

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 834409 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834409**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/14
C07D213/63**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.06.1984**

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

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

03.12.1982 GB 8234513 19.08.1983 GB 8322346

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smith Kline & French Laboratories, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Sach, George Sidney, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä pyridonijohdannaisten valmistamiseksi.

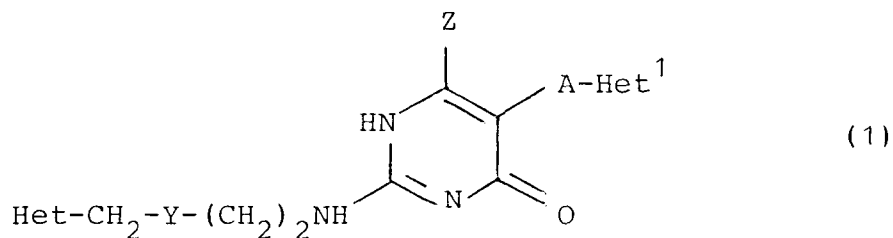
Förfarande för framställning av pyridonderivat.

Menetelmä pyridonijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee tiettyjä pyridonijohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä valmisteita ja niiden käyttöä histamiini H_1 :n vasta-aineina.

Histamiini, joka on nisäkkäissä syntyvä fysiologisesti aktiivinen yhdiste, vaikuttaa toimimalla yhdessä tiettyjen reseptoreiksi kutsuttujen kohtien kanssa. Eräs reseptorityyppi tunnetaan histamiini H_1 -reseptorina (Ash ja Schild, Brit. J. Pharmac. 1966, 27, 427) ja histamiinin vaikutuksia näissä reseptoreissa ehkäistään lääkkeillä, joita kutsutaan yleisesti "antihistamiineiksi" (histamiini H_1 :n vasta-aineet), joista tyypillinen esimerkki on mepyramiini. Toinen histamiinireseptorin tyyppi tunnetaan H_2 -reseptorina (Black et al Nature 1972, 236, 385). Histamiinin vaikutuksia näissä reseptoreissa ei mepyramiini ehkäise, mutta burimamidi ehkäisee. Yhdisteitä, jotka ehkäisevät histamiinin vaikutuksia histamiini H_2 -reseptoreissa, kutsutaan histamiini H_2 :den vasta-aineiksi.

Eurooppa patenttijulkaisussa 0017680 kuvataan yhdisteitä, joilla on kaava (1):



jossa mm.

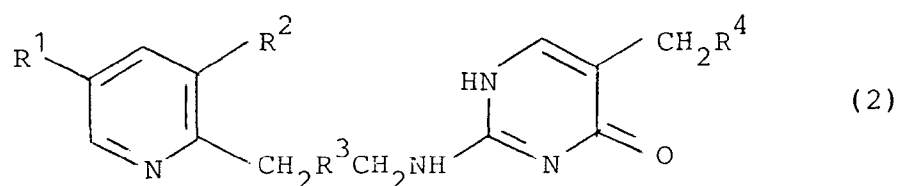
Het on 2-pyridyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla (samanlaisella tai erilaisella) alemmalla alkyyli- (edullisesti metyyli-), alemmalla alkoksi- (edullisesti metoksi-), halogeeni- (edullisesti kloori- tai bromi-), amino- tai hydroksiryhmällä;

Y on metyleeni; Z on vety: A on $-\text{CH}_2-$ ja Het^1 on pyridyyli-ryhmä, joka on substituoitu hydroksilla.

Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä histamiini H_2 :n vasta-aineina.

Nyt on löydetty ryhmä yhdisteitä, joilla on suhteellisesti korkeampi H_1/H_2 -vasta-aineaktiivisuustaso. Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä histamiini H_1 :n vasta-aineena, ts. esimerkiksi selllaisten tautien kuten keuhkoastman, nuhan, heinänuhan ja allergisen ihottuman hoidossa, joiden tautien oireet välittyvät histamiinin vaikutuksen kautta H_1 -reseptoreissa.

Esillä olevan keksinnön mukaan on aikaansaatu yhdisteitä, joilla on kaava (2):



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja; jossa R^1 on halogeeni, nitro, amino (tai aminoryhmän farmaseuttisesti hyväksyttävä johdannainen, joka in vivo on muutettavissa aminoksi) tai C_{1-4} -alkyyli; R^2 on halogeeni, nitro, amino (tai aminoryhmän farmaseuttisesti hyväksyttävä johdannainen, joka in vivo on muutettavissa aminoksi), C_{1-4} -alkyyli tai C_{3-4} -alkoksi; R^3 on C_{1-3} -alkyleeniryhmä; ja R^4 on pyridoniryhmä, jonka typpi-atomi mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R^5 , jossa R^5 on C_{1-4} -alkyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli- C_{1-4} -alkyyli tai R^4 on 2- tai 4- C_{1-4} -alkoksipyridyliryhmä.

R^1 ja R^2 voivat esittää mitä tahansa halogeeneista fluori, kloori, bromi tai jodi.

Edullisesti R^1 on halogeeni, erityisesti bromi.

R^1 ja R^2 voivat esittää aminoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdannaista, joka in vivo on muutettavissa aminoksi, ts. johdannaisia, jotka in vivo hydrolysoituvat tai metabolisoituvat vapaaksi aminoryhmäksi. Esimerkkeinä ovat C_{1-4} -alkyyliamino, erityisesti metyyliamino ja C_{1-4} -alkanoyyliamino, erityisesti asetamido.

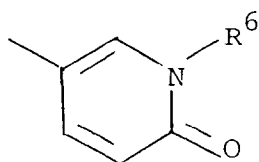
Esimerkkejä C_{1-4} -alkyyli ryhmistä R^1 ja R^2 ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli ja t-butyli.

Esimerkkejä C_{3-4} -alkoksiryhmästä R^2 ovat n-propoksi ja n-butoksi.

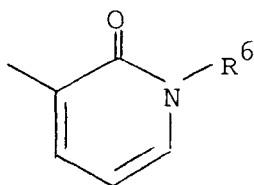
Edullisesti R^2 on joko C_{1-4} -alkyyli, erityisesti metyyli, tai amino.

R^3 voi esimerkiksi olla metyleeni, 1,2-etaanidiyyli tai 1,3-propaanidiyyli.

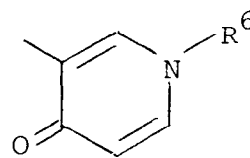
Pyridoniryhmällä R^4 on seuraavat isomeeriset muodot (a) - (f):



(a)



(b)



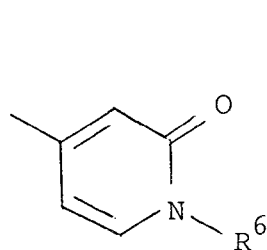
(c)

2-oksopyrid-5-yyli

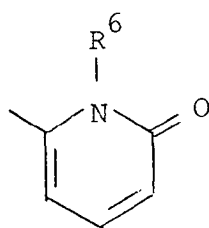
2-oksopyrid-3-yyli

4-oksopyrid-3-yyli

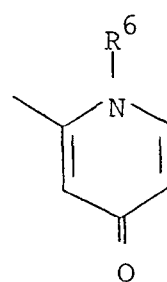
4



(d)



(e)

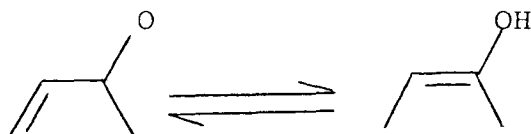


(f)

2-oksopyrid-4-yyli 2-oksopyrid-6-yyli 4-oksopyrid-2-yyli

jossa R^6 on vety tai ryhmä R^5 , joka tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2). Näin ollen viittaus pyridoniin on tarkoitettu sisältävän kaikki nämä isomeerit, ellei yhteys toisin vaadi.

Kun R^6 on vety voi pyridoniryhmä myöskin esiintyä enolitauteerina. Seuraava osarakenne kuvaa tätä keto-enolitauteeria:



Näin ollen voi esimerkiksi isomeeri (d) esiintyä seuraavassa kahdessa tautomeerisessä muodossa:



On ymmärrettävä, että kaikki nämä tautomeeriset muodot kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Edullisesti ryhmä R^4 on kaavan (d) mukainen isomeeri, ts. 2-oksopyrid-4-yyli.

Kaavan (2) mukaiset yhdisteet, jossa R^4 on 2- tai 4- C_{1-4} -alkoksipyridyyliryhmä, ovat hyödyllisiä histamiini H_1 :n vasta-aineina sellaisinaan tai ne ovat hyödyllisiä väli tuotteina valmistettaessa vastaavaa pyridonia.

Esimerkkejä tällaisista C_{1-4} -alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi ja propoksi. Edullisesti C_{1-4} -alkoksiryhmä on metoksi.

Esimerkkejä C_{1-4} -alkyyli ryhmistä, joita R^5 esittää, ovat metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli. Erityisesti se on metyyli tai n-butyli.

Esimerkkejä hydroksi- C_{1-4} -alkyyli ryhmistä, joita R^5 esittää, ovat 2-hydroksietyyli ja 3-hydroksipropyyli.

Esimerkkejä C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli ryhmistä, joita R^5 esittää, ovat metoksietyyli, etoksietyyli ja metoksi propyyli.

Esimerkkejä fenyyli ryhmän mahdollisista substituentteista mahdollisesti substituoidussa fenyyli- C_{1-4} -alkyyli ryhmässä, jota R^5 esittää, ovat hydroksi, halogeeni, C_{1-4} -alkoksi ja C_{1-4} -alkyyli. Edullisesti fenyyli ryhmän substituentti on 4- (eli para-) asemassa suhteessa fenyyli ryhmän kiinnityskohtaan C_{1-4} -alkyyli ryhmän kanssa. Näin ollen esimerkkejä mahdollisesti substituoiduista fenyyli- C_{1-4} -alkyyli ryhmistä R^5 ovat bentsyyli, 2-fenyylietyyli, 3-fenyyli propyyli, 4-hydroksibentsyyli, 2-(4-hydroksifenyyli)etyyli, 3-(4-hydroksifenyyli) propyyli, 4-metoksibentsyyli, 2-(4-metoksifenyyli)etyyli, 3-(4-metoksifenyyli) propyyli, 4-klooribentsyyli, 2-(4-kloorifenyyli)etyyli, 4-metylibentsyyli, 2-(4-metylifenyyli)etyyli ja 3-(4-metylifenyyli) propyyli. Erityisesti se on 2-(4-hydroksifenyyli)etyyli tai 2-(4-metoksifenyyli)etyyli.

Esimerkkejä tämän keksinnön piiriin kuuluvista yhdisteistä ovat:

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5- $\overline{1}$ -metyyli-2-oksopyrid-4-yyli metyyli $\overline{7}$ -4-pyrimidoni;

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5- $\overline{1}$ - $\overline{H}$ $\overline{7}$ -2-oksopyrid-4-yyli metyyli $\overline{7}$ -4-pyrimidoni;

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-aminopyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-
/ $\overline{1}$ -n-butyyli-2-oksopyrid-4-yylimettyyli $\overline{7}$ -4-pyrimidoni;

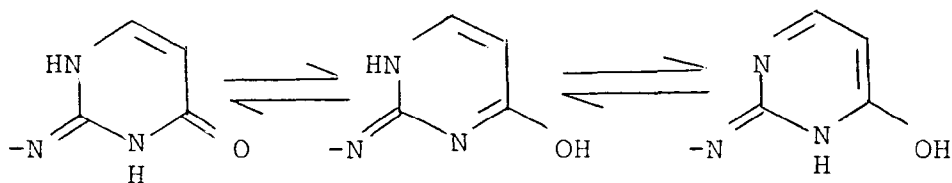
2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-
/ $\overline{1}$ -bentsyyli-2-oksopyrid-4-yylimettyyli $\overline{7}$ -4-pyrimidoni;

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-
/ $\overline{1}$ -(2-fenyylietyyli)-2-oksopyrid-4-yylimettyyli $\overline{7}$ -4-pyrimidoni;

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-
/ $\overline{1}$ -(2-(4-hydroksifenyyli)etyyli)-2-oksopyrid-4-yylimettyyli $\overline{7}$ -
4-pyrimidoni;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

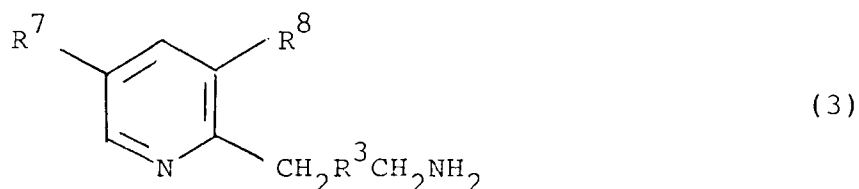
Kaavan (2) mukaisia yhdisteitä esitetään ja kuvataan 4-pyrimidoneina, jotka esiintyvät tasapainossa vastaavien 6-onitautomeerien kanssa. Nämä yhdisteet esiintyvät myös pienemmässä määrin hydroksitautomeereina ja pyrimidiini-rengas voi myös esiintyä seuraavissa tautomeerisissa muodoissa:



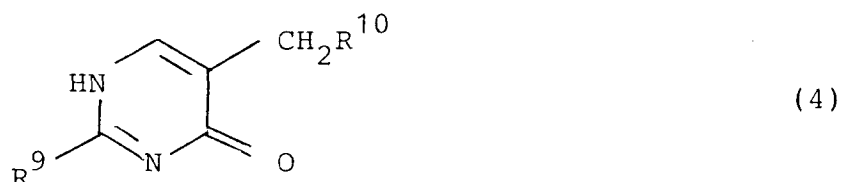
On ymmärrettävä, että kaikki nämä tautomeeriset muodot kuuluvat esillä olevan keksinnön piiriin.

Kaavan (2) mukaiset yhdisteet muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja muodostavien happojen kanssa. Esimerkkejä näistä hapoista ovat kloorivety-, rikki-, bromivety-, fosfori-, viini-, sitruuna-, maleiini-, maito-, 2-hydroksietaanisulfony-, metaanisulfony-, tolueeni-4-sulfony-, etaanidisulfony-, etaanisulfony- ja kamferisulfonyhapot.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, jossa yhdiste, jolla on kaava (3):



tai sen suola, jossa R^7 on ryhmä R^1 tai suojattu aminoryhmä; R^8 on ryhmä R^2 tai suojattu aminoryhmä ja R^3 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (4):



jossa R^9 on ryhmä, joka voidaan korvata amiinilla, ja R^{10} on pyridyyli, joka 2- tai 4-asemassa on substituoitu suojatulla hydroksiryhmällä tai pyridoniryhmä, jonka typpi atomi on substituoitu ryhmällä R^5 , joka tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2), ja tämän jälkeen, tarvittaessa, poistetaan näin saadusta tuotteesta aminoryhmän suojaryhmä; muutetaan mahdollisesti näin saadun tuotteen aminoryhmä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi johdannaiseksi, joka in vivo on muutettaviksi aminoksi; kun R^{10} on pyridyyli, joka on substituoitu jollakin toisella suojatulla hydroksiryhmällä kuin C_{1-4} -alkyyllillä (ja mahdollisesti kun suojaryhmä on C_{1-4} -alkyyli) poistetaan suojaryhmä ja tämän jälkeen muutetaan mahdollisesti näin saatu kaavan (2) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Suojatussa aminoryhmässä R^7 tai R^8 voi suojaryhmä olla mikä tahansa tavanomainen aminosuojaryhmä, joka on pysyvä reaktioolosuhteissa. Se voi esimerkiksi olla C_{1-4} -alkanoyyli, bentsoyyli tai bentsoyyli.

Nämä suojaryhmät voidaan liittää ja poistaa standardimenetelmin.

Kun suojaryhmä ei ole farmaseuttisesti hyväksyttävä ryhmä eikä in vivo aminoksi muutettavissa oleva ryhmä, niin se poistetaan. Kun suojaryhmä on in vivo aminoksi muutettavissa, niin sitä ei tarvitse poistaa, ellei haluta vapaata aminoyhdistettä. Mahdollisesti mikä tahansa vapaa aminoryhmä muutetaan sellaiseksi johdannaiseksi, joka in vivo on muutettavissa vapaaksi aminoryhmäksi. Tämä muuttaminen voidaan suorittaa standardimenetelmin, esimerkiksi asyloimalla tai alkyloimalla.

Esimerkkejä ryhmästä R^9 ovat C_{1-4} -alkyyylitio (erityisesti metyyylitio), bentsyyylitio, kloori, bromi ja nitroamino. Edullisesti R^9 on nitroamino.

Reaktio voidaan suorittaa korotetussa lämpötilassa ilman liuotinta, esimerkiksi $80-170^{\circ}\text{C}$:ssa ja edullisesti $120-140^{\circ}\text{C}$:ssa tai liuottimessa korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi reaktioseoksen refluksointilämpötilassa. Liuottimen valintaan vaikuttavat reagenssien liukoisuusominaisuudet ja R^9 :n luonne. Liuotin on edullisesti pyridiini, pikoliini tai pikoliinien seos, C_{1-4} -alkanolit, edullisesti etanoli tai 1-propanoli, 1,2-etaanidioli, ketoni, esimerkiksi asetoni tai 2-butoni, korkealla kiehuva alkoksiaryylieetteri, esimerkiksi anisoli, tai polaarinen, aproottinen liuotin, esimerkiksi dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforamidi, sulfolaani, asetonitriili tai nitrometaani.

Suojaryhmien käyttö hydroksiryhmän suojaamiseksi on esitetty kirjassa J.F. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, 1973, Plenum Press, ISBN 0-306-30717-0. Esimerkkejä hydroksisuojaryhmistä ovat metoksimetyyli, metyyylitio-metyyli, tetrahydropyranyyli, aryyylimetyyli, esimerkiksi

bentsyyli, C_{1-4} -alkyyli, esimerkiksi metyyli, ja alkanoyyli, esimerkiksi formyyli tai asetyyli.

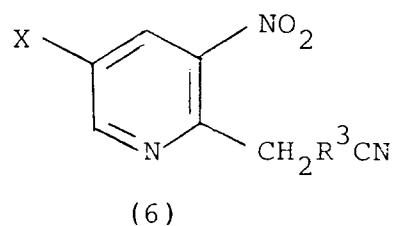
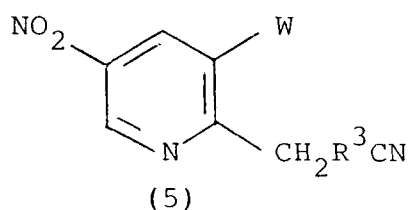
Nämä suojaryhmät voidaan poistaa standardimenetelmin, esimerkiksi happohydrolyysillä, kun suojaryhmä on alkanoyyli tai C_{1-4} -alkyyli.

Kaavan (2) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa standardimenetelmin, esimerkiksi antamalla kaavan (2) mukaisen yhdisteen liuoksen reagoida hapon liuoksen kanssa.

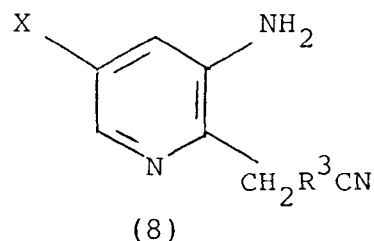
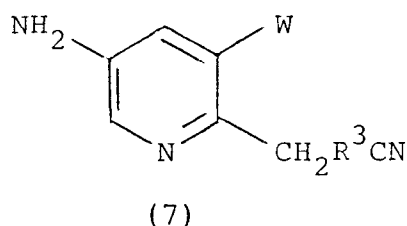
Kaavan (3) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa Eurooppa-patenttihakemuksissa 82303310.5 ja 82303311.3 kuvatuilla menetelmillä tai analogisesti näiden menetelmien kanssa.

Kaavan (3) mukaisia yhdisteitä, jossa toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on amino eikä kumpikaan ole nitro, voidaan myös valmistaa GB-patenttihakemuksessa 8309481 kuvatulla tavalla seuraavasti:

Yhdiste, jolla on kaava (5) tai (6):



jossa W on halogeeni, C_{1-4} -alkyyli tai C_{3-4} -alkoksi ja X on halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli, saatetaan reagoimaan hydratsiinin ja siirtymämetallikatalyytin kanssa yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava (7) tai (8):



jossa R^3 , W ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa (5) ja (6), ja tämän jälkeen näin saatu kaavan (7) tai (8) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan lisämäärän hydatsiinia ja Raney-nikkelin kanssa.

Reaktio suoritetaan kohtuullisessa lämpötilassa, esimerkiksi $5-70^{\circ}\text{C}$:ssa ja edullisesti lämpötilassa, joka on 10°C :een ja huoneenlämpötilan välillä.

Ensimmäinen hydatsiinin pelkistys kaavan (7) ja (8) mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi voidaan suorittaa käyttäen sellaista hydrauskatalyyttiä, joka on heikompä kuin Raney-nikkeli.

Eräs esimerkki heikosta katalyytistä tätä vaihetta varten on palladium inertillä tukiaineella (erityisesti palladium puuhiilellä). Lämpötila, jossa reaktio suoritetaan, riippuu katalyytistä. Kun käytetään heikkoa katalyyttiä, voidaan käyttää korkeampia lämpötiloja, esimerkiksi $55-70^{\circ}\text{C}$. Voimakkaammalla katalyytillä, esimerkiksi Raney-nikkelillä, lämpötila ei käytännössä ylitä 55°C .

Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on 5°C :een ja huoneenlämpötilan välillä, riippumatta katalyytistä.

Ensimmäisen vaiheen suorittamisen jälkeen kaavan (7) tai (8) mukainen yhdiste voidaan ottaa talteen poistamalla katalyytti (esimerkiksi suodattamalla) ja haihduttamalla liuotin. Toinen vaihe voidaan sitten suorittaa liuottamalla

uudelleen näin saatu kaavan (7) tai (8) mukainen yhdiste samaan tai eri liuottimeen ja saattamalla se reagoimaan Raney-nikkelin ja lisämäärän kanssa hydratsiinia.

Reaktio suoritetaan edullisesti yhdistettynä prosessina, eli saattamalla kaavan (5) tai (6) mukainen yhdiste reagoimaan riittävän määrän kanssa hydratsiinia ja katalyytin kanssa kaavan (7) tai (8) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi in situ ja kun ensimmäisen vaiheen katalyytti ei ole Raney-nikkeli, poistamalla katalyytti (esimerkiksi suodattamalla) ja sitten lisäämällä Raney-nikkeliä ja riittävä määrä hydratsiinia kaavan (7) tai (8) mukaisen yhdisteen muuttamiseksi vastaavaksi kaavan (3) mukaiseksi yhdisteeksi.

Ensimmäisen ja toisen vaiheen reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, jonka valinta ei ole kriittinen reaktion onnistumisen kannalta, edellyttäen, että se on olennaisesti inertti reagenssien ja tuotteen suhteen. Esimerkkejä liuottimista, joita voidaan käyttää tässä prosessissa, ovat C_{1-6} -alkanolit, erityisesti metanoli ja etanoli.

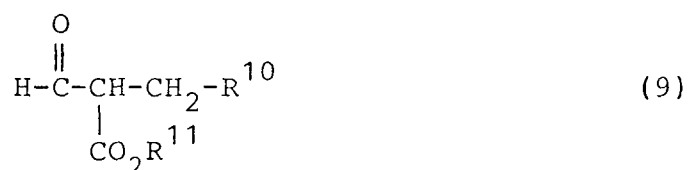
Kummankin vaiheen reaktioajan pituus riippuu reagenssien luonteesta, lämpötilasta, jossa reaktio suoritetaan ja ensimmäisen vaiheen osalta katalyytista. Reaktion kulkua voidaan tarkkailla tavanomaisilla tavoilla, esimerkiksi ohutkerroskromatografialla, ja kun reaktio on mennyt loppuun, tuote voidaan erottaa standardimenetelmin, esimerkiksi poistamalla katalyytti suodattamalla ja haihduttamalla liuotin.

Kaavojen (5) ja (6) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa.

Kaavan (4) mukaisia yhdisteitä, jossa R^{10} on pyridyyli, joka on substituoitu suojatulla hydroksiryhmällä, on kuvattu Eurooppa-patenttihakemuksessa 0017680. Kaavan (4) mukaisia

yhdisteitä, jossa R^{10} on 2-pyridoni, jonka typpi-atomi on substituoitu ryhmällä R^5 , voidaan valmistaa analogisella tavalla.

Kaavan (4) mukaisia yhdisteitä, jossa R^9 on nitroamino, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (9):



jossa R^{10} tarkoittaa samaa kuin kaavassa (4) ja R^{11} on C_{1-4} -alkyyli, reagoimaan nitroguanidiinin kanssa.

Kaavan (4) mukainen yhdiste, jossa R^9 on C_{1-4} -alkyyli-tio tai bentsyyli-tio, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (9) mukainen yhdiste reagoimaan tioureaan kanssa ja suorittamalla tämän jälkeen alkylointi tai bentsylointi.

Kaavan (4) mukaisia yhdisteitä, jossa R^9 on kloori tai bromi, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (9) mukainen yhdiste reagoimaan guanidiinin kanssa ja suorittamalla tämän jälkeen diatsotointi kloorivetyhapossa kupari(I)kloridin ja kuparin läsnäollessa tai suorittamalla diatsotointi bromivetyhapossa kupari(I)bromidin ja kuparin läsnäollessa.

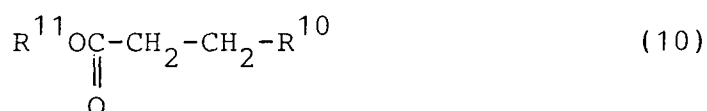
Kaavan (9) mukaisen yhdisteen reaktiot nitroguanidiinin, tioureaan ja guanidiinin välillä suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa, joka emäs on esimerkiksi alkalimetalli- C_{1-4} -alkoksidi, edullisesti natriummetoksidi tai natriumetoksidi, alkalimetallikarbonaatti tai -hydroksidi, edullisesti kaliumkarbonaatti tai natriumhydroksidi, natriumhydridi tai kvaternäärinen ammoniumhydroksidi, esimerkiksi bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi liuotinseoksen refluksointilämpötilassa. Liuotin on edulli-

sesti C₁₋₄-alkanoli, esimerkiksi etanoli, vesipitoinen C₁₋₄-alkanoli, ketoni, esimerkiksi 2-butanoni tai polaarinen, aprottinen liuotin, esimerkiksi dimetyyliformamidi. Kaavan (9) mukaista yhdistettä voidaan myöskin käyttää esimerkiksi C₁₋₄-alkanolin hemiasetaalin muodossa.

Kaavan (4) mukaisia yhdisteitä, jossa R⁹:llä on muita merkityksiä, voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla.

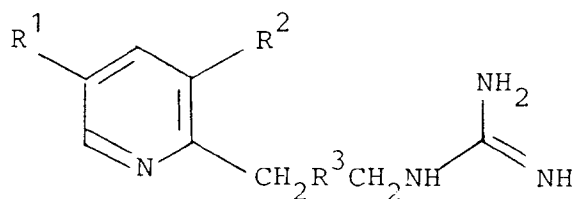
Kaavan (9) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla, esimerkiksi analogisesti GB-patenttijulkaisussa 1582527 esitettyjen menetelmien kanssa.

Kaavan (9) mukaisia yhdisteitä voidaan myöskin valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jolla on kaava (10):



jossa R¹⁰ ja R¹¹ tarkoittavat samaa kuin kaavassa (9), reagoimaan formylointiaineen, esimerkiksi C₁₋₄-alkyyliformiaatin, erityisesti etyyliformiaatin, kanssa vahvan emäksen läsnäollessa. Sopiva emäs on natriumhydridi 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Vaihtoehtoinen emäs voi olla natrium eetterissä.

Kaavan (2) mukaisia yhdisteitä voidaan myöskin valmistaa saattamalla guanidiini, jolla on kaava (11):



jossa R¹, R² ja R³ tarkoittavat samaa kuin kaavassa (2), reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (12):



jossa R^4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2) ja R^{12} on C_{1-4} -alkyyli (edullisesti etyyli) bentsyyli tai fenyyli.

Reaktio voidaan suorittaa kuumentamalla kaavan (11) mukaista guanidiinia kaavan (12) mukaisen yhdisteen kanssa mahdollisesti liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, joka vastaa kaavan (12) mukaisen yhdisteen esteriosaa, ts. R^{12}OH , korotetussa lämpötilassa edullisesti emäksen läsnäollessa, erityisesti natriumalkoksidin NaOR^{12} , joka vastaa kaavan (12) mukaisen yhdisteen esteriosaa.

Kaavan (11) mukaisia guanidiineja voidaan valmistaa saattamalla kaavan (3) mukainen amiini reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (13):



jossa R^{13} on poistuva ryhmä, esimerkiksi metyyylitio.

Kaavan (2) mukaisten yhdisteiden histamiini H_1 :den vastaaineaktiivisuus voidaan osoittaa in vitro marsun sykkärsuolikokeella. Tässä kokeessa eristetty osa marsun sykkärsuolta kiinnitetään jännittyneenä (500 mg) kiinnityslaitteen ja siirtolaitteen välille 10 ml:ssa kudoshaudetta ja upotetaan magnesiumvapaaseen Tyrode-liuokseen vakioilmastuksella 30°C :een lämpötilassa. Siirtolaitteen ulostulo vahvistetaan. Vahvistettu ulostulo syötetään vuorostaan vaakakerrospiirituriin. Mitatut määrät histamiinia lisätään kudoshauteeseen niin, että histamiinipitoisuus kasvaa askeleittain, kunnes

supistusvoima saavuttaa maksimin. Kudoshaude huuhdotaan ja täytetään tuoreella magnesiumvapaalla Tyrode-liuoksella, joka sisältää testattavaa yhdistettä. Liuos jätetään kosketukseen kudoksen kanssa 8 minuutiksi ja mitatut määrät histamiinia lisätään jälleen, kunnes maksimi supistuminen rekisteröidään. Koe toistetaan kasvavilla koeyhdisteen väkevyyksillä ja histamiiniannos, joka antaa 50 % maksimi supistuksesta, merkitään muistiin. Annossuhde (DR) laskettiin vertaamalla histamiiniväkevyyksiä, jotka vaaditaan aiheuttamaan 50 % maksimireaktiosta ilman vasta-ainetta ja sen läsnä ollessa. Piirretään Log DR-1:n käyrä Log D:n funktiona (testattavan yhdisteen väkevyys) ja leikkauspiste Log (DR-1)-ordinaatan kanssa otetaan aktiivisuuden mitaksi (pA_2 -arvo). Esimerkkien 1-3 mukaisilla yhdisteillä on pA_2 -arvot yli 8.

Kaavan (2) mukaisten yhdisteiden histamiini H_2 :n vasta-aineaktiivisuus voidaan määrittää in vitro marsun eteiskokeella. Tässä kokeessa itsestään lyövä eristetty osa marsun oikeaa eteistä kiinnitetään jännittyneenä (300 mg) kiinnityslaitteen ja siirtolaitteen välille 10 ml:ssa kudoshaudetta ja upotetaan McEwensin liuokseen vakioilmastuksella $37^{\circ}C$:n lämpötilassa. Siirtolaitteen ulostulo vahvistetaan. Ulostulo syötetään vuorostaan vaakakerrospiirturiin. Mitatut määrät histamiinia lisätään kudoshauteeseen niin, että histamiiniväkevyys kasvaa askeleittain, kunnes lyöntinopeus saavuttaa maksimin. Kudoshaude huuhdotaan ja täytetään tuoreella McEwensin liuoksella, joka sisältää testattavaa yhdistettä. Liuos jätetään kosketukseen kudoksen kanssa 60 minuutiksi ja mitatut määrät histamiinia lisätään, kunnes maksiminopeus rekisteröidään. Koe toistetaan kasvavilla koeyhdisteen väkevyyksillä ja histamiiniannos, joka antaa 50 % maksiminopeudesta merkitään muistiin. Annossuhde (DR) laskettiin vertaamalla histamiinin väkevyyksiä, jotka vaaditaan aiheuttamaan 50 % maksimireaktiosta ilman vasta-ainetta ja sen läsnä ollessa. Piirretään Log DR-1:n käyrä Log D:n funktiona (testattavan yhdisteen väkevyys) ja leikkauspiste Log (DR-1)-ordinaatan

kanssa otetaan aktiivisuuden mitaksi (pA_2 -arvo). Esimerkkien 1-3 mukaisten yhdisteiden pA_2 -arvot ovat alle 5. Näin ollen pA_2 -arvojen ero on suurempi kuin 3.

Kaavan (2) mukaisten yhdisteiden aktiivisuus histamiini H_1 :n vasta-aineena voidaan osoittaa in vivo histamiinin aiheuttaman keuhkoputken kuroutuman ehkäisyllä. Kumpaakin sukupuolta olevia marsuja nukutetaan ruiskuttamalla vatsakalvon sisäisesti natriumpentobarbitonia 90 mg/kg. Henkitorveen asetetaan kanyyli. Eläintä tekohengitetään vakioilmamäärällä, joka juuri riittää keuhkojen laajentamiseen. Keuhkojen laajentamiseen tarvittavaa painetta seurataan hengityssysteemistä käyttäen pienpainesiirtolaitetta. Histamiinin suonensisäinen ruiskutus aiheuttaa annoksesta riippuvia nousuja keuhkojen laajentamiseen tarvittavassa paineessa, mikä heijastelee histamiinin keuhkoputkea kurovaa vaikutusta. Histamiinireaktioita voidaan vastustaa käyttämällä histamiini H_1 -reseptorin vasta-aineita.

Annosreaktiokäyrät histamiinille laaditaan annoksilla 20, 40, 80, 160 ja 320 nmoolia/kg. Vasta-aineita annetaan sitten suonensisäisenä ruiskeena ja 5 minuuttia myöhemmin laaditaan uusi histamiiniannoksen reaktiokäyrä nostamalla tarpeen mukaan histamiiniannoksia. Vasta-aineen vaikutus voidaan määrittää kvantitatiivisesti histamiiniannoksen reaktiokäyrän siirtymästä oikealle, joka ilmoitetaan annossuhteena. Sarja vasta-aineiden annoksia voidaan antaa jokaiselle eläimelle, mikä mahdollistaa annossuhteiden laskemisen jokaiselle vasta-aineen annokselle.

Kaavan (2) mukaisten yhdisteiden aktiivisuus histamiini H_2 :n vasta-aineina voidaan määrittää in vivo histamiinin kiihdyttämän mahanesteen erittymisen ehkäisyllä uretaanilla nukutettujen rottien lumen-perfusoiduista mahalaukuista. Tähän menetelmään viittaavat Ash ja Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother., 27, 247 (1966).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttämiseksi histamiini H_1 :n vasta-aineena, niistä voidaan muodostaa farmaseuttisia valmisteita tavanomaisten farmaseuttisten menettelyjen mukaisesti.

Keksintö käsittää myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät kaavan (2) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

Kaavan (2) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa paikallisesti tai elimistöön.

Paikalliskäyttöön tarkoitettuja valmisteita annettavaksi iholle ovat liuokset ja voiteet. Paikalliskäyttöön tarkoitettuja valmisteita annettavaksi hengityselinten seudulle ovat liuokset, jotka on tarkoitettu käytettäväksi sumuttimen kautta tai aerosolina tai mikrohienona sisäänpuhallettavana jauheena. Sisäänpuhallettavana jauheena olevalla aktiivisella aineosalla on pieni hiukkaskoko, ts. alle 50 mikronia ja edullisesti alle 10 mikronia. Aktiivista materiaalia annetaan yhdessä kiinteän kantoaineen, esimerkiksi laktoosin, kanssa, jonka hiukkaskoko on alle 50 mikronia.

Elimistöön antaminen voidaan toteuttaa antamalla lääkettä peräsuolen tai suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Tyypillinen peräpuikkovalmiste sisältää aktiivista yhdistettä yhdessä sideaineen ja/tai voiteluaineen, esimerkiksi gelatiinin tai kookosvoin tai muiden alhaalla sulavien kasvisvahojen tai -rasvojen kanssa. Tyypilliset ruoansulatuskanavan ulkopuoliset valmisteet koostuvat aktiivisen materiaalin liuoksesta tai suspensiosta ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti hyväksyttävän öljyn steriilissä vesipitoisessa kantoaineessa.

Kaavan (2) mukaiset yhdisteet, jotka ovat aktiivisia suun kautta annettuina, voidaan muodostaa siirapeiksi, tableteik-

si, kapsелеiksi ja pastilleiksi. Siirappivalmiste sisältää yleensä yhdisteen suspension tai liuoksen nestemäisessä kantoaineessa, esimerkiksi etanolissa, glyseriinissä tai vedessä yhdessä mauste- tai värjäysaineen kanssa. Kun valmiste on kapselin muodossa, niin raemuodossa oleva kiinteä aine mahdollisesti sideaineen kanssa suljetaan gelatiinikuoreen. Kun valmiste on tabletin muodossa, mitä tahansa sopivaa farmaseuttista kantoainetta, jota rutiinimaisesti käytetään kiinteiden valmisteiden valmistukseen, voidaan käyttää. Esimerkkejä tällaisista kantoaineista ovat magnesiumstea-raatti, tärkkelys, laktoosi, glukoosi, sakkaroosi ja selluloosa. Valmiste on edullisesti yksikköannosmuodossa, esimerkiksi tablettina, kapselina tai annosteltuna aerosolina niin, että potilas voi antaa itselleen yksittäisen annoksen.

Kun katsotaan tarkoituksenmukaisesti, pieniä määriä keuhkoputkea laajentavia aineita ja astmalääkkeitä, esimerkiksi sympatikusta ärsyttäviä amiineja, erityisesti isoprenaliinia, isoetariinia, salbutamoliala, fenyyliiefriiniä ja efedriiniä; ksantiinijohdannaisia, erityisesti teofylliinia ja aminofylliinia; ja kortikosteroideja, erityisesti prednisolonia ja adrenaliinistimulantteja, erityisesti ACTH:ta voidaan sisällyttää mukaan. Kuten yleisenä käytäntönä on, valmisteita seuraa yleensä kirjoitetut tai painetut käyttöohjeet käytettäväksi kyseisessä lääkeshoidossa, tässä tapauksessa histamiini H₁:den vasta-aineena esimerkiksi astman, heinänuhan, nuhan tai allergisen ihottuman hoitoon.

Jokainen oraaliseen käyttöön tarkoitettu annosyksikkö sisältää edullisesti 5-200 mg kaavan (2) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana emäksena laskettuna.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita annetaan normaalisti ihmiselle nuhan, heinänuhan, astman tai allergisen ihottuman hoitoon. Aikuinen potilas saa oraalisen annoksen

välillä 15-400 mg ja edullisesti 15-200 mg tai suonensisäisen, ihonalaisen tai lihaksensisäisen annoksen välillä 1-50 mg ja edullisesti 1-10 mg kaavan (2) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapaana emäksenä laskettuna ja valmistetta annetaan 1-4 kertaa päivässä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

4-(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamiinia (0,445 g) ja 2-nitroamino-5-(1-metyyli-2-okso-4-pyrimidonia (0,45 ml) refluksoitettiin pyridiinissä (2 ml) 9,5 tuntia. Pyridiini poistettiin tyhjössä ja jäännös haihdutettiin uudelleen n-propanolilla (2 x 20 ml), jolloin saatiin ruskea öljy (1,01 g), joka liuotettiin etanoliin (40 ml) ja kuumennettiin puuhiilen (0,1 g) kanssa ja etanoli poistettiin tyhjössä. Saatu keltainen öljy kiteytettiin kahdesti asetonitriili-vedestä (9:1), jolloin saatiin 2-(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)-butyyliamino-5-(1-metyyli-2-okso-4-pyrimidonia (0,38 g), sulamispiste 203-204°C.

Laskemalla kaavasta $C_{21}H_{24}BrN_5O_2$:

C 55,03 H 5,23 N 15,27 Br 17,43

Kokeellisesti: C 54,91 H 5,13 N 15,24 Br 17,89

Esimerkki 2

4-(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamiinia (0,71 g) ja 2-nitroamino-5-(1-bentsyyli-2-okso-4-pyrimidonia (1,0 g) refluksoitettiin pyridiinissä (3 ml) 8 tuntia, lisättiin lisää amiinia (0,13 g) ja reaktioseosta refluksoitettiin vielä 5,5 tuntia. Pyridiini poistettiin tyhjössä ja jäännös haihdutettiin uudelleen n-propanolilla (2 x 40 ml). Jäännös liuotettiin lämpimään etanoliin (10 ml),

lisättiin eetteriä ja liuoksen jäähtyessä saatiin valmoinen kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen asetonitriili-vedestä (9:1), jolloin saatiin 2-[4-(5-bromi-3-metyylipyridi-2-yyli)butyyliamino]-5-(1-bentsyyli-2-oksopiridi-4-yyli-metyyli)-4-pyrimidonia (1,18 g), sulamispiste 140-144°C.

Laskemalla kaavasta $C_{27}H_{28}BrN_5O_2$:

C 60,67 H 5,28 N 13,10 Br 14,95

Kokeellisesti: C 61,14 H 5,27 N 13,29 Br 14,66

Esimerkki 3

(a) Seos, jossa oli väkevää rikkihappoa (35 ml) ja typpihappoa (35 ml), lisättiin tipoittain sekoittaen jäähdytetyyn (5°C) liuokseen, jossa oli 2-amino-5-bromipyridiiniä (50,3 g) väkevässä rikkihapossa (240 ml), pitäen reaktioseoksen lämpötila 5-6°C:ssa koko lisäyksen aikana. Kun lisäys oli suoritettu loppuun reaktioseosta sekoitettiin vielä 1 tunnin ajan 5-8°C:ssa ja lämmitettiin sitten 30°C:een ja annettiin seistä noin 18 tuntia.

Reaktioseokseen lisättiin tipoittain lisää väkevää typpihappoa (35 ml) sekoittaen ja pitäen lämpötila 30-40°C:ssa. Osa (50 ml) tätä liuosta kaadettiin kuumaan (noin 70°C) veteen (100 ml) sekoittaen voimakkaasti ja tämä seos kuumennettiin 120°C:een. Kehittyy kaasua. Kun kaasun kehitys oli lakannut lisättiin lisäannoksia (75 ml) reaktioseosta pitäen lämpötila 120°C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, saatu liuos kaadettiin jäihin (1 kg) ja jäähdytettiin suola/jää-hauteella. Muodostui hienoja oranssin värisiä kiteitä, jotka poistettiin suofattamalla ja kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidin/vedestä, jolloin saatiin 2-hydroksi-3-nitro-5-bromipyridiiniä (23,5 g), sulamispiste 240-243°C.

(b) Liuosta, jossa oli 2-hydroksi-3-nitro-5-bromipyridiiniä (23,4 g) fosforyylikloridissa (16 ml), kuumennettiin refluksoiden 2,5 tuntia. Reaktioseosta kaadettiin jää/veteen ja muodostui ruskea kiinteä aine, joka poistettiin suodattamalla. Kiinteä aine liuotettiin kloroformiin, kuivattiin (MgSO_4) ja tehtiin värittömäksi kuumentamalla puuhiilen kanssa 30 minuutin ajan. Värittömän liuoksen liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine (24,0 g), joka kiteytettiin uudelleen eetteri/petroolieetteristä ($40-60^\circ\text{C}$), jolloin saatiin 2-kloori-3-nitro-5-bromipyridiiniä (19,4 g), sulamispiste $66-68^\circ\text{C}$.

(c) Liuos, jossa oli 2-(2-syanietyyli)malonihapon dietyyli-esteriä (24,2 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (2,45 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml), 20°C :ssa typen alaisena. Tähän seokseen lisättiin 2-kloori-3-nitro-5-bromipyridiiniä (22 g) ja näin saatu seos kuumennettiin $93-95^\circ\text{C}$:een. Pieni määrä tetrahydrofuraania sai tislautua pois. Seosta kuumennettiin refluksoiden 2,5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja neutralisoitiin pH-arvoon 7 väkevällä kloorivetyhapolla. Vesifaasi uutettiin kloroformilla, kuivattiin (MgSO_4), tehtiin värittömäksi puuhiilellä ja suodatettiin piihappopylvään läpi. Kloroformieluentti haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kiteytyi hitaasti. Kiteet pestiin petroolieetterillä ($40-60^\circ\text{C}$) ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-(5-bromi-3-nitropyrid-2-yyli)-4,4-bis(karbetoksi)butyronitriiliä (28 g), sulamispiste $58-62^\circ\text{C}$.

(d) 4-(5-bromi-3-nitropyrid-2-yyli)-4,4-bis(karbetoksi)-butyronitriiliä (21,8 g) lisättiin seokseen, jossa oli natriumhydroksidin vesiliuosta (1 M, 263,6 ml) ja metanolia (635 ml). Näin saatua seosta sekoitettiin 19 tuntia. Seos hapotettiin pH-arvoon 1,5 lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja seosta kuumennettiin 50°C :ssa 4,75 tuntia. Liuos neutralisoitiin pH-arvoon 7 natriumhydroksidiliuoksella ja

metanoli poistettiin tislaamalla. Jäljelle jäänyt vesiliuos uutettiin kloroformilla, jolloin saatiin öljy (11,2 g), joka kromatografoitiin kloroformilla piihappopylväässä, jolloin saatiin 5-bromi-3-nitro-2-(3-syaanipropyli)pyridiiniä (9,6 g) keltaisena kiinteänä aineena, sulamispiste 73-76°C.

(e) Suspensioon, jossa oli hienojakoista 5-bromi-3-nitro-2-(3-syaanipropyli)pyridiiniä (8,4 g) etanolissa (350 ml), lisättiin typpi-atmosfäärissä etanolilla kostutettua Raney-nikkeliä (34 g). Seos jäähdytettiin (10°C) ja siihen lisättiin liuosta, jossa oli hydratsiinihydraattia (2,34 ml) etanolissa (10 ml), pitäen reaktiolämpötila välillä 12-15°C. Reaktioseos sai lämmetä huoneenlämpötilaan samalla kun seosta sekoitettiin jatkuvasti ja siihen lisättiin annoksittain (2,3 ml) liuosta, jossa oli hydratsiinihydraattia (15,5 ml) etanolissa (3 ml), säännöllisin väliajoin 46 tunnin ajan. Ennen jokaista lisäystä reaktioseos jäähdytettiin 15°C:een. 23 tunnin jälkeen lisättiin lisää Raney-nikkeliä (6 g). Reaktio keskeytettiin 47 tunnin jälkeen. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja reaktioseos laskettiin piimaapatsaan läpi. Haihdutettaessa liuotin saatiin öljy (7,9 g), joka kromatografoitiin piihappopylväällä eluoimalla etyyliasettaatti/etanol/0,880 ammoniakilla (15:10:2), jolloin saatiin 3-amino-5-bromi-2-(4-aminobutyyli)pyridiiniä (4,0 g) öljynä.

(f) 4-(5-bromi-3-aminopyrid-2-yyli)butyyliamiinia (0,5 g) ja 2-nitroamino-5-(1-n-butyli-2-oksopyrid-4-yyli)metyyli)-4-pyrimidonia (0,65 g) refluksoitiin pyridiinissä (2 ml) 22 tuntia. Pyridiini haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös väkevöitiin uudelleen n-propanolilla (2 x 30 ml), jolloin saatiin öljy (1,08 g). Tämä öljy kromatografoitiin piihappopylväällä eluoiden etyyliasettaatti/etanol/0,88 ammoniakilla (15:10:2), jolloin saatiin ruskea öljy (0,87 g), joka kietytettiin kahdesti etanol/eetteri/vesi-seoksesta, jolloin saatiin 2-(4-(5-bromi-3-aminopyrid-2-yyli)-butyyliamino)-5-(1-n-butyli-2-oksopyrid-4-yyli)metyyli)-4-pyrimidonia

(0,56 g), sulamispiste 140-150°C, kutistuu 89-100°C:ssa (dehydraatio).

Esimerkki 4

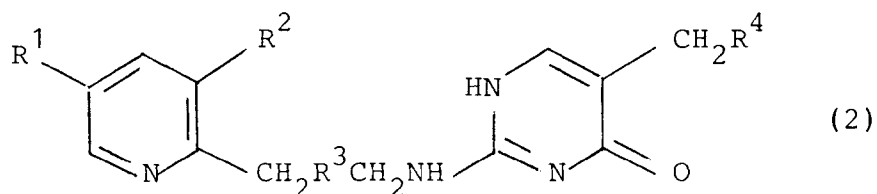
4-(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamiinia (3,0 g) ja 2-nitroamino-5-(2-metoksipyrid-4-yylimetyyli-4-pyrimidonia (3,0 g) refluksoitiin pyridiinissä (10 ml) 20 tuntia. Pyridiini poistettiin tyhjössä ja jäännös konsentroitiin uudelleen n-propanolilla (2 x 30 ml), jolloin saatiin öljy (5,88 g), joka kiteytettiin etanoli/eetteri/vedestä ja tämän jälkeen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-(2-metoksipyrid-4-yylimetyyli)-4-pyrimidonia (3,81 g), sulamispiste 120-212°C.

Esimerkki 5

2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-(2-metoksipyrid-4-yylimetyyli)-4-pyrimidonin (1,0 g) annettiin reagoida kloorivedyn etanoliliuoksen kanssa refluksoiden 27 tuntia, jolloin saatiin vaalean keltainen öljy, joka kiteytyi seistessään. Tuote hierrettiin etanolissa ja kiteytettiin kahdesti uudelleen etanoli/metanoli-seoksesta, joka sisälsi pienen määrän kloorivetyä, jolloin saatiin 2- $\overline{4}$ -(5-bromi-3-metyylipyrid-2-yyli)butyyliamino $\overline{7}$ -5-(1-H-2-oksopyrid-4-yylimetyyli)-4-pyrimidonia hydrokloridina (0,89 g), sulamispiste 232-235°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (2):



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa

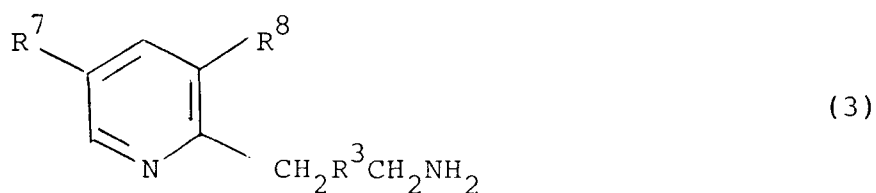
R^1 on halogeeni, nitro, amino (tai aminoryhmän farmaseuttisesti hyväksyttävä johdannainen, joka in vivo on muutettavissa aminoksi) tai C_{1-4} -alkyyli;

R^2 on halogeeni, nitro, amino (tai aminoryhmän farmaseuttisesti hyväksyttävä johdannainen, joka in vivo on muutettavissa aminoksi), C_{1-4} -alkyyli tai C_{3-4} -alkoksi;

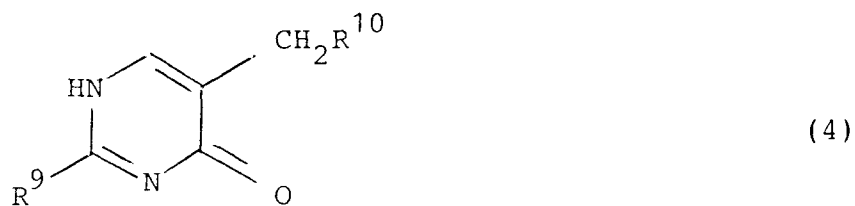
R^3 on C_{1-3} -alkyleeniryhmä; ja

R^4 on pyridoniryhmä, jonka typpi-atomi mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R^5 , jossa R^5 on C_{1-4} -alkyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli- C_{1-4} -alkyyli tai R^4 on 2- tai 4- C_{1-4} -alkoksi-pyridiyliryhmä,

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (3):

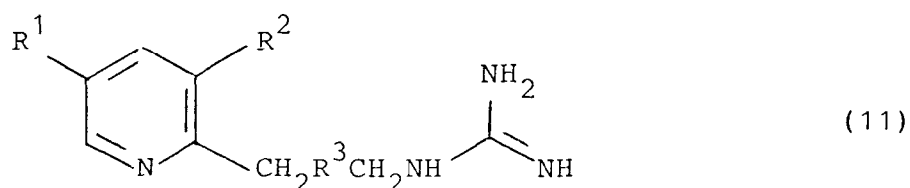


tai sen suola, jossa R^7 on ryhmä R^1 tai suojattu aminoryhmä ja R^8 on ryhmä R^2 tai suojattu aminoryhmä ja R^3 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (4):



jossa R^9 on ryhmä, joka voidaan korvata amiinilla, ja R^{10} on pyridyyli, joka 2- tai 4-asemassa on substituoitu suojatulla hydroksiryhmällä tai pyridoniryhmä, jonka typpi atomi on substituoitu ryhmällä R^5 , joka tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2), ja tämän jälkeen, tarvittaessa, poistetaan näin saadusta tuotteesta aminoryhmän suojaryhmä; muutetaan mahdollisesti näin saadun tuotteen aminoryhmä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi johdannaiseksi, joka in vivo on muutettavissa aminoksi; kun R^{10} on pyridyyli, joka on substituoitu jollakin toisella suojatulla hydroksiryhmällä kuin C_{1-4} -alkyyli (ja mahdollisesti kun suojaryhmä on C_{1-4} -alkyyli) poistetaan suojaryhmä ja tämän jälkeen muutetaan mahdollisesti näin saatu kaavan (2) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi;

tai guanidiini, jolla on kaava (11):



jossa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (2), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (12):



jossa R^4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (2) ja R^{12} on C_{1-4} -alkyyli, bentsyyli tai fenyyli; ja tämän jälkeen muutetaan

mahdollisesti näin saadun tuotteen aminoryhmä farmaseuttisesti hyväksyttäväksi johdannaiseksi, joka in vivo on muutettavissa aminoksi; ja muutetaan mahdollisesti näin saatu kaavan (2) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^9 kaavan (4) mukaisessa yhdisteessä on nitroamino.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^1 on bromi.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^2 on metyyli tai amino.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^4 on 2-oksopyyrid-4-yyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että R^5 on vety, metyyli, butyyli tai bentsyyli.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

791144 Co2 D 401/14

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

FI 62668 Co2 D 401/14

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

em

Allekirjoitus