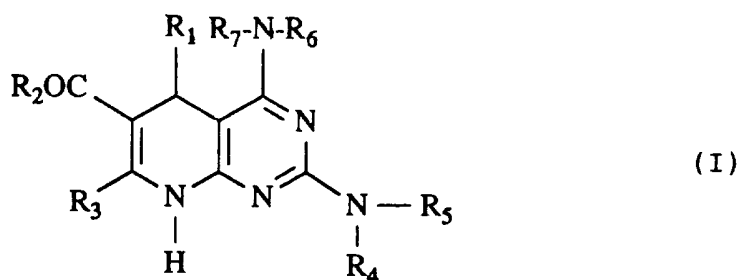




Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,4-diamino-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]-pyrimidiini-6-karboksyylihappoesterijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten 2,4-diamino-5,8-dihydropyrido-[2,3-d]-pyrimidiini-6-karboksyylihappoesterijohdannaisten valmistusta,

10



15

jossa R<sup>1</sup> tarkoittaa fenyyliä tai pyridyyliä, jolloin fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä metyyli, metoksi, fluori, kloori, nitro, trifluorimetyyli ja syano, R<sup>2</sup> on C<sub>1-10</sub>-alkoksi, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla tai asetoksietyylillä, R<sup>3</sup> on metyyli ja R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat kulloinkin samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> samoin kuin R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> voivat muodostaa kulloisenkin typpiätoimin kanssa morfoliinirenkaan.

25

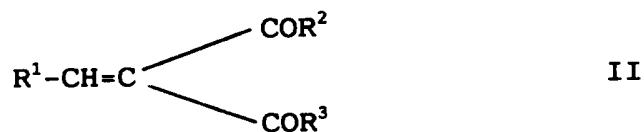
On jo ennestään ollut tunnettua, että 1,2,3,7-tetrahydro-8-(2-imidatsolin-2-yyli)imidatso[1,2-a]-pyridiinin johdannaisia saadaan saattamalla ekvimolaariset määrät aldehydiä ja β-dikarbonyyliyhdistettä reagoimaan 2,2'-metyleenidi-imidatsoliinin hydrokloridin kanssa (H. Meyer, Liebigs Ann., Chem. 1981, 1523).

30

Huomattiin, että keksinnön mukaisia pyridopyrimidiinejä, joilla on yleinen kaava I, saadaan siten, että

35

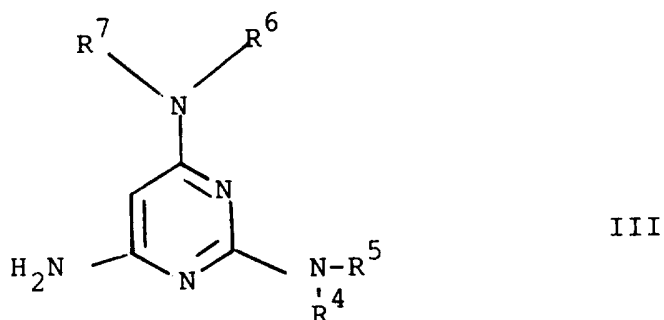
A) ylideeni-β-dikarbonyyliyhdisteitä, joilla on yleinen kaava II



5

jossa  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan 6-aminopyrimidiinien kanssa, joilla on yleinen kaava III

10

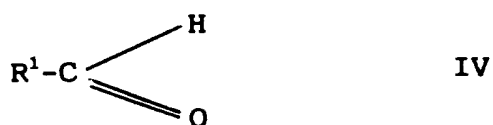


15

jossa  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  ja  $\text{R}^7$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, mahdollisesti orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

20

B) aldehydejä, joilla on yleinen kaava IV,



25

jossa  $\text{R}^1$  tarkoittaa samaa kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan  $\beta$ -dikarboonyyliyhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava V

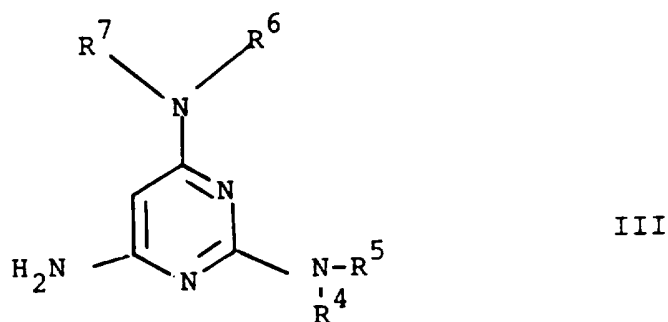
30



35

jossa  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, ja 6-aminopyrimidiinien kanssa, joilla on yleinen kaava III,

5



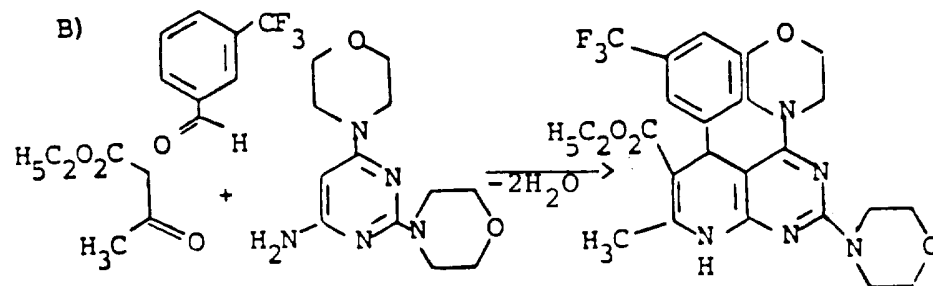
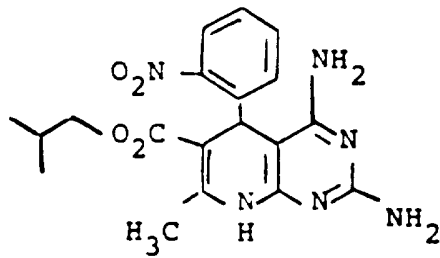
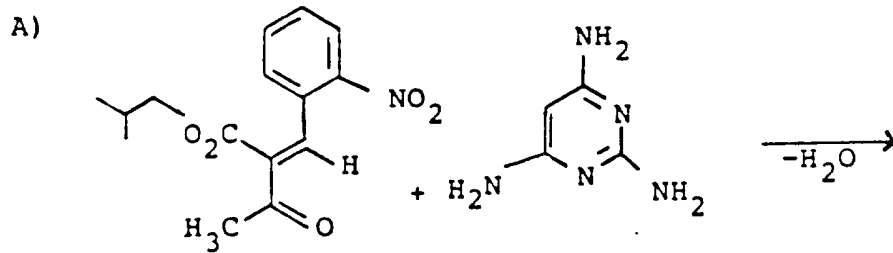
10 jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, mahdollisesti orgaanisten liuottimien läsnä ollessa.

15 Keksinnön mukaiset pyridopyrimidiinit, joilla on yleinen kaava I, ovat uusia ja niillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niiden vedenkiertoon vaikuttavan, munuaisten verisuonia laajentavan ja diureettisen vaikutuksen johdosta niitä voidaan käyttää verenpainetta alentavina aineina, verisuonia laajentavina ja virtsaneritystä edistävinä aineina verenkierron ja elektrolyytitalouden erilaisten häiriöiden yhteydessä ja niiden on  
20 siten katsottava rikastuttavan farmasiaa.

Emäksisten funktioiden johdosta voidaan keksinnön mukaiset yhdisteet saada suoloina valmistusmenetelmästä riippuen. Sekä vapaat emäkset että myös pyridopyrimidiinien suolat, joilla on yleinen kaava I, ovat esillä olevan keksinnön kohteena.  
25

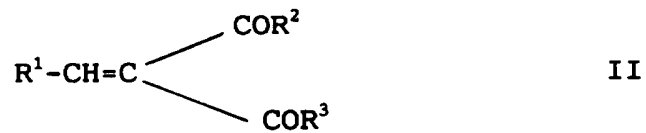
Aina käytettyjen lähtöaineiden mukaan voidaan keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesiä esittää seuraavien kaavamallien avulla, jolloin esimerkeiksi valittakoon  
30 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-nitrofenyyli)-5,8-dihydropyrido-[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoisobutyyliesterin samoin kuin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-trifluorimetyylifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3]-pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesterin valmistus.

35

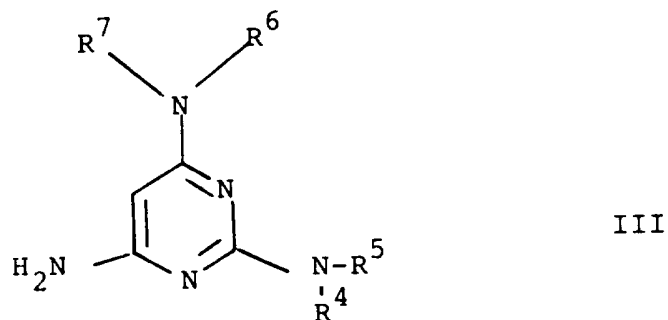


**Menetelmävaihtoehto A**

Menetelmän A mukaan saatetaan ylideeni- $\beta$ -dikarbo-  
 20 nyyliyhdiste, jolla on yleinen kaava II



reagoimaan 6-aminopyrimidiinin kanssa, jolla on yleinen  
 kaava III



## Kaavoissa I ja II

R<sup>1</sup> tarkoittaa edullisesti fenyyliähdettä, jolloin fenyyliähteessä voi olla 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia, jolloin substituentteina esitettäköön al-

5 koksi, halogeeni, kuten fluori tai kloori, trifluorime-

tyyli, nitro ja syano.

R<sup>2</sup> tarkoittaa edullisesti tähdettä OR<sup>8</sup>, jolloin R<sup>8</sup> tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa

10 on enintään 12 hiiliatomia.

R<sup>3</sup> tarkoittaa metyyliä.

Lähtöaineina käytetyt kaavan II mukaiset ylideeni-

dikarbonyyliyhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnettuja ja

niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetel-

15 mien mukaan (katso esim. G. Jones'in artikkelia "The

Knoevenagel Condensation" julkaisussa Org. Reactions,

Vol. XV, sivulta 204 eteenpäin (1967)).

Esimerkkeinä mainittakoon: bentsylideeniasetyy-

liasetoni,  $\beta,\beta$ -dibentsoylylistyreeni, 2'-nitro-bentsyli-

20 deeniasetyyliasetoni, 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahap-

poanilidi, 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappoamidi, 3'-

nitrobentsyylideeniasetetikkahappodimetyyliamidi, 2'-nit-

robentsylideeniasetetikkahappometyyliesteri, 3'-nitro-

bentsylideeniasetetikkahappodesyyliesteri, 2'-trifluorime-

25 tyylibentsylideeniasetetikkahappoisopropyliesteri, 2'-

syano-bentsylideeniasetetikkahapposyklopentyliesteri, 2'-

kloorisylideeniasetetikkahappo-(2-metoksietyyli)-esteri,

2-metoksibentsylideeniasetetikkahappo-(2-syanoetyyli)-esteri,

2'-metyylibentsylideeniasetetikkahappobentsyyliesteri,

30 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(pyridyyli-2-metyy-

li)-esteri, 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-[2-(N-

bentsyyli-N-metyyliamino)-etyyli]-esteri, 3'-nitrobent-

sylideeniasetetikkahappo-(2-nitro-oksietyyli)-esteri,

$\alpha$ -asetyyli- $\beta$ -(pyridyyli-3-)akryylihappopropyliesteri,

35  $\alpha$ -asetyyli- $\beta$ -(pyridyyli-2)akryylihappoisobutyliesteri,

$\alpha$ -asetyyli-8-(kinolinyyli-4)-akryylihapo-(2-fenoksietyyli)-esteri,  $\alpha$ -asetyyli-8-(2,1,3-bentsoksadiatsolyyli-4)-akryylihappometyyliesteri,  $\alpha$ -propionyyli-8-(2,1,3-bentsiadiatsolyyli-4)-akryylihappoisopropyliesteri.

5 Kaavoissa I ja III tarkoittavat

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$ , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, edullisesti vetyä tai tähteet  $R^4$  ja  $R^5$  samoin kuin  $R^6$  ja  $R^7$  voivat muodostaa kulloisenkin typpiatomin kanssa morfoliinirenkaan.

10 Lähtöaineina käytetyt yleisen kaavan III mukaiset 6-aminopyrimidiinit ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan (katso esim. Chem. Pharm. Bull. 19, 1526 (1971)).

15 Esimerkkeinä mainittakoon:

2,4,6-triaminopyrimidiini, 6-amino-2,4-bis(dietyyliamino)pyrimidiini, 6-amino-2,4-bis(dibutyyliamino)-pyrimidiini, 6-amino-2,4-bis(di-(2-metoksietyyli)-amino)-pyrimidiini, 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiini, 6-amino-20 2,4-ditiomorfolino-pyrimidiini, 6-amino-2,4-bis-(N-4-fenyli-piperatsinyyli-1)-pyrimidiini, 6-amino-2,4-bis(N-4-bentsyyli-piperatsinyyli-1)-pyrimidiini.

Laimennusaineina tulevat kysymykseen edullisesti orgaaniset liuottimet, kuten esimerkiksi alkoholit, kuten 25 metanoli, etanoli tai isopropanoli, tai eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolimonometyylieetteri tai glykolidimetyylieetteri, tai dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, pyridiini tai heksametyylifosforihappotriamidi tai jääetikka.

30 Reaktiolämpötilat voivat vaihdella laajalla alueella. Yleensä työskennellään välillä 20 - 150 °C, edullisesti välillä 20 - 120 °C, erityisesti kulloisenkin liuottimen kiehumislämpötilassa.

35 Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös kohotetussa paineessa. Yleensä työskennellään nor-

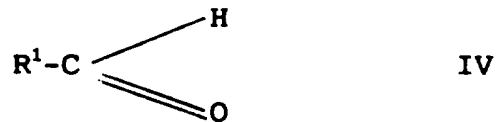
maalipaineessa.

Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa saatetaan 1 mooli ylideniyhdistettä reagoimaan yhden moolin kanssa 6-aminopyrimidiinjohdannaista sopivassa liuottimessa. Keksinnön mukaisten aineiden eristäminen ja puhdistus suoritetaan edullisesti siten, että liuotin tislataan pois tyhjössä ja saatu jäännös kiteytetään uudelleen sopivasta liuottimesta tai sille suoritetaan jokin tavallinen puhdistuskäsittely, kuten esimerkiksi pylväskromatografia sopivia kantaja-aineita käyttäen.

Menetelmävaihtoehto B

Menetelmän B mukaan saatetaan aldehydi, jolla on yleinen kaava IV

15



reagoimaan  $\beta$ -dikarbonyyliyhdisteiden kanssa, jolla on yleinen kaava V

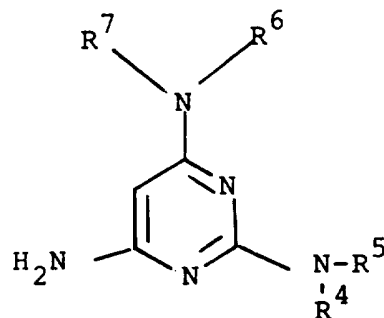
20



25

6-aminopyrimidiinien kanssa, joilla on yleinen kaava III

30



35

Kaavoissa IV, V ja III tarkoittavat tähteet  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  ja  $\text{R}^7$  samaa kuin edellä on esitetty.

Kaavan IV mukaiset, lähtöaineina käytetyt aldehydit ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan (katso esim. Mosettig, Org. Reaction VIII, sivulta 218 eteenpäin (1954)).

Esimerkkeinä mainittakoon:

Bentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-fenyylibentsaldehydi,  $\alpha$ - tai  $\beta$ -naftyylibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-metyylibentsaldehydi, 2- tai 4-n-butyylibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-isopropyylibentsaldehydi, 2- tai 4-syklopropyylibentsaldehydi, 2,3-tetrametyleenibentsaldehydi, 3,4-dioksimetyleenibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-metoksibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-kloori/bromi/fluoribentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-trifluorimetyylibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-trifluorimetoksibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-difluorimetoksibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-nitrobentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-syanobentsaldehydi, 3-atsidobentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-metyyllitiobentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-metyylisulfinyylibentsaldehydi, 2-, 3- tai 4-metyylisulfonylibentsaldehydi, 2,3-, 2,4- tai 2,6-diklooribentsaldehydi, 2-fluori-3-klooribentsaldehydi, 2,3,4,5,6-pentafluoribentsaldehydi, 2,4-dimetyylibentsaldehydi, 2,4- tai 2,6-dinitrobentsaldehydi, 2-kloori-6-nitrobentsaldehydi, 4-kloori-2-nitrobentsaldehydi, 2-nitro-4-metoksibentsaldehydi, 2-nitro-4-syanobentsaldehydi, 2-kloori-4-syanobentsaldehydi, 4-syano-2-metyylibentsaldehydi, 3-metyyli-4-trifluorimetyylibentsaldehydi; 3-kloori-2-trifluorimetyylibentsaldehydi, tiofeeni-2-aldehydi, furaani-2-aldehydi, pyrroli-2-aldehydi, pyratsoli-4-aldehydi, imidatsoli-2-aldehydi, oksatsoli-2-aldehydi, isoksatsoli-3-aldehydi, tiatsoli-2-aldehydi, pyridiini-2-, 3- tai 4-aldehydi, 6-metyyli-pyridiini-2-aldehydi, 2-metyyli-pyridiini-3-aldehydi, indoli-3-aldehydi, bentsimidatsoli-2-aldehydi, bentsoksatsoli-4-aldehydi, bentsoksadiatsoli-4-aldehydi, kinoliini-4-aldehydi, ki-

natsoliini-2-aldehydi, kinoksaliini-5-aldehydi.

Keksinnön mukaisesti käytettävät yleisen kaavan V mukaiset  $\beta$ -dikarbonyyliyhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan (esim. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", teoksessa Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. VII/4, sivulta 230 eteenpäin (1968); Y. Oikawa, K. Sugano ja O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)).

Esimerkkeinä mainittakoon:

Asetyyliasetoni, asetetikkahappometyyliesteri, asetetikkahappodesyyliesteri, asetetikkahapposyklopentyyliesteri, asetetikkahappo-2,2,2-trifluorietyyliesteri, asetetikkahappo-(2-metoksietyyli)-esteri, asetetikkahappo-(2-fenoksietyyli)-esteri, asetetikkahappobentsyyliesteri, asetetikkahappo-(2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-etyyli)-esteri, asetetikkahappo-(2-(pyridyyli-3)-etyyli)-esteri, asetetikkahappo-(2-asetoksietyyli)-esteri, asetetikkahappo-(2-syanoetyyli)-esteri, asetetikkahappo-(2-nitro-oksietyyli)-esteri, asetetikkahappoamidi, asetetikkahappodimetyyliamidi, asetetikkahappoanilidi, propionyylietikkahappometyyliesteri, bentsoyylietikkahappoisobutyliesteri.

Lähtöaineina käytetyt yleisen kaavan III mukaiset 6-aminopyrimidiinit esitettiin jo menetelmävaihtoehdon A yhteydessä.

Laimennusaineina tulevat kysymykseen edullisesti orgaaniset liuottimet, kuten esimerkiksi alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, tai eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolimonometyyलिएetteri tai glykolidimetyyलिएetteri tai dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, pyridiini, heksametyyli-fosforihappotriamidi tai jääetikka.

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella laajalla

alueella. Yleensä työskennellään välillä 20-150 °C, edullisesti välillä 20-120 °C, erityisesti kulloisenkin liuottimen kiehumislämpötilassa.

5 Reagoittaminen voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös kohotetussa paineessa. Yleensä työskennellään normaalipaineessa.

10 Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa saatetaan 1 mooli aldehydiä reagoimaan yhden moolin kanssa  $\beta$ -dikarboonyyliyhdistettä ja yhden moolin kanssa 6-amino-pyrimidiiniä sopivassa liuottimessa. Keksinnön mukaisten aineiden eristäminen ja puhdistus suoritetaan edullisesti siten, että liuotin tislataan pois tyhjössä ja saatu jäännös kiteytetään uudelleensopivasta liuottimesta tai 15 sille suoritetaan jokin tähänastisen tekniikan tason tuntema puhdistusmenetelmä kuten pylväskromatografia sopivia kantaja-aineita käyttäen.

Edellä esitetyt valmistusmenetelmät on esitetty vain asiaa valaisevassa mielessä eikä kaavan (I) mukais- 20 ten yhdisteiden valmistus ole rajoitettu näihin menetelmiin, vaan jokainen näiden menetelmien muunnos on samalla tavalla käyttökelpoinen keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

25 Aina lähtöaineiden valinnan mukaan voivat keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyä stereoisomeerisissä muodoissa, jotka suhtautuvat joko kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai jotka eivät suhteudu kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Sekä antipodit että myös raseemiset muodot samoin kuin diastomeeriseokset ovat esillä olevan keksinnön kohteena. Raseemiset muodot samoin 30 kuin diastomeerit ovat erotettavissa tunnetulla tavalla stereomeerisesti yhdenmukaisiksi rakenneosiksi (katso esim. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

35 Erityisen kiinnostavia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R<sup>1</sup> tarkoittaa fenyyliähdettä,

R<sup>2</sup> tarkoittaa tähdettä OR<sup>8</sup>, jolloin R<sup>8</sup> tarkoittaa suoraketjuista; haarautunutta tai syklistä, tyydytettyä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on enintään

5

12 hiiliatomia,  
R<sup>3</sup> tarkoittaa metyyliä, ja R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat kulloinkin samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai voivat muodostaa kulloisenkin typpiätomin kanssa morfoliinirenkaan.

10

Jäljempänä esitettyjen valmistusesimerkkien ohella mainittakoon seuraavat keksinnön mukaiset vaikutusaineet:  
2,4-bis(dibutyylimino)-7-metyyli-5-(2,3-dikloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteri,

15

2,4-dipiperidino-7-metyyli-5-(2-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoisobutyliesteri,

20

2,4-dipiperidino-7-fenyyli-5-(2-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappo-(2-metoksietyyli)-esteri,

2,4-dimorfolino-7-fenyyli-5-(2,3-dikloorifenyyli)-5,8-dihydro[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappobentsyyliesteri.

25

Keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat yllättävästi munuaisten alueella erityisiä vaikutuksia:

30

Nuketetuilla koirilla, joille annetaan tekohengitystä, osoittavat edellä mainitut yhdisteet erityistä munuaisten verisuonia laajentavaa vaikutusta, joka ilmenee veren virtauksen suurenemisena munuaisvaltimossa. Vaikutuksen toteamiseksi paljastetaan munuaisvaltimot ja vapautetaan ympäröivästä kudoksesta. Tämän jälkeen asetetaan paikoilleen sähkömagneettisen "Flow"-mittauslaitteen mittauspää. Munuaisvaltimoissa tapahtuva selektiivinen virtauksen suureneminen havaitaan sen jälkeen kun on annettu keksinnön mukaisia yhdisteitä annossuuruudesta 0,03

35

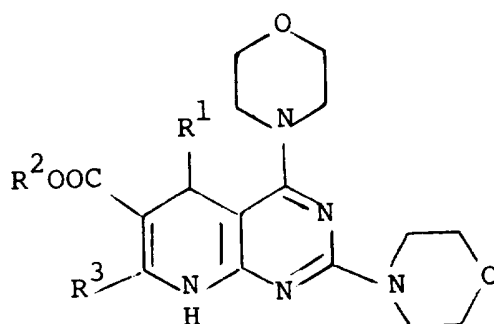
mg/kg alkaen. Vasta suuremmilla annoksilla, noin annoksesta 1 mg/kg alkaen, tulevat vaikutukset osoitettaviksi

yleisellä hemodynamiikalla.

Tämän lisäksi osoittavat keksinnön mukaiset yhdisteet diureettista vaikutusta, joka on todettavissa val-  
 veilla olevilla rotilla aineiden oraalisen antamisen jäl-  
 5 keen. Tätä varten annetaan valveilla oleville rotille 10-  
 30 ml vettä vast. 0,9 %:ista keittosuolaliuosta kg  
 kohti kehon painoa, käsitellään oraalisesti kiinteällä  
 aineella, joka on otettu tyloosi-suspensioon, ja sen jäl-  
 keen rottia pidetään virtsan kokoamista varten 6 tuntia  
 10 aineenvaihduntahäikeissä. Mainitut yhdisteet lisäävät an-  
 noksista alkaen, jotka ovat 3 mg/kg po., virtsatilavuuk-  
 sia samoin kuin tämän ajan kuluessa kaikenkaikkiaan erot-  
 tuneita elektrolyyttejä, natriumia ja klorodia. Renaali-  
 nen kaliumin erottuminen on vain vähän suurentunut ver-  
 15 rattuna ei-käsiteltyihin vertailueläimiin.

Seuraavassa on esitetty muutamien keksinnön mukai-  
 sesti valmistettujen yhdisteiden farmakologiset tutkimus-  
 tulokset, joissa ko. yhdisteiden edulliset ominaisuudet  
 käy ilmi.

20



25

30

35

Esimerkki	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
A	α-pyridyyli	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
B	β-pyridyyli	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>
C	β-pyridyyli	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	syklobutyyli
D	β-pyridyyli	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
E	β-pyridyyli	isopropyyli	CH <sub>3</sub>

	Esimerkki	Verenkierron lisäys munuaisten läpi (RBF) nukutetulla koiralla		Diureettinen teho rotilla 3,15 mg/kg p.o. annostelun jäl- keen	
		mg/kg i.v.	RBF (%)	Virtsan eritys	Na-lisäeri- tys
5	A	0,3	+17	1	2
	B	1,0	+30	1	1
	C	1,0	+22	1	2
	D	0,3	+10	0	2
10	E	0,3	+8	1	1

Virtsan erityys: 0 = ei vaikutusta

1 = lisääntynyt

2 = vähentynyt

15	Na-lisäeritys	0 = 0-500 $\mu$ val/kg
		1 = 500-1000 $\mu$ val/kg
		2 = 1000-2000 $\mu$ val/kg
		3 = > 2000 $\mu$ val/kg

20 Esillä olevaan keksintöön kuuluvat myös farmaseut-  
tiset valmisteet annostusyksikköinä. Tämä tarkoittaa si-  
tä, että valmisteet ovat yksityisten osien muodossa,  
esim. tabletteina, rakeina, kapseleina, pillereinä, sup-  
positorioina ja ampulleina, joiden vaikutusaines sisältö  
vastaa yksityisen annoksen murto-osaa tai monikertaa. An-  
nostusyksiköt voivat sisältää esim. 1,2,3 tai 4 yksit-  
25 täistä annosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisestä annok-  
sesta. Yksittäinen annos sisältää edullisesti sen määrän  
vaikutusainetta, joka annetaan lääkkeenannon yhteydessä  
ja joka vastaa tavallisesti koko päiväannosta, puolta  
30 siitä tai kolmasosaa tai neljäsosaa siitä.

Ei-myrkyllisillä, inertisillä farmaseuttisesti so-  
veltuvilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kiinteitä, puo-  
likiinteitä tai juoksevia kaikenlaisia laimennusaineita,  
täyteaineita ja formuloinnin apuaineita.

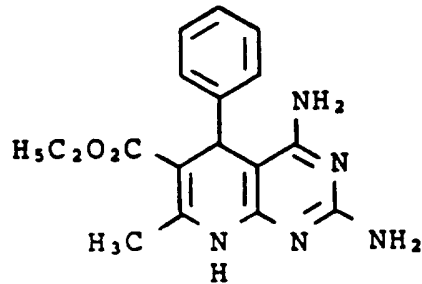
35 Edullisina farmaseuttisina valmisteina mainit-  
takoon tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, rakeistot,  
suppositorit, liuokset, suspensiot ja emulsiot.

ValmistusesimerkkejäEsimerkki 1

2,4-diamino-7-metyyli-5-fenyyli-5,8-dihydro-pyrido  
/2,3-d7pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteri

5

10



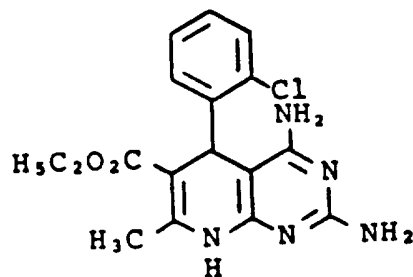
2,2 g (10 millimoolia) 2-bentsylideeniasetetikka-  
happoetyyliesteriä kuumennettiin yhdessä 1,3 g:n (10 milli-  
moolia) kanssa 2,4,5-triaminopyrimidiiniä 25 ml:ssa jää-  
etikkaa 10 tuntia palautusjäähdyttäjää käyttäen. Tämän  
jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, sa-  
ostunut tuote erotettiin imusuodattimella ja kiteytettiin  
uudelleen asetonitriilistä asetaattina.

20

Sulamispiste; 145°C , Saanto: 2,8 g (73 %).

Esimerkki 2

25



30

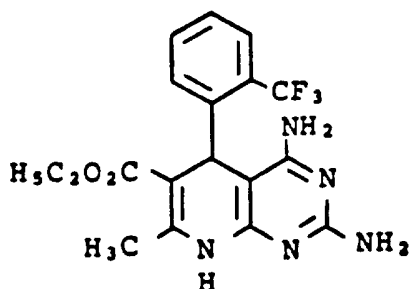
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
2-(2-klooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä  
2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-  
metyyli-5-(2-kloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido/2,3-d7-  
pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä asetaattina,  
sp. 150°C )asetonitriili).

35

Saanto: 60 %.

Esimerkki 3

5



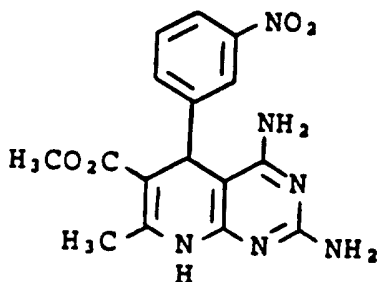
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-trifluorimetyylilibentsylideeni)-asetetikkahappoetyyli-esteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-trifluorimetyylifenyyl)-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä asetaattina; so. 160°C (isopropanoli). Saanto: 58 %.

15

Esimerkki 4

20



25

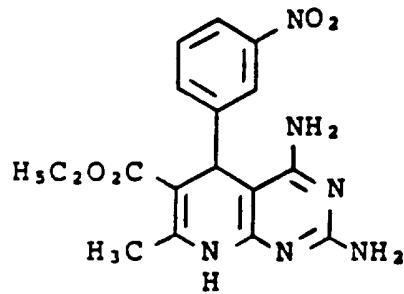
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)asetetikkahappometyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyl)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä asetaattina, sp. 250°C (asetonitriili).

30

Saanto: 73 %.

Esimerkki 5

5



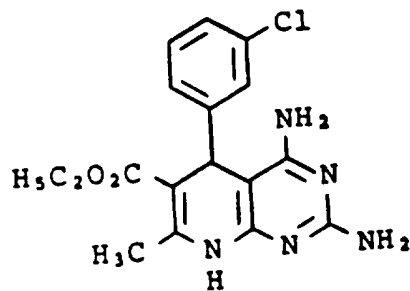
10

15

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobensylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]7-pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä, sp. 230°C (etanoli). Saanto: 78 %.

Esimerkki 6

20



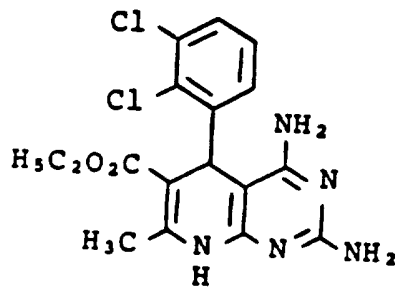
25

30

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-klooribensylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-kloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]7-pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä asetaattina, sp. 136°C (asetonitriili). Saanto: 59 %.

Esimerkki 7

5



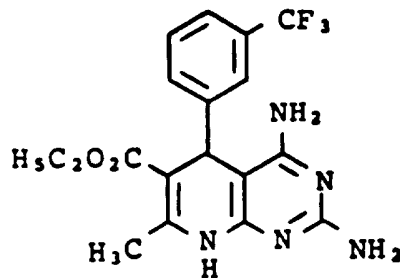
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2,3-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2,3-dikloorifenyyl)-5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä asetaattina, sp. 177°C (etanoli).

15

Esimerkki 8

20



25

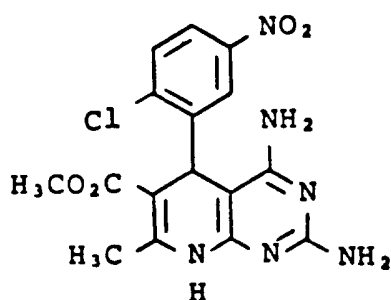
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-trifluorimetyylibentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-trifluorimetyylifenyyl)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä diasetaattina, sp. 123°C (etanoli).

30

Saanto: 61 %.

Esimerkki 9

5



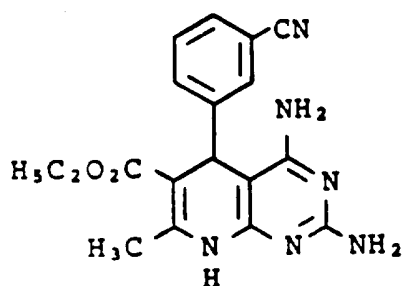
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-kloori-5-nitro-bentsylideeni)-asetetikkahappometyyli-esteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-kloori-5-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-

15 metyyliesteriä asetaattina, sp. 282°C (etanol). Saanto: 55 %.

Esimerkki 10

20



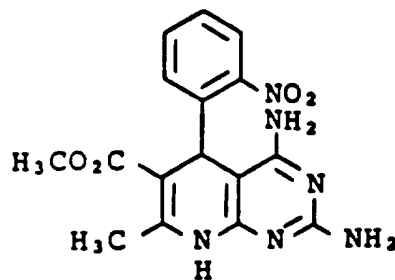
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-syanobentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-syanofenyyli)-5,8-dihydro-

30 pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä asetaattina, sp. 170°C (asetonitriili). Saanto: 61 %.

Esimerkki 11

5



10

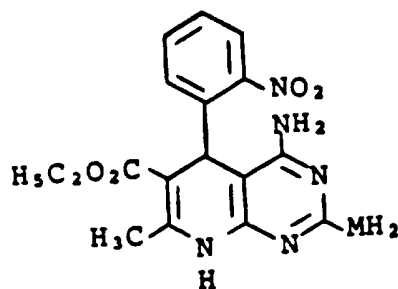
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-nitrobenzylidene)-asetetikkahappometyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappometyyliesteriä

15

asetaattina; sp. 164°C (etanoli). Saanto: 65 %.

Esimerkki 12

20



25

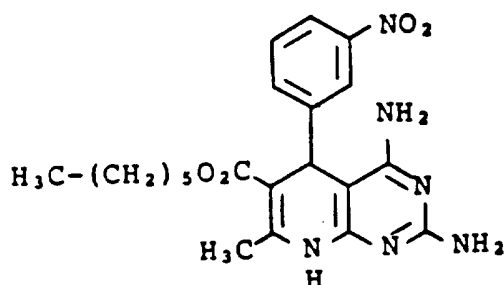
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-nitrobenzylidene)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä

30

asetaattina, sp. 196°C (etanoli). Saanto: 67 %.

Esimerkki 13

5



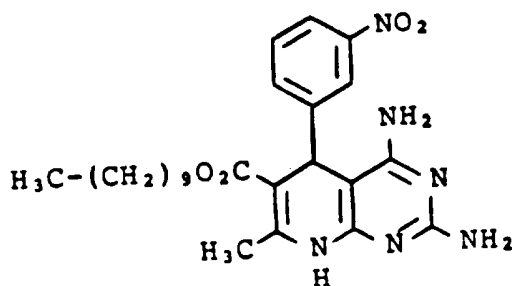
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappoheksyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-lyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoheksyyliesteriä diasetaattina, sp. 132°C (etikkaesteri). Saanto: 59 %.

15

Esimerkki 14

20



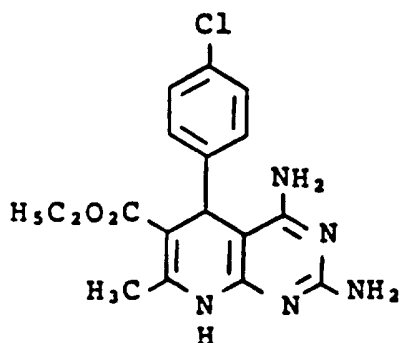
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)asetetikkahappodesyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappodesyyliesteriä asetaattina, sp. 103°C (etikkaesteri). Saanto: 56 %.

30

Esimerkki 15

5

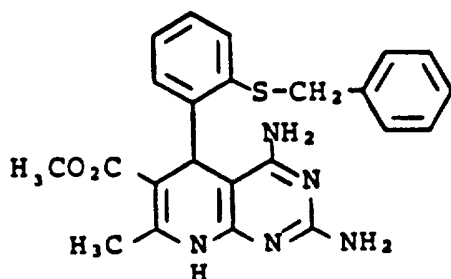


10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
2-(4-klooribentsylideeni)asetetikkahappoetyyliesteriä  
2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin  
15 2,4-diamino-7-metyyli-5-(4-kloorifenylyli)-5,8-dihydro-  
pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyylieste-  
riä puoliasetaattina, sp. 128°C (isopropanoli). Saan-  
to 75 % .

Esimerkki 16

20

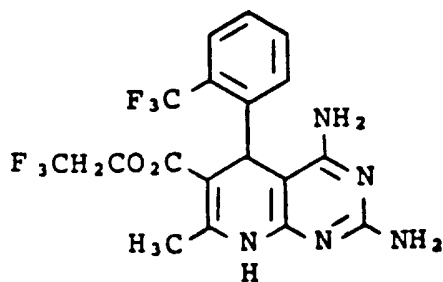


25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
2-(2-bentsyylitiofenyyli)-asetetikkahappometyyliesteriä  
30 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin  
2,4-diamino - 7-metyyli-5-(2-bentsyylitiofenyyli)-5,8-  
dihdropyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyli-  
esteriä asetaattina, sp. 139°C (metanoli). Saanto: 50 % .

Esimerkki 17

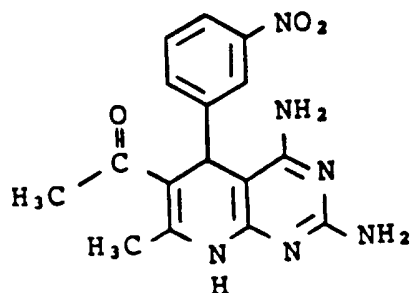
5



10 Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
 2-(2-(2-trifluorimetyyllibentsylideeni)-asetetikkahappo-(2,2,2-  
 trifluorietyyli)-esteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kans-  
 sa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-trifluo-  
 rimetyyllifenyyli)-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-  
 15 karboksyylihappo-(2,2,2-trifluorietyyli)-esteriä ase-  
 taattina, sp. 145°C (etanoli). Saanto: 52 %.

Esimerkki 18

20

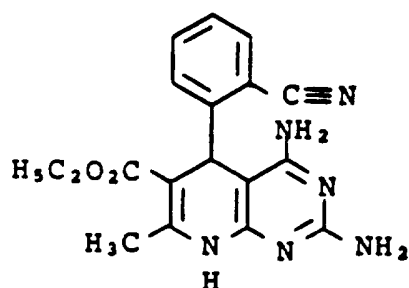


25

2-(3-nitrobentsylideeni)-asetyyliasetonia 2,4,6-triamino-  
 pyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 6-asetyyli-2,4-  
 diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido  
 [2,3-d]pyrimidiiniä asetaattina, sp. 260°C (etanoli).  
 30 Saanto: 73 %.

Esimerkki 19

5



10

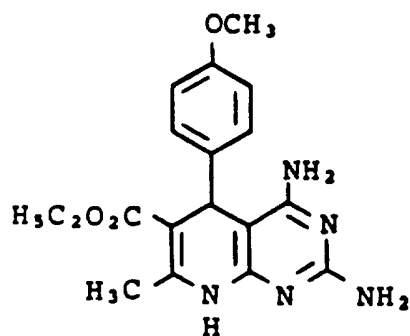
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-syanobentsylideeni)asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-syanofenyyl)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä

15

asetaattina, sp. 208°C (etanoli). Saanto: 59 %.

Esimerkki 20

20



25

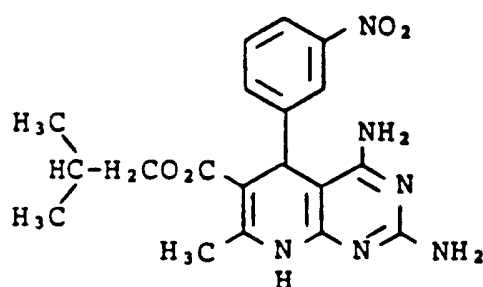
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(4-metoksibentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(4-metoksifenyyl)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyylisteriä,

30

sp. 98°C (etikkaesteri). Saanto: 75 %.

Esimerkki 21

5



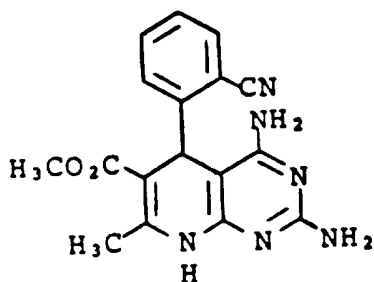
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)asetetikkahappoisobutyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoisobutyyliesteriä, sp. 130°C. Saanto: 78 %.

15

Esimerkki 22

20



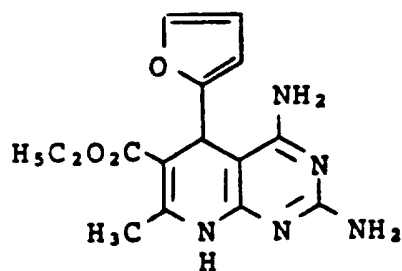
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-syanobentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-syanofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappometyyliesteriä puoliasetaattina, sp. 170°C (metanoli). Saanto: 55 %.

30

Esimerkki 23

5



10

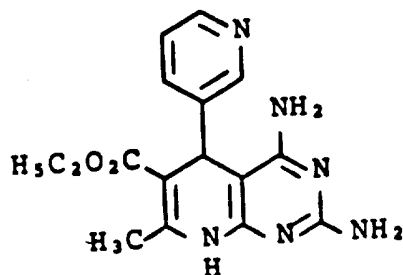
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-asetyyli-3-(2-furyyli)-akryylihapoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(furyyli-2)-5,8-dihydro-pyrido/2,3-dipyrimidiini-6-karboksylihapoetyyliesteriä ase-

15

taattina, sp. 106°C (asetonitriili). Saanto: 57 %.

Esimerkki 24

20



25

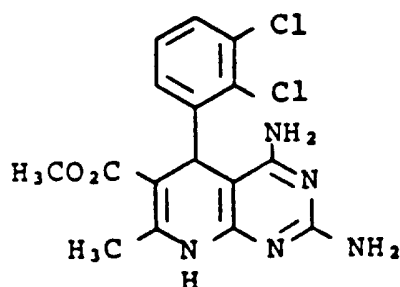
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-asetyyli-3-(pyridyyli-3-)-akryylihapoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(pyridyyli-3)-5,8-dihydro-pyri-

30

do/2,3-dipyrimidiini-6-karboksylihapoetyyliesteriä, sp. 224°C (metanoli). Saanto: 63 %.

Esimerkki 25

5



10

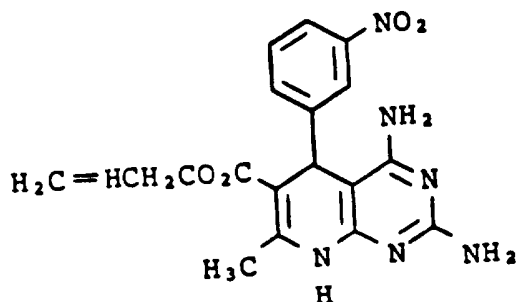
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2,3-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2,3-dikloorifenyyl)-5,8-dihydro-pyrido- $\bar{2}$ ,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä

15

asetaattina, sp. 160°C (etanoli). Saanto: 72 %.

Esimerkki 26

20



25

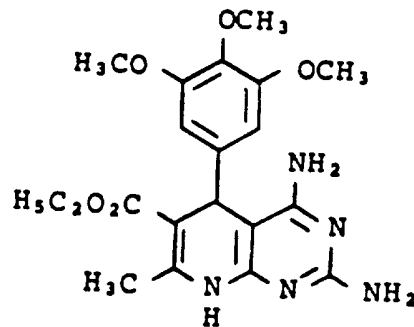
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappoallyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyl)-5,6-dihydro-pyrido- $\bar{2}$ ,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini-6-karboksyylihappoallyyli-

30

esteriä, sp. 188°C (etikkaesteri). Saanto: 64 %.

Esimerkki 27

5



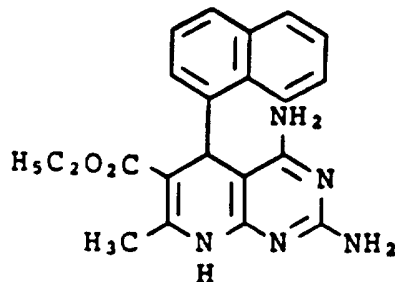
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3,4,5-trimetoksibentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 126°C (etikkaesteri). Saanto: 69 %.

15

Esimerkki 28

20



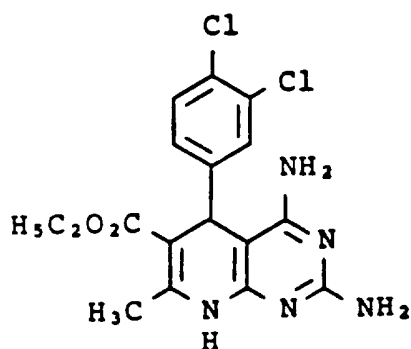
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-asetyyli-3-(naftyyli-1)-akryylihappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(naftyyli-1)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä puoli-asetaattina, sp. 209°C (metanoli).  
Saanto: 35 %.

30

Esimerkki 29

5



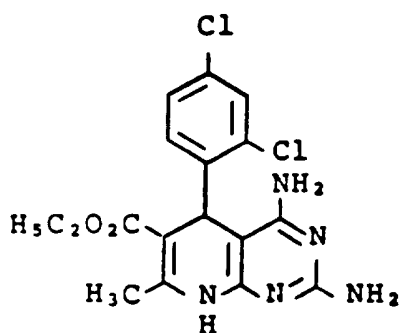
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3,4-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(3,4-dikloorifenylyli)-5,8-dihydro- $\bar{2}$ ,3- $\bar{d}$ pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä, sp. 244°C (etanoli). Saanto: 76 %.

15

Esimerkki 30

20



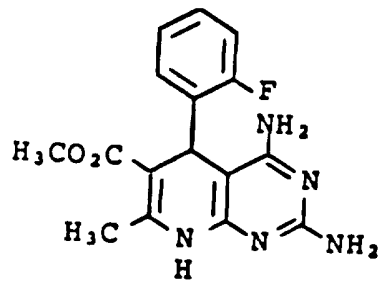
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2,4-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jääetikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2,4-dikloorifenylyli)-5,8-dihydro-pyrido- $\bar{2}$ ,3- $\bar{d}$ pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä diasetaattina, sp. 148°C (etanoli). Saanto: 72 %.

30

Esimerkki 31

5



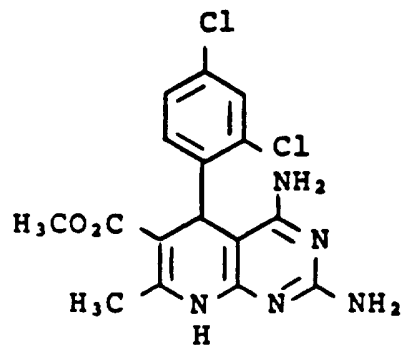
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-fluoribentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-fluorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappimetyyliesteriä, sp. 208°C (isopropanoli). Saanto: 76 %.

15

Esimerkki 32

20



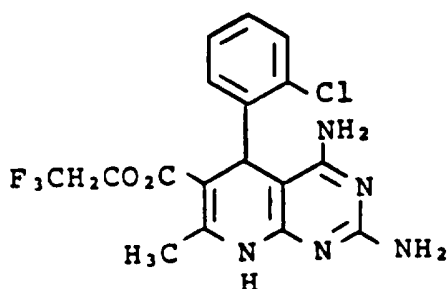
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3,4-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2,4-dikloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä asetaattina, sp. 150°C (etanoli). Saanto: 71 %.

30

Esimerkki 33

5



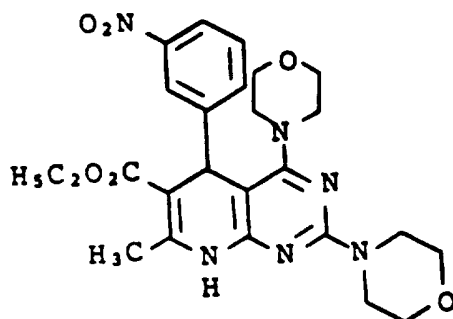
10

15

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-klooribentsylideeni)-asetetikkahappo-(2,2,2-trifluorietyyli)-esteriä 2,4,6-triaminopyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-diamino-7-metyyli-5-(2-kloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappo-(2,2,2-trifluorietyyli)-esteriä diasetaattina, sp. 146°C. Saanto: 53 %.

Esimerkki 34

20

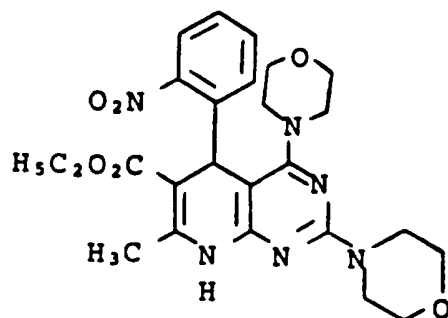


25

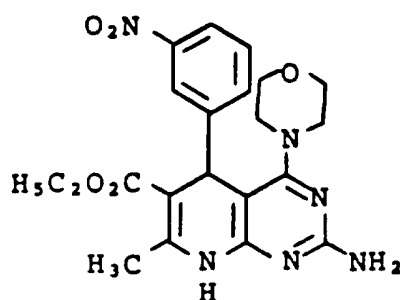
30

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa jäätikassa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä, sp. 190°C (etanoli). Saanto: 67 %.



Esimerkki 37

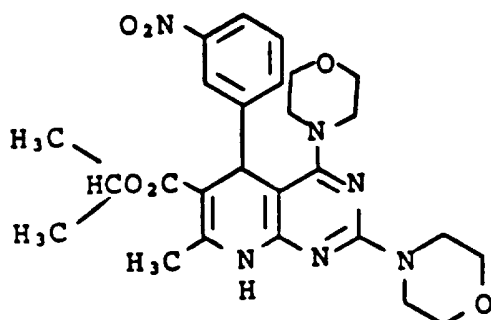
10 Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
2-(2-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteria  
6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa  
saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-nitrofenyyli)-  
15 5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-  
etyyliesteriä, sp. 201°C (isopropanoli). Saanto: 65 %.

Esimerkki 38

25 Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
2-(3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä  
2,6-diamino-4-morfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa  
saatiin 2-amino-4-morfolino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-  
30 5,8-dihydro-pyrido-[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyyli-  
happoetyyliesteriä, sp. 208°C (etanoli). Saanto: 79 %.

Esimerkki 39

5



10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobensylideeni)-asetetikkahappoisopropyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolista saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyli-

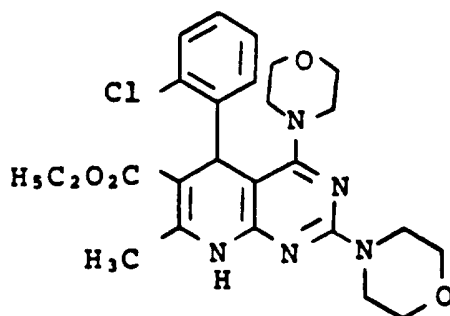
15

happoisopropyyliesterisä, sp. 229°C (etanol).

Saanto: 84 %.

Esimerkki 40

20



25

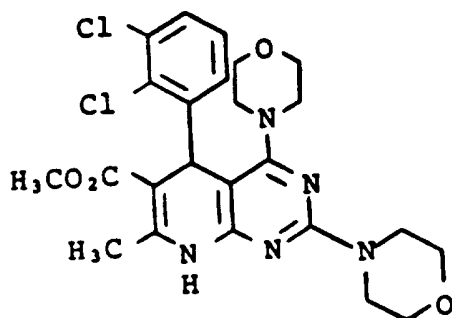
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-klooribensylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 6-amino-2,4-morfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-kloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyriso[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappo-

30

etyyliesteriä, sp. 241°C (etanol). Saanto: 84 %.

Esimerkki 41

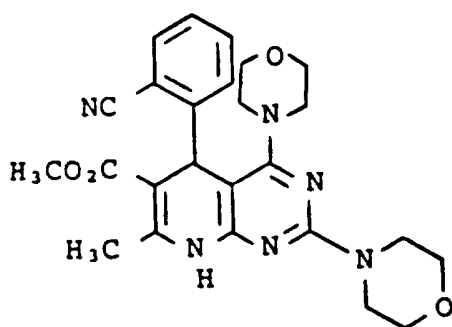
35



Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2,3-diklooribentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2,3-dikloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä, sp. 188°C (etanoli). Saanto: 85 %.

Esimerkki 42

10



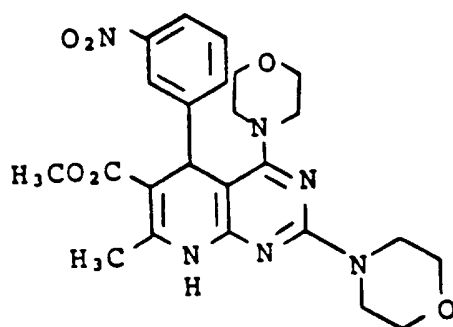
15

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-syanobentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-syanofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido- $\overline{2,3-d}$ pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä. sp. 221°C (etanoli). Saanto: 69 %.

20

Esimerkki 43

25



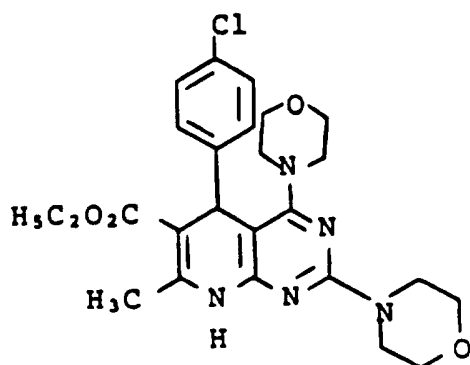
30

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido- $\overline{2,3-d}$ pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä, sp. 165°C (etanoli). Saanto: 86 %.

35

Esimerkki 44

5



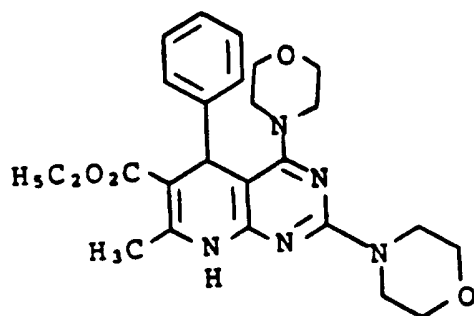
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(4-klooribentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metoksi-5-(4-kloorifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-etyyliesteriä, sp. 128°C (isopropanoli). Saanto: 65 %.

15

Esimerkki 45

20



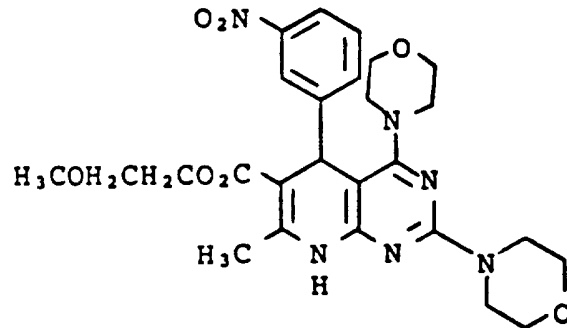
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-bentsylideeniasetetikkahappoetyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-fenyyli-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 178°C (etanoli). Saanto: 82 %.

30

Esimerkki 46

5

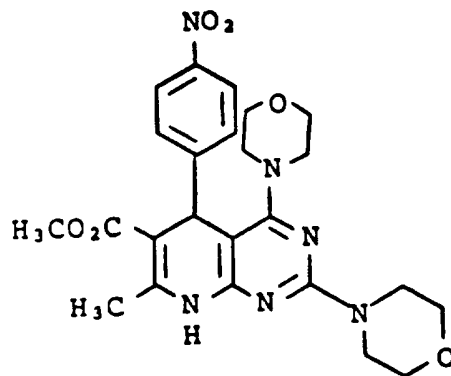


10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-  
 (-3-nitrobentsylideeni)-asetetikkahappi-(2-metoksietyyli)-  
 esteriä 6-amino-2,4-dimorfolinopyrimidiinin kanssa etano-  
 lissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-6-(3-nitrofenyyli)-  
 15 5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-  
 (2-metoksietyyli)-esteriä, sp. 172°C (etanoli).  
 Saanto: 93 %.

Esimerkki 47

20

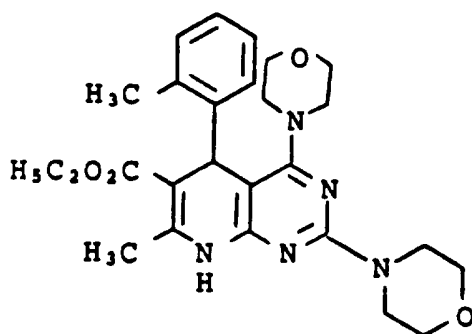


25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa  
 2-(4-nitrobentylideeni)-asetetikkahappometyyliesteriä  
 30 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saa-  
 tiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(4-nitrofenyyli)-5,8-  
 dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyli-  
 esterä, sp. 236°C (etanoli). Saanto: 81 %.

Esimerkki 48

5



10

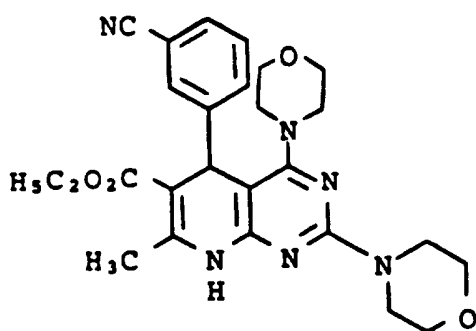
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 1 kanssa 2-(2-metyylibentsylideeni)-asetetikkahappoetyyliesteriä 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiinin kanssa etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-metyylifenylyli)-5,8-dihydro-pyridio[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-etyyliesteriä, sp. 234°C (etanoli). Saanto: 79 %.

Esimerkki 49

20

2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-syanofenylyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyli-esteri

25



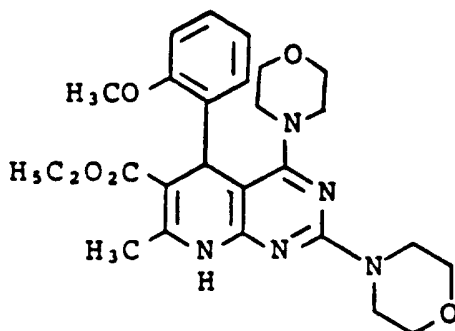
30

0,8 g (6 millimoolia) 3-syanobentsaldehydiä, 0,8 g (6 millimoolia) asetetikkahappoetyyliesteriä ja 1,6 g (6 millimoolia) 6-amino-2,4-dimorfolinopyrimidiinia kuumennettiin yhdessä 20 ml:ssa etanolia 15 tuntia palautus-jäähdyttäjää käyttäen. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, saostunut tuote suodatettiin imusuodattimella ja kiteytettiin uudelleen vähäisestä määrästä etanolia, sp. 210°C. Saanto: 1,8 g (61 %).

35

Esimerkki 50

5



10

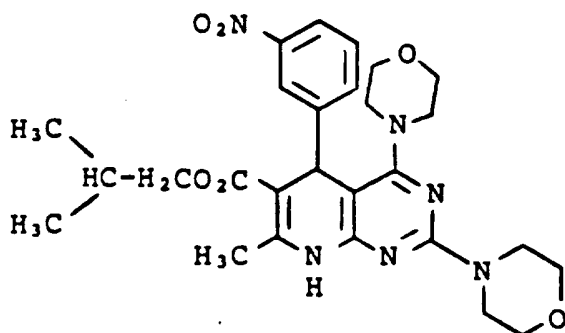
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa 2-metoksibentsaldehydiä, asetetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-metoksifenyyli)-5,8-dihdropyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-

15

etyyliesteriä, sp. 188°C (etanoli). Saanto: 81 %.

Esimerkki 51

20



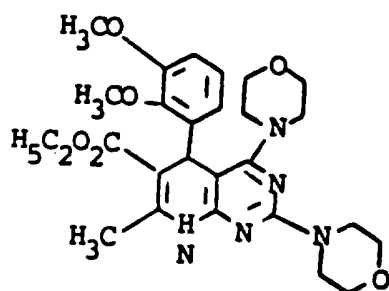
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa 3-nitrobentsaldehydiä, asetetikkahappoisobutyryyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoisobutyryyliesteriä, sp. 214°C (etanoli). Saanto: 66 %.

30

Esimerkki 52

5



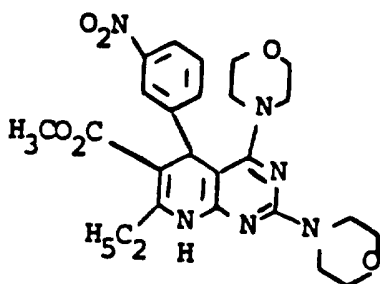
10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa 2,3-dimetoksibentsaldehydiä, asetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2,3-dimetoksifenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 194°C (etanoli). Saanto: 57 %.

15

Esimerkki 53

20



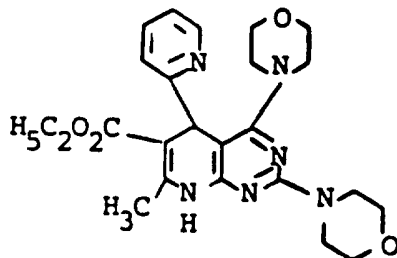
25

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa 3-nitrobentsaldehydiä, propionyylietikkahappometyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-etyyli-5-(3-nitrofenyyli)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappometyyliesteriä, sp. 225°C (kloroformi/etikkaesteri). Saanto: 51 %.

30

Esimerkki 54

5



10

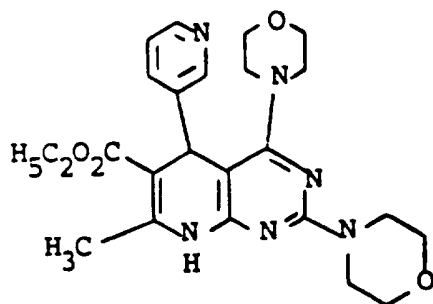
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa puridiini-2-aldehydiä, asetetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(pyridyyli-2)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä,

15

sp. 226° (etanoli/dimetyyliformamidi). Saanto: 53 %.

Esimerkki 55

20



25

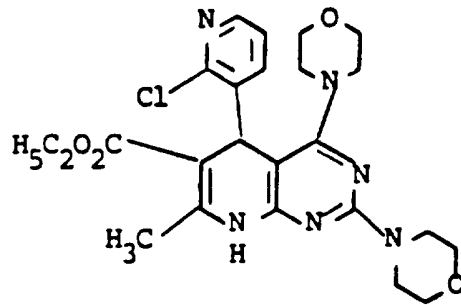
30

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa pyridiini-3-aldehydiä, asetetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(pyridyyli-3)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksylihappoetyyliesteriä,

sp. 229°C (etanoli). Saanto: 56 %.

Esimerkki 56

5



10

Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa 2-kloori-pyridiini-3-aldehydiä, asetetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-(2-kloori-pyridyyli-3)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappo-

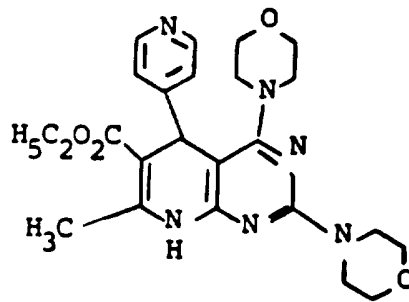
15

etyyliesteriä, sp. 185°C (etikkaesteri). Saanto: 62 %.

to: 59 %.

Esimerkki 57

20



25

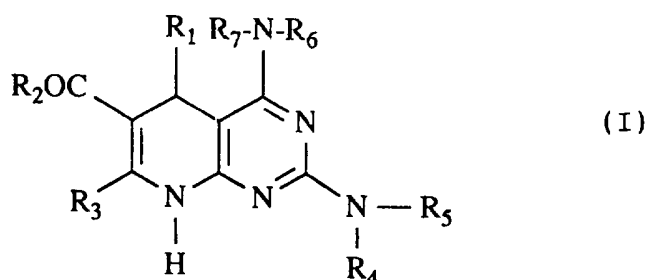
Reagoittamalla yhdenmukaisesti esimerkin 64 kanssa pyridiini-4-aldehydiä, asetetikkahappoetyyliesteriä ja 6-amino-2,4-dimorfolino-pyrimidiiniä etanolissa saatiin 2,4-dimorfolino-7-metyyli-5-pyridyyli-4)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidiini-6-karboksyylihappoetyyliesteriä, sp. 209°C (tolueeni). Saanto: 53 %.

30

## Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten  
 kaavan I mukaisten 2,4-diamino-7-metyyli-5-fenyyli- ja  
 5 -pyridyyli-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]-pyrimidiini-6-karbok-  
 syylihappoesterijohdannaisten valmistamiseksi,

10

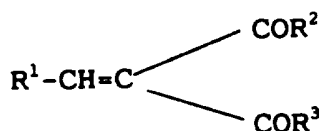


15

jossa R<sup>1</sup> tarkoittaa fenyyliä tai pyridyyliä, jolloin fe-  
 nyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kah-  
 della samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryh-  
 mästä metyyli, metoksi, fluori, kloori, nitro, trifluori-  
 metyyli ja syano, R<sup>2</sup> on C<sub>1-10</sub>-alkoksi, joka mahdollisesti  
 on substituoitu fluorilla tai asetoksietyyllillä; R<sup>3</sup> on  
 metyyli ja R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat kulloinkin samanlaisia  
 tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> samoin  
 20 kuin R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> voivat muodostaa kulloisenkin typpi-atomin  
 25 kanssa morfoliinirenkaan, t u n n e t t u siitä, että

A) saatetaan ylideeni-β-dikarbonyyliyhdiste, jolla  
 on yleinen kaavan (II)

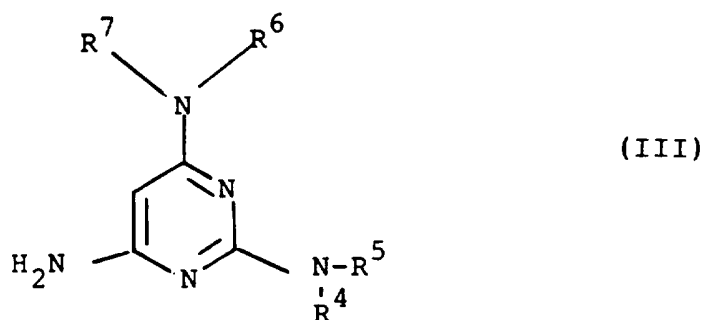
30



reagoimaan 6-aminopyrimidiinin kanssa, jolla on kaava  
 (III)

35

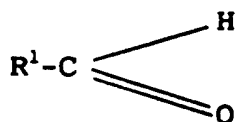
5



10 joissa kaavoissa  $R^1-R^7$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, orgaanisten liuottimien läsnä ollessa välillä 20-150°C olevissa lämpötiloissa, tai

B) saatetaan aldehydi, jolla on yleinen kaava (IV),

15



20

reagoimaan  $\beta$ -dikarbonyyliyhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava V,

25

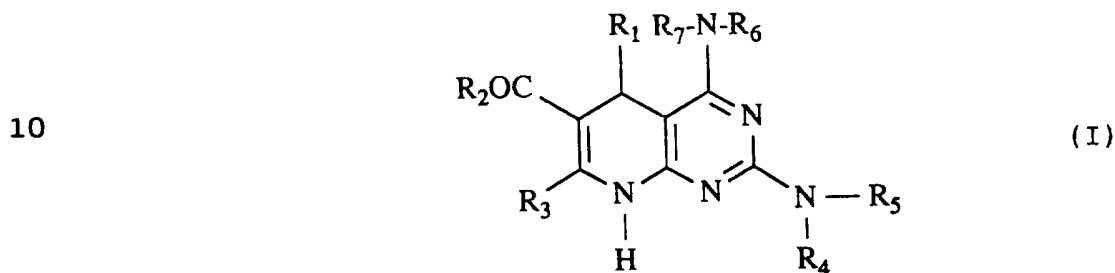


ja 6-aminopyrimidiinin kanssa, jolla on kaava (III), joissa kaavoissa  $R^1-R^7$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, mahdollisesti inerttien orgaanisten liuottimien läsnä ollessa välillä 20-150°C olevissa lämpötiloissa.

30

## Patentkrav

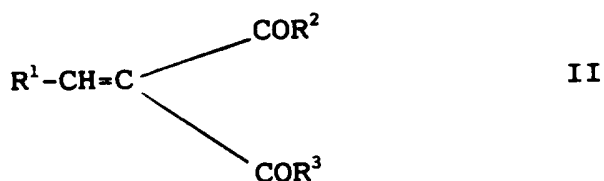
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 2,4-diamino-7-metyyli-5-fenyl- och -pyridyl-  
 5 5,8-dihydropyrido-[2,3-d]-pyrimidin-6-karboxylsyraester-derivat



15

vari R<sup>1</sup> betecknar fenyl eller pyridyl, varvid fenylgruppen eventuellt är substituerad med en eller två likadana eller olika substituenten ur gruppen metyl, metoxi, fluor, klor, nitro, trifluormetyl och cyano; R<sup>2</sup> betecknar  
 20 C<sub>1-10</sub>-alkoxi, som eventuellt är substituerad med fluor eller acetoxietyl; R<sup>3</sup> betecknar metyl och R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> betecknar oberoende av varandra väte eller R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> såsom och R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> kan med kväveatomen bilda en morfolinoring,  
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

25 A) en yliden-β-dikarbonylförening med formeln II

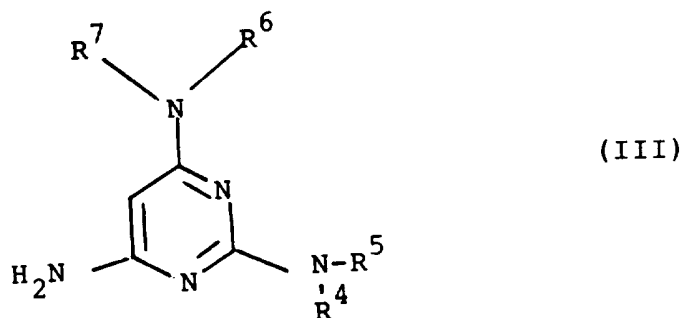


30

bringas att reagera med en 6-aminopyrimidin med formeln  
 (III)

35

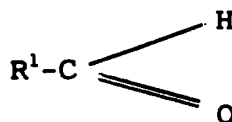
5



10 varvid  $R^1$ - $R^7$  betecknar samma som ovan, i närvaro av ett organiskt lösningsmedel vid en temperatur i intervallet 20-150°C, eller

B) en aldehyd med formeln IV

15



bringas att reagera med en  $\beta$ -dikarbonylförening med formeln V,

20



25 och en 6-aminopyrimidin med formeln III, varvid  $R^1$ - $R^7$  betecknar samma som ovan, eventuellt i närvaro av inerta organiska lösningsmedel vid temperaturer inom intervallet 20-150 °C.