fremgangsmåter som kjennes for fremstilling av de nye hypoglycemiske produkter.

Fremgangsmåte 1

Kondensering av et 2-X-pyrimidin eller et 2-X-pyrazin og 4-aminopyridin

Eksempel 1

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin, 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin og 80 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakelöp og omröring i en time. Blandingen ble så avkjölt til den omgivende temperatur og det erholdte faste stoff ble oppsamlet og törret hvilket ga 26,59 g (86%) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, sm.p. 308-309°C. (spaltning). Omkrystallisasjon fra methanol ga produktet som hvite prizmer med smeltepunkt 310-312°C (spaltning).

Analyse beregnet for $C_9H_9ClN_4$:

C 51,81; H 4,35; N 26,85;

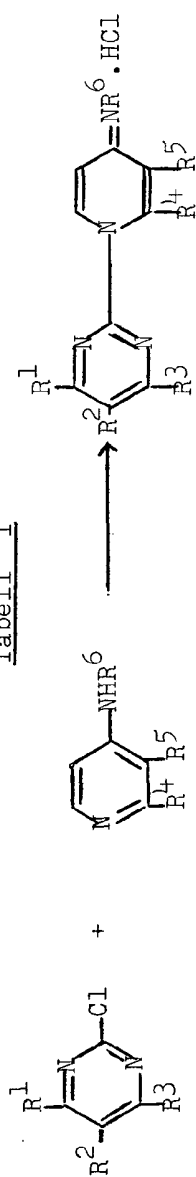
Funnet: C 51,70; H 4,25; N 26,97.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet anvendt i Eksempel 1 med en ekvimolar mengde 2-klor-5-methylpyrimidin eller med 2-klor-4-ethylpyrimidin fåes henholdsvis 1-(5-methyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og 1-(4-ethyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 1, men ved å erstatte 4-aminopyridinet anvendt i Eksempel 1 med en ekvimolar mengde 4-anilinopyridin og med 2-methyl-4-aminopyridin, fåes henholdsvis 1-(2-pyrimidinyl)-4-fenylimino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og 1-(2-pyrimidinyl)-2-methyl-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å følge fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, men ved å anvende 2-klorpyrimidin- og 4-aminopyridin-reaktantene angitt i den følgende tabell, fåes andre 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorider med substituentene R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 angitt i tabell I.

Tabell I



Eks.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Smeltepunkt	Analyse		
								C	H	N
2	CH ₃	H	H	H	H	H	279-280°C (spalt.)	Beregn. 53,94 Funnet 53,95	4,98 4,95	25,16 25,02
3	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	340°C (spalt.)	Beregn. 55,81 Funnet 55,61	5,54 5,34	23,67 23,76
4	H	H	H	H	H	CH ₃	296,5-297,5°C (spalt.)	Beregn. 53,94 Funnet 53,80	4,98 4,62	25,16 25,30
5	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	289,5-290,5°C (spalt.)	Beregn. 55,81 Funnet 55,87	5,54 5,47	23,67 23,49
6	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	H	H	269,5-270,5°C (spalt.)	Beregn. 64,32 Funnet 62,98	5,06 5,11	18,75* 17,96
7	H	H	H	H	CH ₃	H	300-302°C (spalt.)	Beregn. 53,94 Funnet 53,73	4,98 5,03	25,16 25,27

* N.m.r. stötter formelen. Proven inneholder solvat-isopropylalkohol

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av 1-(2-pyrazinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid-fremgangsmåte-produktene.

Eksempel 8

1-(2-pyrazinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En oppløsning av 3,8 g (0,04 mol) 4-aminopyridin og 4,6 g (0,04 mol) 2-klorpyrazin i 20 ml ethanol ble kokt under tilbakesløp i 65 timer. Oppløsningen ble så avkjølt for å bringe produktet til å krystallisere, hvilket ga, etter omkrystallisasjon fra ethanol, 3,6 g (43%) 1-(2-pyrazinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, sm.p. 260,5-262,5°C.

Analyse beregnet for $C_9H_8N_4 \cdot HCl$

C 51,80; H 4,35; N 26,85;

Funnet: C 52,00; H 4,31; N 26,80.

Ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 8, men ved å erstatte 2-klorpyrazinet med en ekvimolar mengde 5-methyl-2-klorpyrazin, fikk man 1-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 9

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin og 30 g (0,275 mol) svoveltetrafluorid ble oppvarmet i en rustfri stålombe i påhverandre følgende tre timers perioder ved 50°C og 100°C. Bomben ble avkjølt, luftet og innholdet vasket i et polyetylenbegerglass med diethylether. Blandingen ble kokt under tilbakesløp i vakuum i 15 minutter og derpå destillert i vakuum.

En blanding av 14,71 g (0,15 mol) 2-fluorpyrimidin erholdt på denne måte, 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin og 80 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakesløp og omrøring i 6 timer. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og det faste stoff oppsamlet og tørret. Det rå fluoridsalt ble oppløst i en minimal mengde vann og ført over en anionbytteharpiks, 1% tverrbundet på kloridcyklusen. Eluatet ble inndampet til tørrhet i vakuum og residuet krystallisert fra methanol hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 101-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin, 24,02 g (0,15 mol) 2-sulfopyrimidin og 100 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakesløp og omrøring i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og det hvite faste stoff oppsamlet ved filtrering. Residuet omfattende 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-bisulfitt ble oppløst i en minimal mengde vann og ført over en anionbytteharpiks, 1% tverrbundet på klorid- (Cl^-) -cyklusen. Eluatet ble inndampet til tørrhet og residuet krystallisert to ganger fra metanol som hvite prismer av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 111-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ekvimolekylære mengder av 2-methylthiopyrimidin og 4-aminopyridin ble forenet i ethanol og oppvarmet ved 190°C i 16 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble saltsyre tilsatt for å felle produktet som ble oppsamlet ved filtrering og tørret.

Andre 2-lavere alkylthiopyrimidiner kan anvendes istedenfor 2-methylthiopyrimidin i ovenstående fremgangsmåte for å danne det samme produkt.

Eksempel 121-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

2-methylthiopyrimidin ble behandlet med 30%-ig hydrogenperoxyd i maursyre ved den omgivende temperatur for å danne 2-methylsulfonylpyrimidin. Denne forbindelse ble forenet med 2-aminopyridin i dimethylsulfoxyd og oppvarmet ved 130°C i en time. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen behandlet med saltsyre for å felle produktet som et hvitt, fast stoff.

Andre 2-lavere alkylthiopyrimidiner kan likeledes overføres til 2-lavere alkylsulfonylpyrimidiner og anvendes i ovenstående fremgangsmåte for å danne det samme sluttprodukt.

Eksempel 131-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

2-methylthiopyrimidin og 30%-ig hydrogenperoxyd ble forenet i aceton og kokt under tilbakesløp i 3 timer for å danne 2-methylsulfonylpyrimidin. Produktet ble skilt fra reaksjonsbland-

ingen og forenet med en ekvimolekylær 2-aminopyridin i dimethylformamid og oppvarmet ved 160°C i 3 timer. Efter avkjøling av reaksjonsblandingen og tilsetning av saltsyre utskiltes produktet og ble oppsamlet i form av et hvitt fast stoff.

Andre 2-lavere alkylthiopyrimidiner kan likeledes oxyderes til de tilsvarende 2-lavere alkylsulfinylpyrimidiner og anvendes i ovenstående fremgangsmåte for å danne det samme sluttprodukt.

Ved å erstatte 2-lavere alkylthiopyrimidinene anvendt i Eksempel 11, 12 og 13 med

- 4-methyl-2-lavere-alkylthiopyrimidin
- 4,6-dimethyl-2-lavere-alkylthiopyrimidin, og
- 4-methyl-6-fenyl-2-lavere-alkylthiopyrimidin

og ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i Eksempel 11-13, fåes hhv.:

- 1-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid
- 1-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid, og
- 1-(4-methyl-6-fenyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid.

Når 4-(methylamino)-pyridin og 3-methyl-4-aminopyridin anvendes istedenfor pyridinreaktanten i Eksemplene 11-13 fåes hhv.:

- 1-(2-pyrimidinyl)-4-methylimino-1,4-dihydropyridinhydroklorid og
- 1-(2-pyrimidinyl)-3-methyl-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid

Eksempel 14

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridinhydroklorid

En blanding av 14,12 g (0,015 mol) 4-aminopyridin og 16,52 g (0,15 mol) 2-methoxypyrimidin i 80 ml absolutt ethanol ble oppvarmet i en autoklav i 18 timer ved 150°C. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur, syret til pH 4 med 2N saltsyre og konsentrert for å fjerne ethanol. Konsentratet ble ekstrahert med ether og den vandige fase inndampet til tørrhet under nedsatt trykk. Efter oppslutning av residuet med ethanol under tilbaketilbakeblanding ble blandingen avkjølt til den omgivende temperatur og det rå produkt fjernet ved filtrering. Omkrystallisasjon fra methanol ga produktet.

Ved å erstatte 2-methoxypyrimidinet anvendt i Eksempel 14 med en ekvivalent mengde av andre 2-lavere alkoxyprymidiner eller med 2-fenoxypyrimidiner eller 2-benzyloxyprymidin eller andre 2-(fenyl-lavere alkoxy)-pyrimidiner fåes det samme sluttprodukt.

Likeledes fåes ved å anvende 4-methyl-2-methoxypyrimidin, 4,6-dimethyl-2-methoxypyrimidin og 4-methyl-6-fenyl-2-methoxyprymidin i fremgangsmåten i Eksempel 14, de samme sluttprodukter som i hhv. Eksempel 2, 3 og 6. Anvendelse av 4-(methylamino)-pyridin og 3-methyl-4-aminopyridin i Eksempel 14 ga de samme produkter som ble erholdt i hhv. Eksempel 4 og 7.

Eksempel 15

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Til 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin i en autoklav ble tilsatt en like stor mengde gassformig trimethylamin. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer, avkjølt, vann ble tilsatt og den fortynnede blanding ble ekstrahert med kloroform. Vannskiktet ble filtrert gjennom diatoméjord og inndampet til tørrhet hvilket ga 2-pyrimidinyltrimethylammoniumklorid (I).

Ammoniumsaltet (I) ble oppvarmet med en ekvimolar mengde 4-aminopyridin ved 150°C i seks timer. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og det faste produkt krystallisert to ganger fra methanol hvilket ga rent 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Andre tri-lavere alkylaminer, hvor alkylgruppene er like eller forskjellige, kan anvendes i ovenstående fremgangsmåte for å gi det tilsvarende 2-pyrimidinyl-tri-lavere-alkylammoniumklorid som når det omsettes ved ovenstående fremgangsmåte med 4-amino-pyridin gir det samme sluttprodukt.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet i Eksempel 15 med 4-methyl-2-klorpyrimidin, 4,6-dimethyl-2-klorpyrimidin og 4-methyl-6-fenyl-2-klorpyrimidin fåes de samme produkter som ble erholdt i hhv. Eksempel 2, 3 og 6. Ved å anvende 4-(methylamino)-pyridin og 3-methyl-4-aminopyridin i Eksempel 15 fåes de samme sluttprodukter som erholdt i hhv. Eksempel 4 og 7.

Eksempel 161-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Til 19,74 g (0,15 mol) 2-aminopyrimidin-hydroklorid i 90 ml 40%-ig fluorborsyre ble tilsatt langsomt under omrøring 10,4 g (0,15 mol) natriumnitrit i 26 ml vann. Blandingen ble helt i en omrørt suspensjon av 31,21 g kobberpulver i 312 ml vann inneholdende 156 g natriumnitrit og omrørt kontinuerlig i 1 time ved den omgivende temperatur. Etter tilsetning av konsentrert saltsyre til pH 2 ble suspensjonen ekstrahert med ethylacetat. Estereks-traktet av 2-nitropyrimidin ble tørret over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket ga produktet som ble omkrystallisert fra absolutt ethanol.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet i Eksempel 1 med en ekvivalent mengde 2-nitropyrimidin og ved å følge praktisk talt samme kondensasjonsprosess som beskrevet i Eksempel 1, fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte 2-aminopyrimidinet anvendt ovenfor med en ekvivalent mengde 4-methyl-2-aminopyrimidin, 4,6-dimethyl-2-aminopyrimidin og 4-methyl-6-fenyl-2-aminopyrimidin fikk man produktene av hhv. Eksempel 2, 3 og 6.

Eksempel 171-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrobromid

Til 31,29 g (0,15 mol) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid oppløst i den minimale mengde methanol ved 50°C ble tilsatt 150 ml 1N natriummethoxyd i methanol. Blandingen ble filtrert og til filtratet ble tilsatt 150 ml 1N methanolisk hydrogenbromid. Blandingen ble konsentrert til begynnende krystallisasjon under tilbakeløp og konsentratet ble avkjølt til 0°C og filtrert. Det faste 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrobromid ble fraskilt ved filtrering og rensset ved omkrystallisasjon fra methanol.

Salter av andre syrer kan fremstilles ved ovenstående fremgangsmåte ved å erstatte hydrogenbromidet med en hvilken som helst annen ønsket syre.

Fremgangsmåte 2Dannelse av 4-imosubstituenten2-a: Dannelse av 4-imino ved hydrolyseEksempel 181-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 20,42 g (0,15 mol) 4-acetylamino-pyridin og 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin i 80 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakeløp og omrøring i en time. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og det faste stoff fraskilt ved filtrering. Det urene materiale ble omkrystallisert fra absolutt ethanol hvilket ga rent 1-(2-pyrimidinyl)-4-acetylimino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, som mørknet ved 280°C og hadde sm.p. 293°C (spaltning).

Produktet ble så oppvarmet i 5%-ig saltsyre (10 ml/g) i 15 minutter ved 100°C. Blandingen ble inndampet til tørrhet under nedsatt trykk og produktet omkrystallisert fra methanol.

Ved å erstatte 4-acetylamino-pyridinet anvendt i ovenstående Eksempel med en ekvivalent mengde av et hvilket som helst

4-(R⁹-C ^{$\overset{\text{O}}{\parallel}$} -amino)-pyridin eller 4-(R⁹-C ^{$\overset{\text{S}}{\parallel}$} -amino)-pyridin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte, fåes det samme sluttprodukt.

Likeledes fåes ved å omsette enten et 4-acylamino-pyridin eller 4-thioacylamino-pyridin med et 2-X-4-methylpyrimidin, et 2-X-4,6-dimethylpyrimidin eller et 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin, ved fremgangsmåten beskrevet i det foregående eksempel, de samme produkter som erholdt i hhv. Eksempel 2, 3 og 6.

Eksempel 191-(2-pyrimidinyl)-4-methylimino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

4-(N-acetyl-N-methylamino)-pyridin ble fremstilt fra 4-methylamino-pyridin og eddiksyreanhydrid ved tilbakeløpskokning i ca. 6 timer. Etter omsetning av denne forbindelse med 2-klorpyrimidin ved fremgangsmåten ifølge det foregående eksempel fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-(N-acetyl-N-methylamino)-pyridiniumklorid. Hydrolyse av dette produkt med saltsyre ved ca. 100°C i ca. 4 timer ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-methylimino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte 4-methylaminopyridinet anvendt i ovenstående eksempel med 3-methyl-4-aminopyridin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte, fikk man produktet i Eksempel 7.

Eksempel 20

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og analoge produkter

14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin og 15,89 g (0,15 mol) cyanogenbromid i 100 ml absolutt ethanol ble kokt under tilbakesløp i 30 minutter. Etter avkjøling til den omgivende temperatur ble bunnfallet fjernet, vasket og tørret og derpå oppslemmet med 80 ml absolutt ethanol. 5,0 g methylamin ble tilsatt til den avkjølte suspensjon og blandingen ble så oppvarmet i autoklav ved 130°C i 1 time. Etter avkjøling og lufting ble alkoholen fjernet i vakuum, residuet ble tatt opp i vann, gjort alkalisk med 1N natriumhydroxyd og ekstrahert med kloroform. Kloroformen ble fordampet og N-methyl-N'-(4-pyridyl)-guanidinet ble rensset ved omkrystallisasjon fra methanol.

Ved å erstatte methylaminet anvendt ovenfor med ammoniakk eller andre mono- eller di-lavere alkylaminer fikk man hhv. 4-pyridylguanidin og N-(mono- eller di-laverealkyl)-N'-(4-pyridyl)-guanidiner.

Ved omsetning ved fremgangsmåten i Eksempel 18 av N-methyl-N'-4-pyridylguanidinet (eller det analoge 4-pyridylguanidin eller N-(mono- eller di-laverealkyl)-N'-4-pyridylguanidin) med 2-X-pyrimidin, 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin og 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin, fikk man hhv.:

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid,
1-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-
hydroklorid

1-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-
hydroklorid, og

1-(4-methyl-6-fenyl-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydro-
pyridin-hydroklorid.

Eksempel 211-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og analoge produkter

18,46 g (0,15 mol) acetiminoethylether og 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin i 80 ml absolutt ethanol ble kokt under tilbakesløp i 3 timer under omrøring. Etter henstand over natten ved den omgivende temperatur ble 4-pyridylacetamidin fraskilt og omkrystallisert fra methanol. Dette produkt ble så kondensert med 2-X-pyrimidin, 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin og 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin og derpå hydrolysert som beskrevet i Eksempel 18 for å få de respektive produkter fra Eksempel 1, 2, 3 og 6.

Eksempel 221-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Til 15,92 g (0,15 mol) benzaldehyd og 10,0 g vannfritt calciumklorid i 80 ml dioxan ble tilsatt gradvis i løpet av en halv time ved den omgivende temperatur 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin. Omrøringen ble fortsatt i 2 timer hvorefter blandingen ble filtrert.

Til det således beholdte 4-(benzylidenamino)-pyridin ble tilsatt 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 1 time. Etter avkjøling til den omgivende temperatur ble et like stort volum 5%-ig saltsyre tilsatt og blandingen ble omrørt ved den omgivende temperatur i 2 timer. Etter fjernelse av dioxan og vann ved nedsatt trykk ble det gjenværende faste stoff trituret med ether for å fjerne benzaldehyd. Det urene produkt ble rensert ved to omkrystallisasjoner fra methanol hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 231-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og analoge produkter

En Schiff-base fremstilt på konvensjonelt vis som beskrevet i Eksempel 22 ved å kondensere 4-aminopyridin med et aldehyd eller keton, som tolualdehyd, anisaldehyd, propionaldehyd, butyraldehyd, caproaldehyd for å danne det tilsvarende aldimin, eller et keton som benzofenon, aceton, fenylmethylketon eller andre fenyl-lavere alkylketoner for å danne det tilsvarende ketimin.

Det således fremstilte aldimin eller ketimin ble kondensert ved fremgangsmåten i Eksempel 22 med 2-X-pyrimidin, 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin og 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin og så hydrolysert ved fremgangsmåten omtalt i Eksempel 18 for å få de samme produkter som erholdt i hhv. Eksempel 1, 2, 3 og 6.

Skjønt saltsyre ble anvendt som hydrolyseringsmiddel i de foregående eksempler, kunne en hvilken som helst annen mineralsyre anvendes med samme hell.

2-b-i: Dannelse av 4-imino ved avbyggende omleiring

Eksempel 24

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 18,32 g (0,15 mol) pyridin-4-carboxamid og 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin i 80 ml absolutt alkohol ble oppvarmet i 6 timer under tilbakelöp under utelukkelse av fuktighet. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og under nedsatt trykk inndampet til tørrhet. Residuet, 1-(2-pyrimidinyl)-4-carboxamido-pyridiniumklorid ble pulverisert og anvendt i neste trinn. Under avkjøling ble 105 g kaliumhydroxyd opplöst i 1,5 l vann og 27,0 g brom ble opplöst i den alkaliske opplösning. Til det pulveriserte residuum ble under omröring den alkaliske hydrobromitopplösning tilsatt ved 10°C. Blandingen ble oppvarmet forsiktig under omröring til 70°C og holdt ved 70°C inntil den livlige utvikling av gass opphørte. Blandingen ble syret med fortynnet saltsyre og konsentrert under nedsatt trykk til et volum på 100-120 ml. Det faste stoff ble fraskilt ved filtrering, vasket med kald alkohol og ether og tørret. Efter omkrystallisasjon fra methanol fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid som hvite prismer.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet i Eksempel 24 med en ekvivalent mengde 2-X-pyrimidin, 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin og 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte, fikk man hhv. de samme produkter som fremstilt i eksempel 1, 2, 3 og 6.

2-b-ii: Dannelse av 4-imino ved reduksjonEksempel 251-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ekvimolekylære mengder 4-nitropyridin og 2-klorpyrimidin ble oppløst i metanol og kokt under tilbakesløp og omrøring i 3 timer. Blandingen ble så konsentrert i vakuum ved 40°C for å fjerne oppløsningsmidlet og tinn pluss 25%-ig saltsyre ble tilsatt og blandingen oppvarmet under tilbakesløp i 1 time. Etter avkjøling til 90°C ble tinnet frafiltrert, filtratet inndampet til tørrhet i vakuum ved 40°C, residuet ekstrahert med varm aceton og det gjenværende residuum omkrystallisert to ganger fra metanol for å få produktet.

Ved å erstatte 4-nitropyridinet anvendt ovenfor med en ekvivalent mengde 4-nitrosopyridin, 4-hydroxylaminopyridin, 4,4'-azoxypyridin, 4,4'-azopyridin, 4,4'-hydrazopyridin eller 4-hydrazinopyridin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte, fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Likeledes fikk man, ved å omsette et hvilket som helst av de ovennevnte 4-Y²-pyridiner med 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin eller 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte for kondensering og reduksjon enten med tinnet anvendt som reduksjonsmiddel eller med stannoklorid anvendt istedenfor dette, og ved å redusere ved hydrogenering i nærvær av palladium-på-trekull eller Raney-nikkel, eller ved å anvende elektrolytiske metoder, produktene fra hhv. Eksempel 2, 3 og 6.

Når 4-nitropyridin i det foregående eksempel erstattes med 3-methyl-4-nitropyridin, fåes produktet fra Eksempel 7.

2-b-iii: Dannelse av 4-imino ved utskiftningEksempel 261-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ekvimolekylære mengder av gamma-pyron og 2-aminopyrimidin i 6N saltsyre ble kokt under tilbakesløp i 2 timer. Etter avkjøling ble det faste stoff fjernet ved filtrering, oppløst i vann og ved tilsetning av ammoniumhydroxyd fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin med sm.p. 195-198°C.

Ved oppvarmning av denne forbindelse med flytende ammoniakk i en autoklav ved ca. 100°C fulgt av behandling med saltsyre fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte flytende ammoniakk med methylamin i ovenstående eksempel fikk man produktet fra Eksempel 4.

Eksempel 27

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin ble kokt under tilbaketilbake i pyridin med et 20 mol% overskudd av fosforpentasulfid i 2,5 timer. Oppløsningen ble så helt i 1,25 volum varmt vann og satt tilside for avkjøling. Det faste 1-(2-pyrimidinyl)-4-thio-1,4-dihydropyridin som ble dannet, ble frafiltrert og renset ved omkrystallisering fra pyridin. Anvendelsen av dette produkt istedenfor 1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridinet i fremgangsmåten i Eksempel 26 ga det ønskede 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 28

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin ble blandet med fosforoxyklorid og en ekvimolar mengde fosforpentaklorid og blandingen ble oppvarmet til fullstendig oppløsning i et oljebad ved 125°C. Etter avkjøling ble den krystallinske masse omhyggelig ekstrahert med ether. Produktet ble oppløst i absolutt alkohol, behandlet med avfarvende trekuhl og filtrert. Ved fortynning med ether fikk man krystallinsk 1-(2-pyrimidinyl)-4-klorpyridiniumklorid.

Ved å anvende denne forbindelse istedenfor 1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridinet ved fremgangsmåten i Eksempel 26 fikk man det ønskede 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 29

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

1 mol 1-(2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin og 2 mol 2,2-dimethoxypropan ble kokt under tilbaketilbake med en katalytisk mengde benzensulfonsyre i 40 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum ved 40°C og residuet krystallisert fra methanol hvilket ga

1-(2-pyrimidinyl)-4,4-dimethoxy-1,4-dihydropyridin.

Fremgangsmåten er ikke begrenset til fremstillingen av dimethoxyforbindelsen, men innbefatter andre di-lavere alkoxyforbindelser og andre ketalder som ethylendioxy, ethylenthioxy, ethylenedithio og lignende. Dimethoxyforbindelsen og andre ketalder overføres til 1-(2-pyridinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 26 for fortrenkning av 4-oxo-substituenten av 4-imino.

Ved å erstatte 2-aminopyrimidinet anvendt i Eksempel 26 med en ekvivalent mengde 2-amino-4-methylpyrimidin, 2-amino-4,6-dimethylpyrimidin eller 2-amino-4-methyl-6-fenylpyrimidin fikk man først:

1-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin,
1-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin, og
1-(4-methyl-6-fenyl-2-pyrimidinyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin.

Når hver av disse forbindelser anvendes istedenfor 4-oxo-forbindelsen anvendt i Eksempel 26-29, fåes de respektive produkter fra Eksempelene 2, 3 og 6.

2-b-iiii: Dannelse av imino ved fortrenkning

Eksempel 30

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin og 16,68 g (0,15 mol) 4-pyridinthiol i 100 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbaketilbake i 3 timer under omrøring og etter avkjøling ble produktet fraskilt ved filtrering og tørret hvorved man fikk 1-(2-pyrimidinyl)-4-mercaptopyridiniumklorid. Dette salt ble anbragt i en autoklav og flytende ammoniakk ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 100°C i 3 timer. Etter avkjøling og lufting ble ammoniumbisulfidet vasket bort ved triturerings med alkohol. Residuet ble omkrystallisert fra metanol hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 31

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

18,53 g (0,15 mol) 4-methylthiopyridin i 20 ml kloroform ble tilsatt til 20,72 g (0,15 mol) perbenzoesyre i 100 ml kloroform under avkjøling. Etter at persyren hadde reagert ble kloroform-

oppløsningen vasket med natriumcarbonat, tørret og inndampet til et krystallinsk residuum. Residuet ble omkrystallisert fra ethylacetat og hexan hvilket ga 4-methylsulfinylpyridin. Ved å erstatte 4-pyridinthiolen anvendt i Eksempel 30 med en ekvivalent mengde 4-methylsulfinylpyridin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 30, fikk man 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte 4-pyridinthiolen anvendt i Eksempel 30 med en ekvivalent mengde 4-(klorpyridin, 4-brompyridin, 4-methylthiopyridin, 4-methylsulfonylpyridin, 4-hydroxypyridin, 4-ethoxypyridin, 4-fenoxypyridin, 4-benzyloxy-pyridin eller 4-nitropyridin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 30, fikk man det samme sluttprodukt, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte 4-pyridinthiolen med en ekvivalent mengde 3-methyl-4-pyridinthiol fikk man produktet fra Eksempel 7.

Ved likeledes å erstatte 2-klorpyrimidinet anvendt i Eksempel 30 med 2-X-4-methylpyrimidin, 2-X-4,6-dimethylpyrimidin eller 2-X-4-methyl-6-fenylpyrimidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 30, og enten anvende den der anvendte 4-pyridinthiol eller en hvilken som helst annen av de ovenfor angitte 4-Y⁺-pyridiner, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet der, fikk man henholdsvis de samme produkter som erholdt i Eksempel 2, 3 og 6.

Metode 3

Ringslutning av pyrimidinringen, pyridinringen eller begge ringer 3-a: Dannelselse av pyrimidinringen

Eksempel 32

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

14,41 g (0,15 mol) gamma-pyron og 17,87 g (0,15 mol) guanidinacetat ble oppløst i 80 ml ethanol og blandingen kokt under tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og det faste stoff fra-skilt ved filtrering. Det faste stoff ble oppløst i en minimal mengde vann, saltsyre ble tilsatt til pH 3 og blandingen inndampet til tørrhet under nedsatt trykk. Spor av fuktighet ble fjernet ved 110°C i vakuum.

Det erholdte faste hydrokloridsalt av N-amidino-1,4-dihydropyridin-4-on ble fuktet med 10 ml fosforoxyklorid, en ekvivalent mengde fosforpentaklorid ble tilsatt og blandingen oppvarmet i et godt ventilert avtrekk ved 130°C i en time. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med 200 ml is og vann under omrøring for å spalte fosforoxyklorid. Oppløsningen ble ført over en anionbytteharpiks i kloridcyklusen og eluatet ble konsentrert i vakuum under nedsatt trykk. Det tørrede hydrokloridsalt (34,28 g, 0,15 mol) ble tilsatt til 300 ml absolutt ethanol, blandingen ble anbragt i en autoklav, gassformig ammoniakk ble tilsatt for å mette blandingen ved den omgivende temperatur og den ammoniakkalske blanding ble oppvarmet til 100°C under sitt eget trykk i en time for å danne N-amidino-4-imino-1,4-dihydropyridin. Blandingen ble satt tilside for å avkjøles til 50°C, luftet og kokt under tilbakeløp for å drive av ammoniakk. Etter avkjøling til den omgivende temperatur ble 40,94 g (0,15 mol) 1,1,3-triethoxy-3-methoxy-propan og 20 ml 5%-ig ethanolisk hydrogenklorid tilsatt og denne blanding ble kokt under tilbakeløp i 2 timer under omrøring, og konsentrert til ca. 100 ml totalvolum. Etter avkjøling til den omgivende temperatur ble produktet frafiltrert og det tørrede bunnfall ble omkrystallisert to ganger fra methanol for å få 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte flytende ammoniakk anvendt ovenfor med methylamin fikk man produktet fra Eksempel 4.

Ved å erstatte 1,1,3-triethoxy-3-methoxypropanet anvendt i det foregående eksempel med en ekvivalent mengde malondialdehyd, malondialdehydtetramethylacetal, malondialdehydtetraethylacetal, malondialdehydbisethylendioxyacetal, malondialdehydbisethylenthioxyacetal, malondialdehydbisethylendithioacetal og lignende, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor for omsetningen av 1,1,3-triethoxy-3-methoxypropan med N-amidino-4-imino-1,4-dihydropyridin fikk man det samme sluttprodukt, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved likeledes å erstatte 1,1,3-triethoxy-3-methoxypropanet med en ekvivalent mengde 1-methylpropan-1,3-dion, 1,3-dimethylpropan-1,3-dion og 1-methyl-3-fenylpropan-1,3-dion, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 32, fikk man henholdsvis produktene fra Eksempel 2, 3 og 6.

3-b: Dannelse av dihydropyridinringenEksempel 331-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

17,12 g (0,15 mol) 3-ketoglutaraldehyd ble kokt under tilbake-löp med 200 ml 2%-ig ethanolisk hydrogenklorid i 10 minutter, til-latt å avkjöle til den omgivende temperatur og hensatt i mørke ved 25°C i tre dager. Blandingen ble rystet med sölvoxyd inntil nöytral, törret over magnesiumsulfat og destillert i vakuum.

26,24 g (0,15 mol) av det således erholdte 3-ketoglutaralde-hyd-tetraethylacetal ble kokt under tilbakelöp med 2,5 g (0,075 mol) hydrazin (95+%) i 80 ml absolutt ethanol i 0,5 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum under nedsatt trykk og residuet opplöst i dimethoxyethan og opplösningen törret over magnesiumsulfat. Efter filtrering ble blandingen konsentrert og 3,3'-azino-bis-(glutaralde-hyd-tetraethyl-bis-acetal) ble destillert.

Til 14,12 g (0,15 mol) 2-aminopyrimidin i 100 ml iseddik ble tilsatt dråpevis under omröring ved den omgivende temperatur 19,53 g (0,075 mol) av ovenstående azin. Blandingen ble kokt under tilbakelöp i 4 timer. Blandingen ble så konsentrert i vakuum for å fjerne eddiksyre. 0,5 g platinaoxyd og 500 ml absolutt ethanol ble tilsatt og blandingen ble hydrogenert ved 3,16 kg/cm² og omgivende temperatur i 3 timer.

Blandingen ble filtrert og inndampet til ca. 100 ml. Konsen-tratet ble fortynnet med 100 ml 2N saltsyre og konsentrert igjen for å fjerne det meste av alkoholen. Efter avkjöling ble blandingen ekstrahert med ether og den vandige fase inndampet til törrhet. Residuet ble krystallisert to ganger fra methanol for å få 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid i form av hvite prismer.

Ved å erstatte 2-aminopyrimidinet anvendt i Eksempel 33 med en ekvivalent mengde 2-amino-4-methylpyrimidin, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrimidin og 2-amino-4-methyl-6-fenylpyrimidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i det foregående eks-empel, fikk man henholdsvis produktene fra Eksempel 2, 3 og 6.

3-c: Samtidig dannelse av både pyrimidinyl- og dihydropyridin-gruppene

Eksempel 34

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Til 19,05 g (0,15 mol) β -klorpropionylklorid i en autoklav ble tilsatt 14,41 g (0,15 mol) gamma-pyron og 17,87 g (0,15 mol) guanidinacetat. Blandingen ble avkjølt og ammoniakk tilsatt inntil økningen i vekt var 9-10 g. Blandingen ble oppvarmet ved 190°C i en autoklav i 2 timer, avkjølt, luftet og oppvarmet til 90°C for å fjerne overskudd av ammoniakk.

Blandingen ble oppløst i en minimal mengde vann og kromatografert over silicagel. Produktet ble eluert fra kolonnen i 2 til 4 volum fortrenghninger med butanol, eddiksyre og vann i forholdet 3:1:1. Etter omkrystallisasjon fra methanol fikk man produktet, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin.

Ved å erstatte β -klorpropionylkloridet og guanidinacetatet anvendt i Eksempel 34 med ekvivalente mengder av β -klorpropionamid og urea og ved å følge fremgangsmåten i Eksempel 34 unntatt at reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 200°C, fikk man det samme sluttprodukt.

Fremgangsmåte 4

Aromatisering ved oksydasjon eller disproporsjonering

4-a: Aromatisering ved oksydasjon

Eksempel 35

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

15,02 g (0,15 mol) 2-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin ble kokt under tilbakeløp med 50,0 g fosforoksyklorid i 12 timer. Blandingen ble konsentrert under nedsatt trykk, helt på is, nøytralisert med 2N natriumhydroxyd under avkjøling og ekstrahert med ether. Etherekstraktet ble tørret over natriumsulfat, inndampet og residuet destillert i vakuum hvilket ga 2-klor-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin.

En blanding av 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin og 31,90 g (0,15 mol) 2-klor-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin i 80 ml absolutt alkohol ble oppvarmet under tilbakeløp og omrøring i 1 time. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur og det hvite produkt, 1-[2-(1,4,5,6-tetrahydro)-pyrimidinyl]-4-imino-1,4-dihydropyridin-

hydroklorid, ble fraskilt ved filtering.

31,90 g (0,15 mol) 1-[2-(1,4,5,6-tetrahydro)-pyrimidinyl]-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid ble pulverisert, intimt blandet med to ganger sin vekt av pulverisert svovel og oppvarmet ved 175-185°C i 4 timer. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur, uforandret svovel ble ekstrahert med carbondisulfid og residuet ble oppløst i methanol og behandlet med trekull. Etter at filtratet var konsentrert til begynnende krystallisasjon under tilbakesløp, fikk blandingen lov til å avkjøles spontant til den omgivende temperatur. Produktet, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, ble fraskilt ved filtrering og omkrystallisert fra methanol. Ved å erstatte 4-aminopyridinet anvendt i dette eksempel med en ekvivalent mengde 4-methylaminopyridin og 3-methyl-4-aminopyridin og ved å følge fremgangsmåten beskrevet ovenfor, fikk man produktene fra henholdsvis Eksempel 4 og 7.

Eksempel 36

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ved å erstatte 4-aminopyridinet anvendt i Eksempel 22 med en ekvimolekylær mengde 4-aminopiperidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 22, fikk man først 4-(benzylidenamino)-piperidin og derpå 1-(2-pyrimidinyl)-4-aminopiperidin-hydroklorid. Denne forbindelse ble så oppvarmet med jod (4 mol/mol) i methanol under tilbakesløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt, filtrert og vasket med kald ethanol. Det faste materiale ble så oppløst i vann og helt over en ionebytteharpiks i kloridcyklusen for å homogenisere anionet. Etter konsentrering av det vandige eluat ble residuet omkrystallisert fra methanol hvorved man fikk 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å kondensere benzylidenaminopiperidinet med 4-methyl-2-klorpyrimidin, med 4,6-dimethyl-2-klorpyrimidin og med 4-methyl-6-fenyl-2-klorpyrimidin ved fremgangsmåten i Eksempel 22, og derpå følge fremgangsmåten i Eksempel 36 fikk man de samme produkter som i henholdsvis Eksempel 2, 3 og 6.

Eksempel 371-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

4-aminopyridin ble hydrogenert over palladium ved $2,8 \text{ kg/cm}^2$ inntil der var opptatt 2 mol hydrogen per mol utgangsmateriale. Den dannede forbindelse ble kondensert med 2-klorpyrimidin som beskrevet i eksempel 1, og produktet renses ved kromatografering over silica-gel. Inndampning av eluatet ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-tetrahydropyridin-hydroklorid. Dette produkt ble så blandet med metanol og palladiumsort og kokt under tilbakebøp i 2 timer hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid og 1-(2-pyrimidinyl)-4-iminopiperidin som ble fjernet ved fraksjonert krystallisasjon i metanol.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet anvendt ovenfor med 4-methyl-2-X-pyrimidin, 4,6-dimethyl-2-X-pyrimidin og 4-methyl-4-fenyl-2-X-pyrimidin og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som i det foregående eksempel fikk man produktene av henholdsvis Eksempel 2, 3 og 6.

Likeledes fikk man ved å erstatte 4-aminopyridinet i foregående fremgangsmåte med 4-methylaminopyridin, produktet fra Eksempel 4.

Fremgangsmåte 5Fjernelse av uvedkommende grupper bundet til pyrimidinyl- og/eller dihydropyridin-gruppen5-a: Fjernelse av en eller flere carboxylgrupperEksempel 381-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 14,27 g (0,15 mol) 2-aminopyrimidin og 44,59 g (0,15 mol) diethyl-chelidonat-semicarbazon i 80 ml absolutt ethanol ble kokt under tilbakebøp i 1 time. Blandingen ble avkjølt til 25°C , 1 g platinaoxyd ble tilsatt og den nye blanding hydrogenert i 5 timer ved 80°C . Katalysatoren ble filtrert fra den varme blanding,

vasket med 95%-ig ethanol og filtratet fortynnet med 500 ml 5%-ig saltsyre.

Blandingen ble oppvarmet under tilbakelöp i 4 timer, inndampet til ca. 100 ml for å fjerne ethanol og inndampet videre til tørrhet i vakuum hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-2,6-dicarboxy-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid. Dette residuum ble triturerert med ethanol for å ekstrahere urea, tørret og oppvarmet ved 180°C i p-methoxybenzen i 1 time for decarboxylering. Residuet ble avkjølt til den omgivende temperatur og krystallisert to ganger fra methanol hvilket ga produktet, 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Eksempel 39

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

2-hydroxy-5-pyrimidin-carboxylsyre ble omsatt med fosforoxyklorid og fosforpentaklorid i dimethoxyethan ved oppvarmning ved 130°C i ca. 1 time. Efter mild hydrolyse fikk man 2-klor-5-pyrimidin-carboxylsyren. Denne syre ble kondensert med 4-aminopyridin ved i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 1, hvilket ga 1-(5-carboxy-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid. Dette salt ble fraskilt og tørret og derpå omsatt med thionylklorid for å få det tilsvarende syreklorid. Syrekloridet ble så omsatt med t-butylhydroperoxyd for å danne t-butylperestersaltet som så ble pyrolysert ved 180-200°C hvorved man fikk 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

5-b: Fjernelse av uvedkommende grupper ved reduksjon

Eksempel 40

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

En blanding av 14,12 g (0,15 mol) 4-aminopyridin, 22,35 g (0,15 mol) 2,5-diklorpyrimidin og 80 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakelöp og omröring i 1 time hvorved der ble dannet 1-(5-klor-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur, 6,1 g magnesiumoxyd og 2,0 g 5%-ig palladium-på-bariumsulfat ble tilsatt og blandingen ble hydrogenert under rysting ved 3,16 kg/cm² hydrogentrykk.

Det faste stoff innbefattende katalysatoren ble fraskilt ved filtrering og vasket. Residuet ble opplöst i methanol, filtrert for å fjerne katalysator, og opplösningen inndampet under tilbakelöp til krystallisasjon. Efter omkrystallisasjon fikk man rensset

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ovenstående fremgangsmåte kan anvendes for å fjerne brom- og jod-substituenten såvel som et eller flere halogenatomer i andre stillinger på pyrimidin- og/eller pyridinringene, og gir det samme sluttprodukt.

Likeledes fåes, ved å erstatte 4-aminopyridinet anvendt i ovenstående eksempel med en ekvivalent mengde 4-methylaminopyridin, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som der, det samme produkt som fremstilt i Eksempel 4.

Eksempel 41

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrohalogenid

25,38 g (0,15 mol) 3-mercaptoisonicotinylhydrazid ble oppløst i 1N saltsyre og til dette ble tilsatt dråpevis under omrøring en like stor vektmengde natriumnitrit i 25 ml vann. Blandingen ble gjort alkalisk med natriumcarbonat og avkjølt. Bis-azidet av disulfidet ble utfelt og ble fraskilt ved filtrering, vasket og tørret i luft. Det tørrede bis-azid ble kokt under tilbakesløp med 10 ml/g ethanol inntil utviklingen av nitrogen opphørte. Etter avkjøling krystalliserte bis-urethanet, 3,3'-dithiobis-(carbethoxyaminopyridin). Det faste stoff ble fraskilt ved filtrering, vasket og tørret.

En blanding av 17,18 g (0,15 mol) 2-klorpyrimidin, 29,59 g (0,075 mol) 3,3'-dithiobis-(carbethoxyaminopyridin) i 100 ml absolutt ethanol ble kokt under tilbakesløp i 6 timer under omrøring. Blandingen ble inndampet til tørrhet under nedsatt trykk, tatt opp i vann og ekstrahert med ether. Vanneksraktet ble filtrert, syret til pH 2 med saltsyre og oppvarmet under tilbakesløp inntil utviklingen av karbondioxyd opphørte. 5,0 g zinkstøv ble tilsatt og oppvarmingen under tilbakesløp fortsatte i 2 timer. Blandingen ble filtrert for å fjerne zink og zinkforbindelse og filtratet inneholdende 1-(2-pyrimidinyl)-3-mercapto-4-imino-1,4-dihydropyridin ble konsentrert til halvt volum.

Til konsentratet ble tilsatt 200 g Raney-nikkel i 200 ml ethanol. Under omrøring og under utelukkelse av luft ble blandingen oppvarmet under tilbakesløp i 1,5 timer. Blandingen ble avkjølt til den omgivende temperatur, filtrert, nikkelkatalysatoren ble vasket med vann og de forenede filtrater og vaskevasker inndampet til tørrhet i vakuum. Etter to omkrystallisasjoner fra methanol fikk man

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet anvendt i dette eksempel med en ekvivalent mengde 4-methyl-2-klorpyrimidin, 4,6-dimethyl-2-klorpyrimidin og 4-methyl-6-fenyl-2-klorpyrimidin, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, fikk man produktene av henholdsvis Eksempel 2, 3 og 6.

Eksempel 42

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

2-hydroxy-4-methylthiopyrimidin ble omsatt med fosforoksyklorid og fosforpentaklorid i nærvær av ethanol og oppvarmet ved en temperatur på 130°C i 1 time for å få 2-klor-4-methylthiopyrimidin. Denne forbindelse ble så kondensert med 4-aminopyridin ved i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 1 for å få 1-(4-methylthio-2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid. Avsvovling av denne forbindelse med et stort overskudd av Raney-nikkel ved i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 41, ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid.

Flere alkylthiogruupper bundet til en eller begge av de heterocycliske grupper, kan fjernes ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 42 hvorved man får det samme sluttprodukt.

Likeledes fåes, ved å erstatte 4-aminopyridinet anvendt ovenfor med 4-methylaminopyridin og 3-methyl-4-aminopyridin, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i dette eksempel, produktene av henholdsvis Eksempel 4 og 7.

Fremgangsmåte 6

Ringekspandering for å danne 1,4-dihydropyridingruppen

Eksempel 43

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ekvimolekylære mengder av pyrol, 2-klorpyrimidin og natriummethoxyd i methanol ble kondensert for å få 1-(2-pyrimidinyl)-pyrol. Denne forbindelse ble så oppløst i kloroform og ført gjennom et varmt rør ved 550°C for å danne 1-(2-pyrimidinyl)-3-klorpyridiniumklorid. Denne forbindelse ble så tilsatt til flytende ammoniakk, og 1,1 mol/mol kaliumamid i flytende ammoniakk ble så tilsatt under avkjøling. Denne blanding ble så oppvarmet i en autoklav ved 80°C i 1 time, avkjølt, luftet og oppløsningsmidlet ble så fjernet ved

fordampning. Kaliumkloridet ble fjernet fra residuet ved ekstraksjon med varm methanol og 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrokloridet ble fraskilt ved fraksjonert krystallisasjon fra 1-(2-pyrimidinyl)-3-aminopyridiniumklorid, som er mere oppløselig og går i morlutene.

Ved å erstatte 2-klorpyrimidinet anvendt i det foregående eksempel med en ekvimolekylær mengde 2-klor-4-methylpyrimidin, 2-klor-4,6-dimethylpyrimidin og 2-klor-4-methyl-6-fenylpyrimidin, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i det foregående eksempel, fikk man produktene av henholdsvis Eksempel 2, 3 og 6.

Fremgangsmåte 7

Utbytning av kvartære grupper

Eksempel 44

1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid

Ekvimolekylære mengder av 2,4-dinitroklorbenzen og 4-aminopyridin ble kondensert ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet i Eksempel 1, hvilket ga 1-(2,4-dinitrobenzen)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid. En blanding av 34,90 g (0,15 mol) av denne forbindelse og 14,27 g (0,15 mol) 2-aminopyrimidin og 500 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakeløp og omrøring i 24 timer. En prøve av væsken viste ved fortykning med vann ingen reaksjon av uomsatt dinitrosalt ved tilsetning av alkali. Blandingen ble destillert til ca. halvt volum, avkjølt og et stort volum vann ble tilsatt for å felle dinitroanilin. Blandingen ble ekstrahert med kloroform og vannfasen behandlet med trekull, oppvarmet og filtrert. Vannfasen ble inndampet til tørrhet i vakuum og residuet krystallisert to ganger fra methanol hvilket ga 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin. Gjenstående utgangsmateriale er mere oppløselig i methanol og går i morlutene for resirkulering.

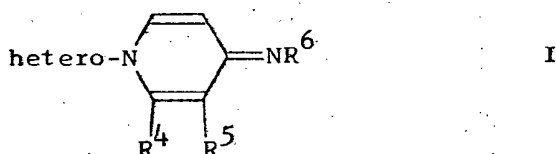
Ved å erstatte 2-aminopyridinet anvendt i det foregående eksempel med en ekvimolekylær mengde 2-amino-4-methylpyrimidin, 2-amino-4,6-dimethylpyrimidin og 2-amino-4-methyl-6-fenylpyrimidin, og ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som beskrevet der, fåes forbindelsene av henholdsvis Eksempel 2, 3 og 6.

Likeledes fåes ved å erstatte 4-aminopyridinet i ovenstående eksempel med 4-methylaminopyridin og 3-methyl-4-aminopyridin, og

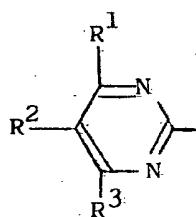
ved å følge i det vesentlige samme fremgangsmåte som der, de samme produkter som fremstilt i henholdsvis Eksempel 4 og 7.

P a t e n t k r a v

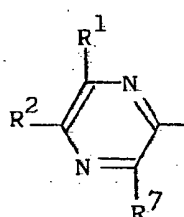
1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel:



hvor hetero er en gruppe av formel II eller III:



II

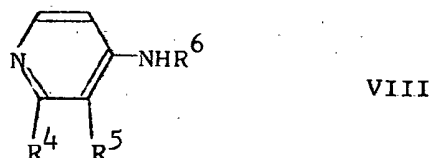


III

hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og R^7 , som er like eller forskjellige, er hydrogen eller laverealkyl, R^3 er hydrogen, laverealkyl eller fenyl, og R^6 er hydrogen eller laverealkyl, og syreaddisjonssalter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

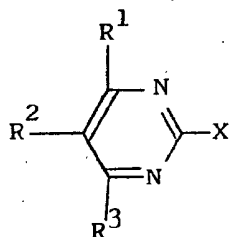
- a) et 4-aminopyridin eller en forbindelse av formelen:



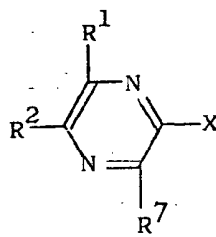
hvor R^4 , R^5 og R^6 er som ovenfor angitt, kondenseres under oppvarmning med en forbindelse av formel VI eller VII:

124484

40



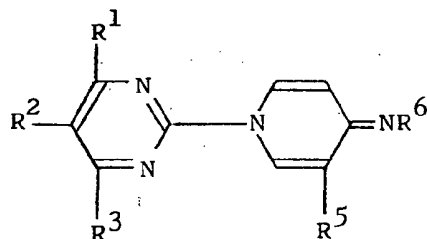
VI



VII

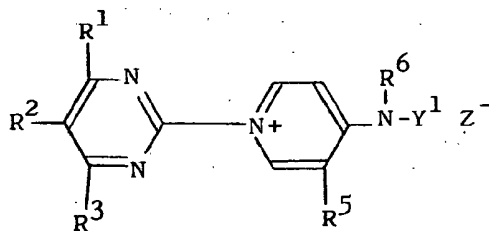
hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^7 er som ovenfor angitt, og X er halogen, sulfonyl, laverealkylthio, laverealkylsulfinyl, laverealkylsulfonyl, laverealkoxy, fenoxo, benzyloxy, tri-laverealkylammoniumsalt eller nitro, eller

b) en forbindelse av formelen:



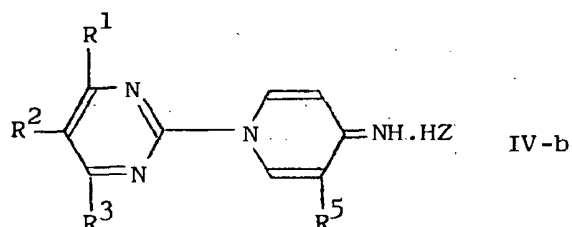
IV-a

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 og R^6 er som ovenfor angitt, fremstilles ved at en forbindelse av formelen:

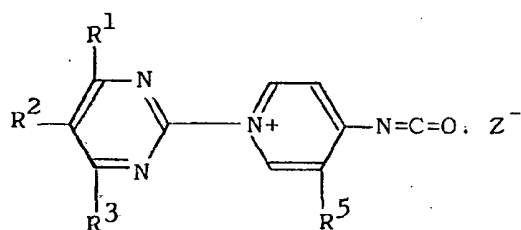


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 og R^6 er som ovenfor angitt, Z er anionet av den saltdannende syre, og Y^1 er en gruppe som er spaltbar ved hydrolyse, hydrolyseres, eller

c) en forbindelse av formelen:

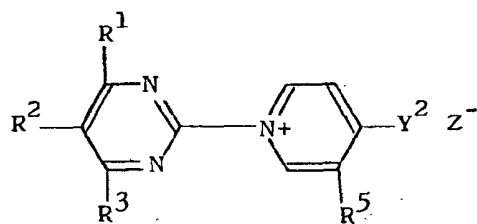


hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^5 er som ovenfor angitt, og HZ er en salt-dannende syre, fremstilles ved at en forbindelse av formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^5 er som ovenfor angitt, og Z er anionet av en saltdannende syre, hydrolyseres, eller

d) en forbindelse av formel IV-b fremstilles ved at en forbindelse av formelen:

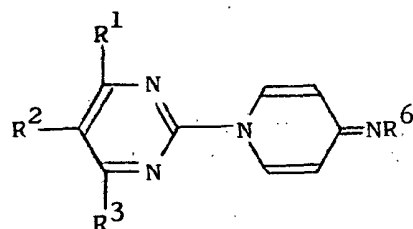


hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^5 er som ovenfor angitt, Z er anionet av en saltdannende syre, og Y^2 er en gruppe som er overførbart til en iminogruppe ved reduksjon, reduseres, eller

e) en forbindelse av formelen:

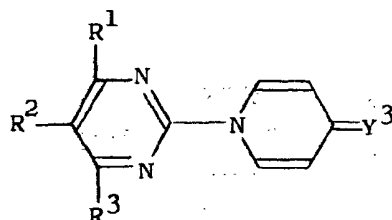
124484

42



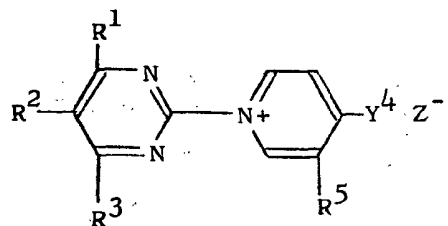
IV-c

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^6 er som ovenfor angitt, fremstilles ved at en reaksjonsblanding av flytende ammoniakk eller et laverealkylamin og en forbindelse av formelen:



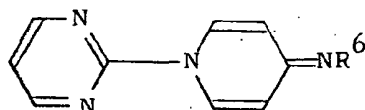
hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor angitt, og Y^3 er en utbyttbar gruppe som er oxo, thio, dilaverealkoxy, laverealkylendioxy, laverealkylentrioxy eller laverealkylendithio, oppvarmes, eller

f) en forbindelse av formelen IV-b fremstilles ved at en reaksjonsblanding inneholdende ammoniakk og en forbindelse av formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^5 er som ovenfor angitt, Z er anionet av en saltdannende syre, og Y^4 er klor, brom, hydroxy, alkoxy, sulfhydryl, laverealkylthio, laverealkylsufonyl, laverealkylsulfinyl, fenoxo, fenyl-laverealkoxy eller nitro, oppvarmes, eller

g) en forbindelse av formelen:



hvor R^6 er som ovenfor angitt, fremstilles ved at en reaksjonsblanding inneholdende N-amidino-4-($R^6N=$)-1,4-dihydropyridin og malondialdehyd eller dets acetal eller hemiacetal, oppvarmes, eller

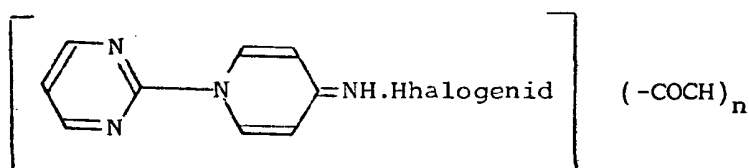
h) en forbindelse av formelen IV-b fremstilles ved at en reaksjonsblanding inneholdende 2-amino-4- R^1 -5- R^2 -6- R^3 -pyrimidin og et 3-iminoglutaraldehyd-tetra-laverealkyl-bis-acetal eller 3,3'-azino-bis-(glutaraldehyd-tetra-laverealkyl-bis-acetal) oppvarmes, og når sistnevnte reaktant anvendes, overføres det erholdte bis-[1-(4- R^1 -5- R^2 -6- R^3 -2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin] ved reduksjon til et salt av 1-(4- R^1 -5- R^2 -6- R^3 -2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin, eller

i) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid fremstilles ved å omsette en reaksjonsblanding inneholdende β -klorpropionylklorid, guanidin, gammapyron og ammoniakk, eller

j) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin, fremstilles ved at et helt eller delvis hydrogenert derivat av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin oxyderes ved oppvarmning av forbindelsen med et av oxydasjonsmidlene svovel, kromtrioxyd, jod, alkalisk permanganat, surt permanganat, peroxyd, oxygen eller palladium inntil tilstrekkelig hydrogen er avspaltet, eller

k) et 1-(4- R^1 -5- R^2 -6- R^3 -2-pyrimidinyl)-4-($R^6N=$)-1,4-dihydropyridin hvor pyridingruppen er delvis hydrogenert, disproporsjoneres ved oppvarmning i nærvær av en katalysator, eller

l) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrohalogenid fremstilles ved at en forbindelse av formelen:

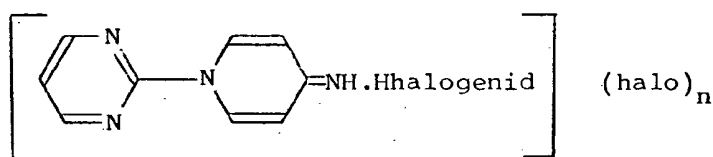


124484

44

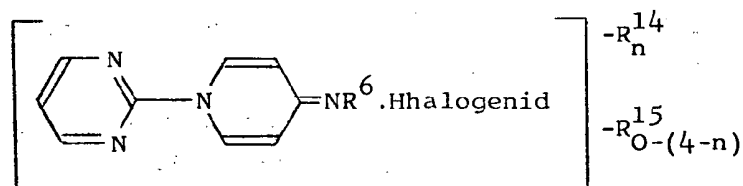
hvor n er et tall fra 1 til 4, pyrolyseres ved å oppvarme forbindelsen til en temperatur mellom 150 og 225°C, eller

m) 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydrohalogenid fremstilles ved at en forbindelse av formelen:



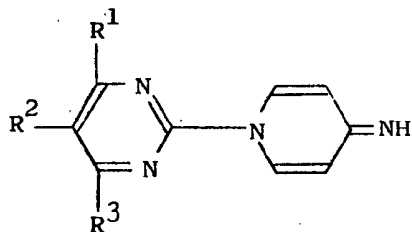
hvor n er 1 - 4, hydrogeneres i nærvær av en edelmetallkatalysator i et laverealkanol-oppløsningsmiddel mens reaksjonsblandingen holdes ved nøytral eller svakt alkalisk pH, eller

n) 1-(2-pyrimidinyl)-4-(R⁶N=)-1,4-dihydropyridin-hydrohalogenid fremstilles ved at en forbindelse av formelen:

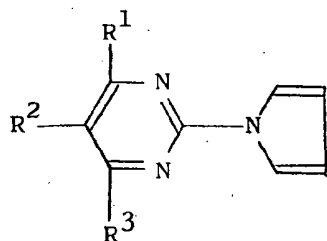


hvor R⁶ er som ovenfor angitt, R¹⁴ og R¹⁵ er thiol eller laverealkylthio, og n er 1 - 4, avsvovles i nærvær av Raney-nikkel, eller

o) en forbindelse av formelen:



hvor R¹, R² og R³ er som ovenfor angitt, fremstilles ved at en forbindelse av formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor angitt, oppvarmes i kloroform ved 500 - 600°C, og derefter omsettes med ammoniakk under trykk og oppvarmning, eller

p) en forbindelse av formelen IV-a fremstilles ved at en blanding inneholdende 1-[(NO₂)_n-fenyl]-3- R^5 -4-(R^6 N=)-1,4-dihydropyridinhydrohalogenid, 2-amino-4- R^1 -5- R^2 -6- R^3 -pyrimidin og et polart organisk oppløsningsmiddel oppvarmes,

og at en erholdt forbindelse, om ønskes, overføres til den frie base og/eller til et syreaddisjonssalt på i og for seg kjent vis.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (a) ved fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid,

karakterisert ved at der anvendes en forbindelse av formel VIII hvor R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen, og en forbindelse av formel VI hvor R^1 , R^2 og R^3 er hydrogen.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (b) - (h), (k), (o) eller (p), ved fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, karakterisert ved at der anvendes et utgangsmateriale hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (a) ved fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-3-methyl-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid,

karakterisert ved at der anvendes en forbindelse av formel VIII hvor R^4 og R^6 er hydrogen, og R^5 er methyl, og en forbindelse av formel VI hvor R^1 , R^2 og R^3 er hydrogen.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (b) - (d), (f), (h) og (p) ved fremstilling av 1-(2-pyrimidinyl)-3-methyl-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, karakterisert ved at der anvendes et utgangsmateriale hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^6 er hydrogen, og R^5 er methyl.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 (a) ved fremstilling av 1-(2-pyrazinyl)-4-imino-1,4-dihydropyridin-hydroklorid, karakterisert ved at der anvendes et utgangsmateriale av formel VIII hvor R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen, og et utgangsmateriale av formel VII hvor R^1 , R^2 og R^7 er hydrogen.

Anførte publikasjoner: -