

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 912623 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **912623**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D239/48
C07D403/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.05.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.05.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.12.1991**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

01.06.1990 GB 9012316

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Leach, Michael John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • Nobbs, Malcolm Stuart, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • Iyer, Ramachandran, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 • Yeates, Clive Leonard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
5 • Skone, Philip Alan, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Farmakologisesti aktiivisia keskushermostoon vaikuttavia yhdisteitä et

Farmakologiskt aktiva föreningar med verkan på det centrala nervsystem

Farmakologisesti aktiivisia keskushermostoon vaikuttavia yhdisteitä

Tämä keksintö koskee ryhmää substituoituja 5-aryylipyrimidiinejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia formulaatioita ja niiden käyttöä hoidossa, erityisesti useiden keskushermoston (CNS) häiriöiden ja sairaustilojen hoidossa.

Glutamaatti on kiihottava aminohappo, joka toimii hermovälittäjänä. Kuitenkin kun sen ekstrasellulaarinen pitoisuus on riittävän korkea, glutamaatti toimii voimakkaana neurotoksiinina, joka pystyy tappamaan keskushermoston neuroneja (Rothman & Olney (1986) Prog. Brain. Res., 63, 69). Glutamaatin neurotoksinen vaikutus on yhdistetty useisiin keskushermoston häiriöihin ja sairaustiloihin, joita ovat mm. aivojen iskeeminen vaurio ja krooniset neurodegeneratiiviset sairaudet kuten Alzheimerin tauti, liikehermoston sairaudet ja Huntingtonin tanssitauti (Meldrum Clinical Science 68 (1985) 113 - 122). Lisäksi glutamaatti on yhdistetty muihin neurologisiin sairauksiin kuten epilepsiaan, manaiseen depressioon, depressioon, skitsofreniaan, korkeapaineneurologiseen oireyhtymään, krooniseen kipuun, kolmoishermostosärkyyn ja migreeniin.

EP-patenttihakemuksessa nro 89 312 723.3 (EP-A-0 372 934) esitetään substituoitujen fenyylipyrimidiinien geneerinen ryhmä käytettäväksi nisäkkään keskushermoston häiriöiden tai sairauksien hoitamiseen tai ehkäisemiseen tarkoitetun lääkkeen valmistukseen.

Tämä keksintö tarjoaa yhdisteen, joka valitaan seuraavasta ryhmästä, ja tällaisten yhdisteiden suolat:

1. 2,4-diamino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;

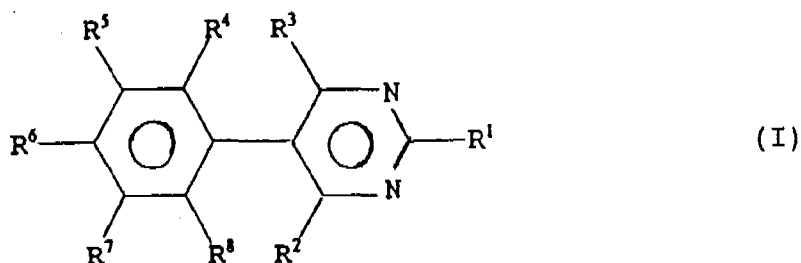
2. 2,4-diamino-6-metyyli-5-(2,3,6-trikloorifenyyli)pyrimidiini;

3. 2,4-diamino-5-(4-amino-2,3,5-trikloorifenyyli)-pyrimidiini;
4. 4-amino-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6-metyyli-5-(3,4,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 5 5. 2,4-diamino-5-(3,4,5-trikloorifenyyli)-6-metyyllipyrimidiini;
- 6.4-amino-2-dietyyliamino-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 7.4-amino-2-(2-isopropyliamino)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 10 8. 4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini;
9. 2,4-diamino-5-(4-jodi-2,3,5-trikloorifenyyli)-pyrimidiini;
- 15 10. 4-amino-2-(4-metyyli-4-oksidi-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-trifluorimetyyllipyrimidiini;
- 11.4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-metoksimetyyli-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini;
- 20 12. 2,4-diamino-5-[4-(N',N'-dimetyylisulfamoyyli)-2,3,5-trikloorifenyyli]pyrimidiini;
13. 2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(1-piperidinyyli)pyrimidiini;
14. 4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6-trifluorimetyyllipyrimidiini;
- 25 15.2,4-diamino-5-(2,3,4,5-tetrakloorifenyyli)pyrimidiini;
- 16.cis-4-amino-2-(3,5-dimetyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 30 17. 4-amino-2-(4-n-propyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
18. 4-amino-2-(4-metyyli-4-oksidi-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
19. 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-2-nitrofenyyli)-6-metyyllipyrimidiini;
- 35

20. 2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini;
21. 2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(N-morfoli-
no)pyrimidiini;
- 5 22. 4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
23. 4-amino-2-(N-morfolino)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-metyylipyrimidiini;
24. 4-amino-2-(N-morfolino)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;
- 10 25. 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)pyrimidiini;
26. 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-6-metyylipyrimidiini;
- 15 27. 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;
28. 4-amino-2-(4-n-butyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
29. 4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 20 30. 4-amino-2-(4-isopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
31. 4-amino-2-(4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
- 25 32. 4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;
33. 4-amino-2-(4-isopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;
34. 4-amino-2-(4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini;
- 30 35. 4-amino-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,4,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini.

Tämä keksintö tarjoaa edelleen tietyt yhdisteryhmät, jotka käsittävät tietyt edellä luetelluista yhdis-

teistä. Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan ensin ryhmä yhdisteitä, joilla on kaava (I)



jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät ryhmää $-NR^{13}R^{14}$, jossa R^{13} ja R^{14} voivat toisistaan riippumatta merkitä vetyä tai alkyylia tai muodostaa yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklisen renkaan, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyl- tai aryylialkyyli-ryhmällä ja joka mahdollisesti sisältää edelleen heteroatomin, esim. N-morfolino, N-piperatsinyyli, N-4-(C_{1-4} -alkyyli)piperatsin-1-yyli; R^3 on vety, halogeenialkyyl (esim. trifluorimetyyli), alkoksimetyyli (esim. metoksimetyyli), C_{1-4} -alkyyli; R^4 on vety, nitro tai halogeeni; R^5 on vety tai halogeeni; R^6 on vety, halogeeni, amino, alkyylamino, dialkyylamino; R^7 on vety tai halogeeni; R^8 on vety tai halogeeni; ja niiden suolat.

15

20

25

Yhden kaavan (I) mukaisten yhdisteiden toteutusmuodon mukaisesti R^1 on amino, N-alkyyliamino, N,N-dialkyylamino, N-morfolino, N-piperatsinyyli, N-4-alkyyli-piperatsin-1-yyli) tai N-4-(arylialkyyli)piperatsin-1-yyli; R^2 on amino, N-morfolino tai N-piperidino.

30

Keksintö tarjoaa myös toisen ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^8 ovat edellä määritellyt ja R^5 , R^6 ja R^7 merkitsevät kukin klooria tai jodia.

Keksintö tarjoaa myös kolmannen ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^8 ovat edellä määritellyt, R^6 on amino ja R^5 ja R^7 merkitsevät klooria.

5 Keksintö tarjoaa myös neljännen ryhmän kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 ovat edellä määritellyt, R^4 ja R^8 merkitsevät kumpikin vetyä, ja R^5 ja R^7 merkitsevät kumpikin klooria, edellyttäen, että kun R^6 on vety, R^2 on amino ja R^1 on amino tai N-metyylipiperatsinyyli, niin R^3 on muu kuin metyyli tai metoksimetyyli.

10

Erityisen edullisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

2,4-diamino-5-(4-amino-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
 15 4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini;

4-amino-2-(4-n-propyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini;
 4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloori-
 20 fenyyli)pyrimidiini;

ja niiden suolat. Edellä mainitut yhdisteet ovat tehokkaita ekstrasellulaarisen glutamaatin vapautumisen inhibiittoreita, ja niiden vaikutus entsyymidihydrofolaattireduktaasia vastaan on merkityksetön. Toisella nimetyllä yhdisteellä on osoitettu olevan pitkä puoliintumisaika rotassa.

25

Tämä keksintö käsittää edellä määritellyt yhdisteet so. erityisesti nimetyt yhdisteet ja kaavan (I) mukaiset yhdisteet suolamuodossa, erityisesti happoadditiosuoloina. Sopivia happoadditiosuoloja ovat suolat, jotka ovat muodostuneet sekä orgaanisten että epäorgaanisten happojen kanssa. Tällaiset happoadditiosuolat ovat tavallisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä, vaikka ei-farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen suolat voivat olla käyttökelpoisia kyseessä olevan yhdisteen valmistuksessa ja puhdistuksessa. Siten edullisia suoloja ovat mm. suolat, jotka ovat

30

35

muodostuneet vetykloridi-, vetybromidi-, rikki-, sitruuna-, viini-, fosfori-, maito-, palorypäle-, etikka-, meripihka-, oksaali-, fumaari-, maleiini-, oksaloetikka-, metaanisulfony-, etaanisulfony-, p-tolueenisulfony-, bentseenisulfony- ja isetionihappojen kanssa. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa saattamalla vapaan emäksen muodossa oleva sopiva yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa tai ehkäistäessä nisäkkään keskushermoston neurodegeneratiivista tai muuta neurologista sairautta, jonka keskushermoston etiologia käsittää hermovälittäjäglutamaatin liikavapautumisen.

Tällaiset sairaudet voivat olla joko akuutteja tai kroonisia. Akuuttitila käsittää aivojen iskeemisen vaurion, joka voi aiheutua useista eri syistä, joita ovat mm. halvaus, sydänpysähdys, sydämen ohitusleikkaus, neonataali anoksia ja hypoglykemia; ja myös selkäytimen tai aivojen fyysisen vaurion tai vamman. Kroonisia sairauksia ovat mm. Alzheimerin tauti, Huntingtonin tanssitauti, olivopontocerebraalinen atropia ja liikehermoston sairaudet. Muita neurologisia tiloja, joita voidaan hoitaa keksinnön mukaisella yhdisteellä, ovat mm. depressio, maaninen depressio, skitsofrenia, krooninen kipu, epilepsia, kolmoishermostosärky ja migreeni.

Vielä yhden aspektin mukaisesti tämä keksintö tarjoaa menetelmän keskushermoston neurodegeneratiivisen tai muun neurologisen sairauden hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi nisäkkäässä, mukaanlukien ihmisen, jonka keskushermoston etiologia käsittää hermovälittäjäglutamaatin liikavapautumisen, joka menetelmä käsittää tämän keksinnön mukaisen yhdisteen, joka on edellä määritelty, ei-toksisen tehokkaan määrän antamisen mainitulle nisäkkäälle.

Keksintö tarjoaa myös tämän keksinnön mukaisen yhdisteen, kuten edellä on määritelty, käytettäväksi hoidos-

sa, erityisesti keskushermoston neurodegeneratiivisen tai muun neurologisen sairauden hoidossa tai ehkäisyssä, jonka keskushermoston etiologia käsittää hermovälittäjäglutamaatin liikavapautumisen. Keksintö tarjoaa edelleen tämän

5 keksinnön mukaisen yhdisteen, kuten edellä on määritelty, käytön valmistettaessa lääkettä keskushermoston neurodegeneratiivisen tai muun neurologisen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn, jonka keskushermoston etiologia käsittää hermovälittäjäglutamaatin liikavapautumisen.

10 Vaikka tämän keksinnön mukaiset yhdisteet on mahdollista antaa raakakemikaalina, on edullista antaa ne farmaseuttisena formulaationa. Tämän keksinnön mukaiset formulaatiot käsittävät tämän keksinnön mukaisen yhdisteen, kuten edellä on määritelty, tai sen farmaseuttisesti

15 hyväksyttävän suolan yhdessä yhden tai useamman sitä varten tarkoitetun farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa ja mahdollisesti muiden terapeuttisten aineosien kanssa. Kantajan (kantajien) täytyy olla "hyväksyttäviä" sikäli, että niiden täytyy olla formulaation muiden aineosien kanssa sekoitettavia eivätkä ne saa olla vahingollisia

20 formulaation saajalle.

Formulaatioita ovat formulaatiot, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti, parenteraalisesti (mukaanlukien ihonalaisesti, ihonsisäisesti, lihaksensisäisesti ja las-

25 kimonsisäisesti), rektaalisesti ja paikallisesti (mukaanlukien iholle, poskeen ja kielen alle), vaikka sopivin tapa voi riippua esimerkiksi saajan tilasta ja sairaudesta. Formulaatiot voidaan sopivasti antaa yksikköannostusmuodossa, ja ne voidaan valmistaa millä tahansa farmasian

30 alalla hyvin tunnetuista menetelmistä. Kaikki menetelmät käsittävät vaiheen, jossa tämän tässä määritelty keksinnön mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ("aktiivinen aineosa") yhdistetään kantajan kanssa, joka muodostuu yhdestä tai useammasta lisäaineosasta.

35 Yleensä formulaatiot valmistetaan yhdistämällä tasaisesti

ja perusteellisesti aktiivinen aineosa nestemäisten kantajien tai hienojakoisten kiinteiden kantajien tai molempien kanssa ja sen jälkeen tarvittaessa muotoilemalla tuote haluttuun formulaatioon.

5 Tämän keksinnön mukaiset formulaatiot, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti, voidaan antaa erillisinä yksikköinä kuten kapsleina tai tabletteina, jotka sisältävät kukin etukäteen määrätyn määrän aktiivista aineosaa; jauheina tai rakeina; liuoksena tai suspensiona vesipitoisessa nesteessä tai ei-vesipitoisessa nesteessä; tai öljyvedessä -neste-emulsiona tai vesi öljyssä -neste-emulsiona. Aktiivinen aineosa voidaan myös antaa isona pillerinä, lääkepuurona tai tahnana.

15 Tabletti voidaan valmistaa puristamalla tai valamalla muottiin, mahdollisesti yhden tai useamman lisäaineosan kanssa. Puristetut tabletit voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa aktiivinen aineosa vapaasti virtaavassa muodossa kuten jauheena tai rakeina, mahdollisesti sekoitettuna sitovan aineen, voiteluaineen, inertin laimentimen, luistoaineen, pinta-aktiivisen aineen tai dispergointiaineen kanssa. Muottiin valetut tabletit voidaan valmistaa valamalla muottiin sopivassa koneessa seos, jonka muodostaa jauhemainen yhdiste, joka on kostutettu inertillä nestemäisellä laimentimella. Tablettilit voidaan 25 mahdollisesti päällystää tai uurtaa, ja ne voidaan formuloida niin, että niiden aktiiviselle aineosalle saadaan hidas tai kontrolloitu vapautuminen.

Parenteraalisesti annettaviksi tarkoitettuja formulaatioita ovat mm. vesipitoiset ja ei-vesipitoiset steriilit injektio- 30 liuokset, jotka voivat sisältää antioksidantteja, puskureita, bakteerien kasvua ehkäiseviä aineita ja liuotettuja aineita, jotka muuttavat formulaation tarkoitettun saajan veren kanssa isotoniseksi; ja vesipitoiset ja ei-vesipitoiset steriilit suspensiot, jotka voivat käsittää 35 suspendointiaineita ja sakeuttamisaineita. Formulaa-

tiot voidaan antaa yksikköannos- tai moniannossäiliöissä, esimerkiksi suljetuissa ampulleissa ja viaaleissa, ja ne voidaan varastoida pakastuskuivatussa (lyofilisoidussa) tilassa, joka vaatii ainoastaan steriilin nestemäisen kantajan, esimerkiksi injektointia varten tarkoitetun veden, 5 lisäyksen välittömästi ennen käyttöä. Nopeasti valmistettavat injektiooliuokset ja suspensiot voidaan valmistaa steriileistä edellä kuvatun kaltaisista jauheista, rakeista ja tableteista.

10 Rektaalisesti annettaviksi tarkoitetut formulaatiot voidaan antaa peräpuikkona tavallisten kantajien kuten kaakaorasvan tai polyetyleeniglykolin kanssa.

Paikallisesti suuhun, esimerkiksi poskeen tai kielelle, annettavia formulaatioita ovat mm. tabletit, 15 jotka käsittävät aktiivisen aineosan maustetussa pohjassa kuten sakkaroosissa ja akaasiassa tai tragantissa, ja pastillit, jotka käsittävät aktiivisen aineosan pohjassa kuten gelatiinissa ja glyseriinissä tai sakkaroosissa ja akaasiassa.

20 Edulliset yksikköannostusformulaatiot sisältävät jäljempänä esitetyn tehokkaan annoksen tai sen sopivan fraktion aktiivista aineosaa.

Tulisi ymmärtää, että edellä erityisesti mainittujen aineosien lisäksi tämän keksinnön mukaiset formulaatiot 25 voivat käsittää muita alalla tavanomaisia aineita siten, että otetaan huomioon kyseessä olevan formulaation tyyppi, esimerkiksi oraalisesti annettaviksi sopivia muita aineita voivat olla aromiaineet.

Esityksen tabletit tai muut muodot, jotka tarjotaan 30 erillisinä yksikköinä, voivat sopivasti sisältää keksinnön mukaista yhdistettä määrän, joka on tehokas sellaisena annostuksena, tai moniannoksina, esimerkiksi yksikköinä, jotka sisältävät 5 mg - 500 mg, tavallisesti noin 10 mg - 250 mg.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään edullisesti keskushermoston häiriöiden tai sairauksien hoitamiseen oraalisella antamisella tai injeksiolla (intraparenteraalisesti tai ihonalaisesti). Potilaalle annettavan yhdisteen tarkka määrä on hoitavan lääkärin vastuulla. Kuitenkin käytetty annos riippuu useista tekijöistä, joita ovat mm. potilaan ikä ja sukupuoli, hoidettava tietty sairaus ja sen vakavuus. Siten esimerkiksi hoidettaessa epilepsiapotilasta annosalue on todennäköisesti merkittävästi alhaisempi kuin hoidettaessa potilasta halvauksen jälkeen aivojen iskeemisen vaurion lievittämiseksi. Myös antotapa todennäköisesti vaihtelee riippuen tilasta ja sen vakavuudesta.

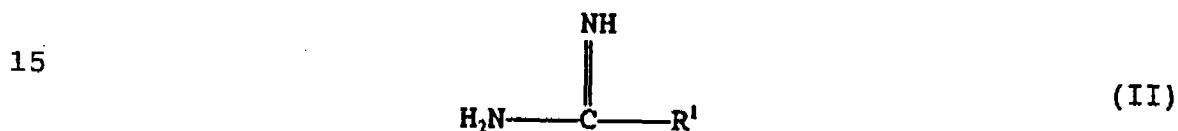
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti tai injeksiolla annoksena, joka on 0,1 - 30 mg/kg vuorokaudessa. Aikuisten ihmisten annosalue on yleensä alueella 8 - 2 400 mg/vuorokausi ja edullisesti suunnilleen 35 - 1050 mg/vuorokausi. Koska tietyt tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat pitkävaikutteisia, voi olla edullista antaa ensin ensimmäisenä vuorokautena annos, joka on 70 - 2400 mg, sitten seuraavina vuorokausina alhaisempi annos, joka on 20 - 1200 mg.

Pitkävaikutteiset yhdisteet ovat kliinisesti edullisia, koska niitä on helpompi käsitellä. Kroonisessa tilassa ne voidaan antaa ilman infuusiota ja on olemassa suoran lääkinällisen intervention minimi; myös akuuteissa tiloissa potilaan sopeutuvuutta edistetään minimoimalla päivittäinen annos. Päinvastoin taas lyhytvaikutteiset yhdisteet sallivat klinikon yhdisteen farmakologisen vaikutuksen kontrolloimisen erittäin tarkasti, koska tällaiset yhdisteet poistuvat keskushermostosta nopeasti.

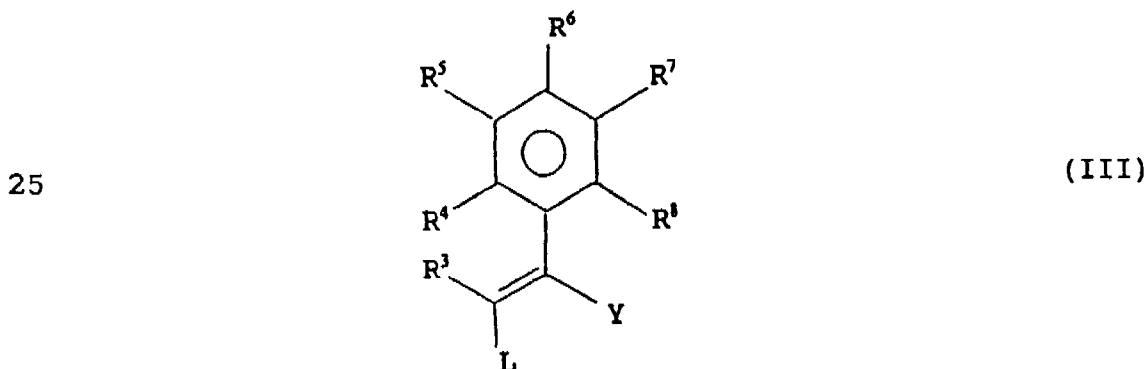
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä, joka tunnetaan alalla analogisten yhdisteiden valmistukseen (esim. JACS vol 73 (1951) 3 763 - 3 770).

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet 1 - 35, jotka on esitetty edellä, ovat kaikki kaavan (I) mukaisia niin, että substituentteilla $R^1 - R^8$ on sopivat merkitykset, jotka ilmenevät yhdisteiden nimistä. Seuraavassa menettelyn kuvauksessa termi "kaavan (I) mukainen yhdiste" viittaa yhteen edellä määritellyistä yhdisteistä 1 - 35 tai yhteen kaavan (I) mukaisen yhdisteen neljästä ryhmästä, jotka on esitetty edellä.

Ensimmäisen yleisen menettelyn (A) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuola voidaan valmistaa saattamalla sopiva yhdiste, jolla on kaava (II)



20 tai sen suola reagoimaan sopivan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



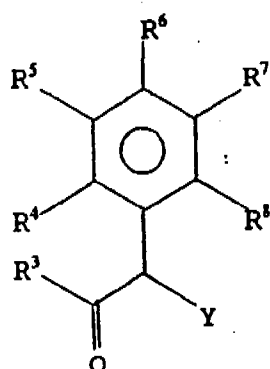
30 (jossa radikaaleilla R^1 ja $R^3 - R^8$ on sopivat merkitykset kaavan (I) mukaista yhdistettä varten; Y on syaani, karboksi, karbonyyli tai alkoksikarbonyyli; ja L on poistuva ryhmä; niin, että jompaakumpaa tai molempia kaavan (II) ja (III) mukaisia yhdisteitä mahdollisesti käytetään suojat-

tuna johdannaisenaan; minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnä olevat suojaryhmät.

Esimerkkejä sopivista poistuvista ryhmistä ovat mm. alkoksi, esim. C_{1-4} -alkoksi, alkyylitio, esim. C_{1-4} -alkyy-
 5 litio, halogeeni tai mahdollisesti substituoitu amino, esim. ryhmä, jolla on kaava NR^9R^{10} , jossa R^9 ja R^{10} ovat samat tai erilaiset ja ne valitaan ryhmästä, jonka muodostavat vety, alkyyli, aryyli ja aryylialkyyli, tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpi-
 10 atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, heterosyklisen renkaan, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä ja joka mahdollisesti sisältää vielä heteroatomin. Edullisesti kaavassa (III) L on alkyylitio tai ryhmä NR^9R^{10} , esimerkiksi anilino, morfolino, C_{1-4} -alkyyliamino tai bentsyy-
 15 liamino.

Edullisesti kaavan (II) ja (III) mukaisten yhdisteiden reaktio toteutetaan ei-vesipitoisessa liuottimessa, esimerkiksi alkanolissa, esim. etanolissa, korotetuissa lämpötiloissa (esim. 50 - 110 °C:ssa). Kaavan (II) mukais-
 20 ta yhdistettä käytetään yleensä suolamuodossa kuten vetyjodidisuolana, jossa tapauksessa reaktio toteutetaan edullisesti emäksen kuten alkaanioksidin, esim. natriumetoksidin, läsnä ollessa edullisesti refluksoiden. Kun kaavan (II) mukaista yhdistettä käytetään vapaana emäksenä, emäksen
 25 lisääminen voi olla tarpeetonta.

Toisen yleisen menettelyn (B) mukaisesti kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola voidaan valmistaa kaavan (II) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktiolla yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV)

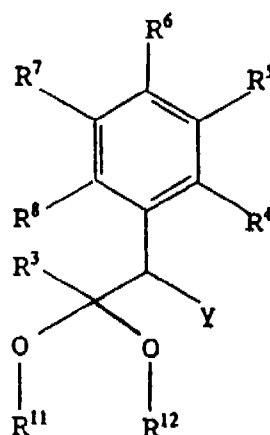


(IV)

5 jossa radikaaleilla R^1 ja $R^3 - R^8$ on sopivat merkitykset kaavan (I) mukaista yhdistettä varten; ja Y on määritelty yleisessä menettelyssä (A); niin, että jompaakumpaa tai molempia kaavojen (II) ja (IV) mukaisia yhdisteitä mahdollisesti käytetään suojattuna johdannaisenaan; minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnä olevat suojaryhmät.

Reaktio tapahtuu edullisesti ei-vesipitoisessa liuottimessa, esim. alkanolissa kuten etanolissa, korotetuissa lämpötiloissa, edullisesti refluksoiden.

20 Kolmannen yleisen menettelyn (C) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuola voidaan valmistaa saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste tai sen suola reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)



(V)

35

jossa radikaaleilla R^1 ja $R^3 - R^8$ on sopivat merkitykset kaavan (I) mukaista yhdistettä varten; Y on määriteltä yleisessä menettelyssä (A); ja R^{11} ja R^{12} merkitsevät kumpikin alkyyliä tai muodostavat yhdessä ryhmän $(CR_2)_n$, jossa n on 2 - 4 ja kukin R merkitsee toisista riippumatta vetyä tai alkyyliä, niin, että jompaakumpaa tai molempia yhdisteitä (II) ja (V) mahdollisesti käytetään suojattuna johdannaisenaan; minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnä olevat suojaryhmät.

10 Reaktio voidaan toteuttaa ei-vesipitoisessa liuotimessa, esim. etanolissa, refluksoiden. Kaavan (II) mukaista yhdistettä käytetään yleensä suolamuodossa kuten vetyjodidisuolana, jossa tapauksessa reaktio toteutetaan edullisesti emäksen kuten alkaanioksidin, esim. natriumetoksidin, läsnä ollessa. Kun kaavan (II) mukaista yhdistettä käytetään vapaana emäksenä, emäksen lisääminen voi olla tarpeetonta.

20 Neljännen yleisen menettelyn (D) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa dehydraamalla vastaava dihydropyrimidiini tai sen suojattu johdannainen, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnä olevat suojaryhmät. Dehydraus voidaan toteuttaa tavanomaisissa olosuhteissa, esimerkiksi kuten julkaisussa J. Chem. Soc. 1956, 1019, on kuvattu.

25 Viidennen yleisen menettelyn (E) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sisäisellä muuttumisreaktiolla, jossa yksi kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

30 Esimerkki tällaisesta sisäisestä muuttumisreaktiosta on, että kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^4 ja/tai R^6 on amino, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa R^4 ja/tai R^6 on nitro. Voidaan käyttää tavanomaisia pelkistysolosuhteita, esim. platinaoksidikatalyyttiä, etikkahappoa ja vetykaasua.

Yhdisteet, joissa substituentti, esimerkiksi R^4 ja/tai R^6 , on amino, voidaan muuttaa yhdisteiksi, joissa on muut substituentit R^4 ja/tai R^6 , esimerkiksi diatsonium-suolan kautta.

5 Yhdisteet, joissa substituentti, esimerkiksi R^3 , on alkyyli, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa substituentti on perhalogeenialkyyli tai halogenoitu alkyyliryhmä, reaktiolla sopivan halogeenin tai N-halogeenisukkinimidin kanssa sopivassa liuottimessa kuten etikka-
10 hapossa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa substituentti, esimerkiksi R^4 ja/tai R^6 , on nitro, voidaan valmistaa nitraamalla vastaava yhdiste, jossa R^4 ja/tai R^6 on vety. Reaktio voidaan toteuttaa käyttäen tavanomaisia nitraus-
15 olosuhteita.

On ymmärrettävä, että alan ammattimiehet voivat toteuttaa muut sisäiset muuttumisreaktiot vaaditulla tavalla käyttäen tavanomaisia menettelyjä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan eristää vapaana emäksenä tai happoadditiosuolana. Vapaana emäksenä oleva kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuttaa happoadditiosuolaksi tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla vapaa emäs reagoimaan sopivan hapon kanssa sopivassa liuottimessa. Samalla tavoin yksi happoadditio-
20 suola voidaan muuttaa toiseksi happoadditiosuolaksi tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä (katso esimerkiksi J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) 3 763 - 3 770) esimerkiksi kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktiolla diatsometaanin tai alkyylitor-
30 toesterien kanssa (J. Amer. Chem. Soc., 74 (1952) 1 310 - 1 313) tai kondensaatiolla amiinin kanssa. Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet taas voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä (J. Amer. Chem. Soc., 73 (1951) 3 763 - 3 770).

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on piperatsinyyli tai alkyylipiperatsinyyli, voidaan myös valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkyylitio, reagoimaan sopivan amiinin, esim. N-metyylipiperatsiinin kanssa. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti huoneenlämpötilassa sopivassa liuottimessa kuten vedessä.

Kaavan (I) mukaisia pyrimidiinejä vastaavat dihydropyrimidiinit voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (III), jossa L on vety, reagoimaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

2,4-diamino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

(i) 3,5-dikloorifenyyliasetonitriili

Seosta, jonka muodostivat 3,5-diklooribentsyylialkoholi (Aldrich, 25 g), tionyylikloridi (100 ml) ja DMF (0,5 ml), sekoitettiin ja refluksoitiin 4 tuntia. Seos jäähdytettiin, minkä jälkeen se väkevöitiin tyhjössä, jäännös otettiin talteen eetteriin, pestiin kylläisellä vesipitoisella NaHCO_3 :lla ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 3,5-diklooribentsyylikloridi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta, 28 g, s.p. 32 - 36 °C.

3,5-diklooribentsyylikloridin (28 g) liuokseen dikloorimetaanissa (150 ml), jota sekoitettiin voimakkaasti, lisättiin KCN:n (27,5 g) ja tetrabuttyliammoniumvetysulfaatin (2,38 g) seos vedessä (110 ml). Sekoitettiin huoneenlämpötilassa 22 tuntia, minkä jälkeen seos laimennettiin dikloorimetaanilla, orgaaninen faasi pestiin vedellä ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Suodatettiin piidioksidin läpi tolueenin kanssa, minkä jälkeen väkevöitiin, sitten trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin

saatiin haluttu tuote värittömänä kiinteänä aineena, 15,8 g, s.p. 31 - 32 °C.

(ii) 2,4-diamino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyyli-pyrimidiini

5 Liukokseen, jonka muodosti NaOEt (2,2 g:sta natriumia) kuivassa etanolissa (40 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin tipoitain 3,5-dikloorifenyyliasetonitriiliin (14,72 g) ja etyyli-trifluoriasetaatin (Aldrich, 26,26 g) seos. Sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia, minkä
10 jälkeen seos jäähdytettiin jäällä. Etanolin haihduttamisen jälkeen saatu keltainen kiinteä aine liuotettiin uudelleen veteen (60 ml) ja pestiin kaksi kertaa dietyyli-eetterillä. Vesipitoinen kerros jäähdytettiin, tehtiin happamaksi 1 N vetykloridihapolla ja uutettiin dietyyli-eetterillä 3 kertaa. Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä ja
15 väkevöitiin, jolloin saatiin öljy. Trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin 2-(3,5-dikloorifenyyli)-3-okso-3-trifluorimetyyli-propionitriiliä värittömänä kiinteänä aineena (20 g), ja tämä atseotropoitiin tolueenin kanssa
20 (x 5).

Jäähdytettyyn suspensioon, jonka muodosti asyyliasetonitriili (1 g) heksaanissa (10 ml), lisättiin annok-sittain ylimäärä diatsometaanin kylmää liuosta eetterissä. Sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen
25 ylimääräinen diatsometaanin poistettiin tyhjöissä, jolloin jäljelle jäi raakatuote-enolieetteri. NaOEt:n (0,12 g:sta natriumia) sekoitettuun liukokseen etanolissa (25 ml) li-sättiin guanidiinivetykloridia (0,5 g). Sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin
30 raakatuote-enolieetterin (valmistettu edellä) etanolipi-toista liuosta ja sitten sekoitettiin refluksoiden 5 tun-tia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjös-sä. Saatu kiinteä aine (1,28 g) kromatografoitiin (pii-dioksidi; 1:1, MeOH:CHCl₃), jolloin saatiin haluttu tuote
35 (0,74 g) valkoisena kiinteänä aineena. S.p. 247 - 248 °C.

H-NMR-tulokset:

Liuotin: DMSO

Todettu (δ): 7,6 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,6 (leveä s, 2H), 6,4 (leveä s, 2H).

5 Esimerkki 2

2,4-diamino-6-metyyli-5-(2,3,6-trikloorifenyyli)-pyrimidiini

(i) 2-(2,3,6-trikloorifenyyli)-3-oksobutyronitriili

10 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (2,72 g:sta natriumia) etanolissa (50 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin tipoittain 2,3,6-trikloorifenyyliasetonitriilin (Lancaster Synthesis, 20 g) ja etyyliasetaatin (21,5 g) seos.

15 Sekoitettiin refluksoiden neljä tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin jäällä.

20 Etanolin haihduttamisen jälkeen tyhjössä saatu kiinteä aine liuotettiin veteen (100 ml) ja pestiin kaksi kertaa eetterillä. Vesipitoinen kerros jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi. Tuote uutettiin eetterillä. Kun eetteri oli poistettu uutteista, saatiin valkoinen kiinteä aine.

(ii) 2,4-diamino-6-metyyli-5-(2,3,6-trikloorifenyyli)pyrimidiini

25 Asyylinitriilin (1 g) suspensioon eetterissä lisättiin annoksittain ylimäärä diatsometaanin liuosta eetterissä. Sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen eetteri poistettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi enolieetteri.

30 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,32 g:sta natriumia) etanolissa (30 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin guanidiinivetykloridia (0,66 g). 30 minuutin kuluttua lisättiin edellä mainitun enolieetterin (1 g) liuos etanolissa (5 ml), ja sen jälkeen sekoitettiin ja refluksoitiin 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin
35 tyhjössä. Saatu ruskea kiinteä aine kromatografoitiin kak-

si kertaa (piidioksidi; 1:9, metanoli:kloroformi) ja (piidioksidi; 1:1, etyyliasetatti:kloroformi), jolloin saatiin haluttu tuote, s.p. jopa 240 °C.

NMR-analyysi:

5 Liuotin: deuterometanoli

Todettu (δ): 8,4 (m, 2H), 6,7 (leveä s, 2H), 6,6 (leveä s, 2H), 2,5 (s, 3H).

Esimerkki 3

2,4-diamino-5-(4-amino-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

(i) 2,3,5-triklooribentsyylialkoholi

Liuokseen, jonka muodosti 2,3,5-triklooribentsaldehydi (Aldrich, 50 g) etanolissa (1,0l) huoneenlämpötilassa, lisättiin NaBH_4 :a (7,00 g), ja saatua seosta sekoitettiin 3,5 tuntia. Reaktio pysäytettiin vedellä, ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä, minkä jälkeen jäännöstä jakouutettiin CHCl_3 :lla ja kylläisellä NaHCO_3 -liuoksella. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine 43,00 g, s.p. 90 - 93 °C.

(ii) 2,3,5-triklooribentsyylibromidi

Liuokseen, jonka muodosti alkoholi bentseenissä (400 ml) ja jossa käytettiin N_2 :a suojakaasuna, lisättiin PBr_3 :a (126,58 g), ja seosta sekoitettiin 55 - 60 °C:ssa 3,5 tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen seos kaadettiin murskattuun jäähän (2 l) ja bentseenikerros erotettiin. Vesifaasi pestiin bentseenillä (x 3) ja yhdistetyt bentseeniuutteet pestiin kylläisellä NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin ruskehtava neste, joka muuttui kiinteäksi, kun sen annettiin seistä, 37,53 g, s.p. 40 - 42 °C.

(iii) 2,3,5-trikloorifenyyliasetonitriili

Bromidi suspendoitiin DMF:iin (130 ml) / veteen (86,67 ml) 0 °C:ssa, ja lisättiin KCN:a (12,99 g) annok-
sittain. Sekoitettiin 30 - 35 °C:ssa 3 tuntia, minkä jäl-
5 keen suspensio laimennettiin vedellä ja uutettiin Et₂O:lla.
Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin
MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjössä.
Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden ensin heksaanil-
la sitten 20-prosenttisella eetterillä heksaanissa, jol-
10 loin saatiin haluttu tuote valkoisena kiinteänä aineena,
18,52 g, s.p. 60 - 62 °C.

(iv) 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-oksopropionitrii-
lin natriumsuola

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,803 g:sta nat-
riumia) etanolissa (55 ml) ja joka oli jäähdytetty jäässä
15 ja jossa käytettiin typpeä suojakaasuna, lisättiin 2,3,5-
trikloorifenyyliasetonitriiliä. Lisättiin etyyliformaattia
(5,1 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön
yli. Sekoitettiin vielä 2,5 tuntia 50 °C:ssa, minkä jäl-
20 keen seos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos haihdutet-
tiin, ja jäännöstä trituroitiin dietyylieetterin kanssa,
suodatettiin ja kuivattiin (6,82 g).

(v) 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksiakrylonit-
riili

Edellä mainittu kiinteä aine liuotettiin DMF:iin
(36 ml) ja lisättiin metyylijodidia (2 ml). Reaktioastia
suljettiin ennen kuin sen sisältöä sekoitettiin 40 °C:ssa
3 tuntia. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin. Jäännöstä
jakouutettiin vedellä ja etyyliasetaatilla. Orgaaninen
30 faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haih-
dutettiin, jolloin saatiin raakatuote punaruskeana öljynä,
joka muuttui kiinteäksi, kun sen annettiin seistä
(5,04 g).

(vi) 2,4-diamino-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimi-
diini

Guanidiinivetykloridia (3,20 g) lisättiin natrium-etoksidin (848 mg:sta natriumia) liuokseen etanolissa (52 ml). Saatua valkoista suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Lisättiin edellä mainittu enolieetteri, ja saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 3,5 tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen suspensio suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden ensin CHCl_3 :lla sitten 3-prosenttisella MeOH :lla CHCl_3 :ssa, jolloin saatiin haluttu tuote, jota trituroitiin eetterin kanssa ja kuivattiin tyhjössä. Saanto = 2,01 g, s.p. 246 - 249 °C.

(vii) 2,4-diamino-5-(4-nitro-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Erä (100 mg) kohdan (vi) yhdistettä liuotettiin väkevään rikkihappoon (2,5 ml), lisättiin kaliumnitraattia (25,8 mg), ja liuosta sekoitettiin 3 tuntia. Sen jälkeen liuos kaadettiin jäähän ja tehtiin emäksiseksi 10 N NaOH :lla. Tuote uutettiin etyyliasetaatilla (x 3), kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin haluttu tuote, 40,7 mg, s.p. 293 - 295 °C.

(viii) 2,4-diamino-5-(4-amino-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Kohdan (vii) yhdiste (350 mg) liuotettiin jää- AcOH :hon (20 ml), lisättiin platina(IV)oksidia (18 mg) ja seosta sekoitettiin 1 tunti H_2 -atmosfäärissä. Seos suodatettiin Hyflon läpi, suodos väkevöitiin ja jäännös neutraloitiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Tuote uutettiin etyyliasetaatilla (x 3), kuivattiin MgSO_4 :lla ja suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 5-prosenttisella metanolilla etyyliasetaatissa, jolloin saatiin haluttu tuote, 260 mg, s.p. 284 - 286 °C.

NMR-analyysi:

35 Liuotin = DMSO-d_6

Todettu (δ): 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,1 - 5,9 (leveä d, 4H, 2NH₂), 5,1 - 4,95 (leveä s, 2H, -NH₂).

Esimerkki 4

4-amino-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6-metyyli-
5 5-(3,4,5-trikloorifenyli)pyrimidiini

(i) 3,4,5-triklooribentsoehappo

Liukseen, jonka muodosti 4-amino-3,5-diklooribentsoehappo (Lancaster Synthesis; 28 g) väkevän rikkihapon (200 ml) ja etikkahapon (140 ml) seoksessa ja jota sekoitettiin, lisättiin natriumnitriittiä (11,28 g) annoksittain 30 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia, sitten se lisättiin hitaasti suspensioon, jonka muodosti juuri valmistettu kupari(I)kloridi (20 g) väkevässä vetykloridihapossa
15 (360 ml) ja jota sekoitettiin voimakkaasti. Annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä 100 °C:ssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste. 28,6 g, s.p. 197 - 199 °C.

(ii) 3,4,5-triklooribentsyylialkoholi

20 Liukseen, jonka muodosti 3,4,5-triklooribentsoehappo (11,7 g) kuivan THF:n (50 ml) ja trimetyyliboraatin (25 ml) seoksessa ja jota sekoitettiin käyttäen N₂:a suojakaasuna huoneenlämpötilassa, lisättiin boraanidimetyyli-sulfidikompleksia (n. 10 M; 7,5 ml) tipoittain 45 minuutin
25 aikana. Sekoitettiin vielä 4 tuntia, minkä jälkeen lisättiin metanolia (25 ml) tipoittain 45 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia, sitten haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin eetteriin, pestiin 2 M natriumhydroksidilla ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄)
30 ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste, 9,9 g, s.p. 106 - 108 °C.

(iii) 3,4,5-trikloorifenyliasetonitriili

Seosta, jonka muodostivat 3,4,5-triklooribentsyyli-
35 alkoholi (17,4 g), tionyylikloridi (75 ml) ja DMF

(0,5 ml), sekoitettiin ja refluksoitiin 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos väkevöitiin tyhjössä, jäännös otettiin talteen eetteriin, pestiin kylläisellä vesipitoisella NaHCO_3 :lla, suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 3,4,5-diklooribentsyylikloridia (19 g), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Liuokseen, jonka muodosti 3,4,5-triklooribentsyylikloridi (19 g) dikloorimetaanissa (85 ml) ja jota sekoitettiin voimakkaasti, lisättiin KCN:n (16,07 g) ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaatin (1,38 g) seosta vedessä (85 ml). Sekoitettiin huoneenlämpötilassa 21 tuntia, minkä jälkeen seos laimennettiin dikloorimetaanilla, orgaaninen faasi pestiin vedellä ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Suodatettiin piidioksidin läpi tolueenin kanssa, minkä jälkeen väkevöitiin ja sitten trituroitiin hekseenin kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste. 11,9 g, s.p. 56 - 58 °C.

(iv)4-amino-2-(4-metyylipiperatsinyyli)-6-metyyli-(3,4,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,42 g:sta natriumia) etanolissa (25 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin 5 minuutin aikana seos, jonka muodostivat 3,4,5-trikloorifenyyliasetonitriili (3,31 g) ja etyyliasetatti (2,03 g) kuivassa dimetoksietaanissa (10 ml). Sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin jäässä, tehtiin happamaksi etikkahapolla, kaadettiin kylmään veteen ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljy. Trituroitiin hekseenin kanssa, jolloin saatiin 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-3-oksobutyronitriiliä värittömänä kiinteänä aineena (1,8 g), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Liuokseen, jonka muodosti 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-3-oksobutyronitriili (3,41 g) eetterissä (100 ml), lisättiin annoksittain ylimäärään diatsometaanin liuosta eetterissä. Sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa,

minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-3-metoksibut-2-enonitriiliä (3,6 g), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

5 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,26 g:sta natriumia) etanolissa (10 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin N-metyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia, joka oli valmistettu kuten jäljempänä on esitetty (esimerkki 10(i)) (2,6 g). 10 minuutin kuluttua lisättiin 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-3-metoksibut-2-enonitriilin (1,8 g) liuos kuivassa etanolissa (15 ml) ja seosta sekoitettiin ja refluksoitiin 4 $\frac{1}{2}$ tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännöstä ravistettiin 2 M NaOH:n (50 ml) kanssa. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä, liuotettiin kloroformiin, pestiin vedellä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin kiinteä aine (1,2 g), joka jatkopuhdistettiin kromatografialla (piidioksidi; 1:19 - 1:9, MeOH:CHCl₃), jolloin saatiin otsikon yhdiste. 0,92 g, s.p. 222 - 223 °C.

20 NRM-analyysi:

δ H (DMSO): 1,9 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,3 (4H, m), 3,65 (4H, m), 5,95 (2H, leveä s), 7,45 (2H, s).

Esimerkki 5

25 2,4-diamino-5-(3,4,5-trikloorifenyyli)-6-metyyli-pyrimidiini

30 Liuokseen, jonka muodosti natriumetoksidi (0,18 g:sta natriumia) kuivassa etanolissa (10 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin guanidiinivetykloridia (0,62 g). 15 minuutin kuluttua lisättiin 2-(3,4,5-trikloorifenyyli)-3-metoksibut-2-enonitriilin (esimerkki 4(iv)) [MÄÄRÄ?] liuos etanolissa (25 ml), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös suspendoitiin 2 M NaOH:iin (50 ml), suodatettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ilmassa

ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdiste. 0,2 g, s.p. 280 - 281 °C.

NMR-analyysi:

5 δ H (DMSO); 1,9 (3H, s), 5,85 (2H, leveä s), 5,95 (2H, leveä s), 7,45 (2H, s).

Esimerkki 6

4-amino-2-dietyyliamino-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

10 NaOEt:n (52,6 mg:sta natriumia) liuokseen etanolissa (5 ml) lisättiin 1,1-dietyyliguanidiinivetykloridia (Bader, 0,288 g). Sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin esimerkin 3(v) addukti (0,25 g), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia. Seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli ja sen jälkeen suodatettiin.

15 Suodos väkevöitiin ja puhdistettiin kromatografiolla SiO_2 :lla eluoiden CHCl_3 :lla, jolloin saatiin haluttu tuote, 0,173 g, 105 - 107 °C.

NMR-analyysi:

20 δ H (CDCl_3): 1,12 - 1,3 (6H, t), 3,52 - 3,68 (4H, q), 4,35 - 4,58 (2H, leveä s), 7,23 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,82 (1H, s).

Esimerkki 7

4-amino-2-(2-isopropyyliamino)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

25 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (52,6 mg:sta natriumia) etanolissa (5 ml), lisättiin 1-isopropyyliguanidiinisulfaattia (Bader, 0,379 g). Sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin esimerkin 3(v) adduktia (0,11 g), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia.

30 Seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografiolla SiO_2 :lla eluoiden CHCl_3 :lla, jolloin saatiin haluttu tuote, 86,9 mg, s.p. 182 - 184 °C.

NMR-analyysi:

δ H (CDCl₃): 1,18 - 1,37 (6H, d), 4,03 - 4,25 (1H, m), 4,45 - 4,65 (2H, leveä s), 4,72 - 4,88 (1H, leveä d), 7,23 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,77 (1H, s).

Esimerkki 8

5 4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini

(i) 2-(3,5-dikloorifenyyli)-3-oksopropionitriili

10 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,6 g:sta natriumia) etanolissa (10 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin tipoittain 3,5-dikloorifenyyliasetnitriliin (esimerkki 1(i), 4 g) ja etyyliformaatin (Aldrich, 3,8 g) seos. Sekoitettiin neljä tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin.

15 Etanolin haihduttamisen jälkeen saatu kiinteä aine liuotettiin veteen. Tämä liuos pestiin kaksi kertaa eetterillä. Jäähdyttämisen jälkeen tämä liuos tehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Tuote uutettiin eetterillä. Valkoinen kiinteä aine saatiin liuottimen haihduttamisen jälkeen (4,35 mg, raakatuote).

20 (ii) 4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiini

25 Liuokseen, jonka muodosti 2-(3,5-dikloorifenyyli)-3-oksopropionitriili (4,35 g) eetterissä (100 ml), lisättiin annoksittain ylimäärä diatsometaanin kylmää eetteriliuosta.

Sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuotin poistettiin, jolloin jäljelle jäi enolieetteri (4,07 g).

30 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,5 g:sta natriumia) etanolissa (20 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin N-metyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia (3,5 g). 30 minuutin kuluttua lisättiin edellä mainitun enolieetterin (4,07) liuos etanolissa (15 ml), ja sen jälkeen sekoitettiin ja refluksoitiin 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen
35 liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Tämä aine puhdistettiin

uudelleenkiteyttämällä kloroformista, jolloin saatiin haluttu tuote, 1,5 g, s.p. 161,5 - 162 °C.

NMR-analyysi (δ)

Liuotin CDCl₃

5 Todettu: 7,85 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,8 (leveä s, 2H), 3,85 (t, 4H), 2,45 (t, 4H), 2,35 (s, 3H).

Esimerkki 9

2,4-diamino-5-(4-jodi-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

10 Esimerkin 3 yhdiste (0,305 g) liuotettiin väkevään HCl:iin (0,8 ml) ja veteen (1,2 ml). Seos jäädytettiin jäähauteessa ennen kuin siihen lisättiin natriumnitriittiliuosta (0,096 g 0,5 ml:ssa H₂O:a). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia ennen kuin jäähtyneeseen
15 seokokseen lisättiin kaliumjodidiliuosta (0,305 g 1,2 ml:ssa H₂O:a).

Sen jälkeen seos tehtiin emäksiseksi kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella, tuote uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin
20 haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden dikloorimetaanin ja etanolin seoksella (15/1), jolloin saatiin haluttu tuote, 88 mg, s.p. 290 °C (hajoaminen).

NMR-analyysi (δ)

DMSO-d₆

25 7,95 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,15 - 5,95 (leveä s, 4H, -2NH₂)

Esimerkki 10

4-amino-2-(4-metyyli-4-oksidipiperatsin-1-yyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

(i) N-metyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidi

30 Tioureaa (10,8 g) liuotettiin asetoniin (250 ml) 50 °C:ssa. Lisättiin jodimetaania (10 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin 50 °C:ssa 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos laimennettiin eetterillä (1 litra) ja metjodidisuola suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjössä,
35 29,2 g, 113 - 115 °C. Metjodidisuola (5 g) liuotettiin

veteen (30 ml) ja lisättiin N-metyylipiperatsiinia. Liuosta sekoitettiin niin, että sen läpi kuplitettiin typpeä, huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös lietettiin etanolilla, suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, 4,98 mg, s.p. 230 - 242 °C.

(ii) 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-4,4,4-trifluori-3-oksobutyronitriili

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (1,04 g:sta Na:a) EtOH:ssa (60 ml) huoneenlämpötilassa ja jossa käytettiin N₂:a suojakaasuna, lisättiin 2,3,5-trikloorifenyyliasetonitriiliä (esimerkki 3(iii), 8,40 g) ja sen jälkeen etyyli-trifluoriasetaattia (6,57 g), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen. Vesifaasi pestiin Et₂O:lla (heitettiin pois), tehtiin happamaksi H₂SO₄:lla ja uutettiin Et₂O:lla. Yhdistetyt Et₂O-uutteet pestiin vedellä, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi öljy. Tätä trituroitiin petrolieetterin kanssa, ja kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin. Kiinteä aine atseotropoitiin tolueenin kanssa (x 5), 4,89 g, s.p. 160 - 163 °C.

(iii) 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-4,4,4-trifluori-3-metoksibut-2-enonitriili

Trifluorimetyyliketonin liuokseen Et₂O:ssa (39,62 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin diatsometaania (8,55 g:sta Diazaldia) Et₂O:ssa (79,62 ml), ja saadun seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen ylimääräinen diatsometaani poistettiin tyhjössä AcOH:oon, ja jäännös liuotettiin Et₂O:iin, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin jäi jäljelle ruskehtava öljy, 5,20 g.

(iv) 4-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,144 g:sta Na:a) EtOH:ssa (12,5 ml), lisättiin N-metyylipiperatsinoformami-

diinivetyjodidia (1,39 g). Sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin edellä mainitun välituotteen (0,85 g) liuos EtOH:ssa (2,5 ml), ja saatua seosta sekoitettiin refluksoiden 4,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen suspensio suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Kromatografoitiin piidioksidilla eluoiden CHCl_3 :lla - 4-prosenttisella MeOH/ CHCl_3 :lla, jolloin saatiin haluttu tuote, jota trituroitiin petrolieetterin (k.p. 40 - 60 °C) kanssa ja kuivattiin tyhjössä. 0,56 g, s.p. 127 - 129 °C.

(v) 4-amino-2-(4-metyyli-4-oksidipiperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini
3-klooriperoksisibentsoehapon (0,225 g) liuokseen kloroformissa (12 ml) lisättiin tipoittain liuos, jonka muodosti kohdan (iv) tuote (0,33 g) kloroformissa (12 ml), pitäen lämpötila alle 5 °C:n. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos pestiin 1 N natriumhydroksidilla (x 3), vedellä (x 2), kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin kermanvärinen kiinteä aine, 0,150 g, s.p. 185 - 188 °C.

NMR-analyysi

Liuotin = DMSO- d_6

δ 2,90 (d, 2H), δ 3,0 (s, 3H), δ 3,30 (t, 2H), δ 3,60 (t, 2H), δ 4,40 (d, 2H), δ 6,10 (s, leveä, 2H), δ 7,40 (s, 1H), δ 7,90 (s, 1H).

Esimerkki 11

4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-metoksimetyyli-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiinibismetaanisulfo-naatti

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,7 g:sta natriumia) etanolissa (15 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin tipoittain 3,5-dikloorifenyyliasetonitriiliin (esimerkki 1(i), 5 g) ja etyylietoksisasetatin (Aldrich, 14 g) seos. Sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia, minkä jäl-

keen seos jäähdytettiin jäässä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu kiinteä aine liuotettiin veteen (25 ml). Tätä liuosta uutettiin kaksi kertaa dietyylieetterillä.

5 Vesipitoinen kerros jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Tuote uutettiin dietyylieetterillä ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(3,5-dikloorifenyyli)-4-metoksi-3-oksobutyronitriiliä ruskeana kiinteänä aineena (5,9 g).

10 Asyyliasetonitriiliin (5,9 g) suspensioon eetterissä (5,0 ml) lisättiin annoksittain ylimäärä kylmää diatsomeetaanin liuosta eetterissä. Sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuos väkevöitiin, jolloin saatiin enolieetteri.

15 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,5 g:sta natriumia) etanolissa (40 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin N-metyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia (6 g). 30 minuutin kuluttua lisättiin edellä mainitun enolieetterin (4,69 g) liuos etanolissa (20 ml), ja sen jälkeen sekoitettiin ja refluksoitiin 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Saatu ruskea kiinteä aine kromatografoitiin (piidioksidi, 1:9, MeOH:CHCl₃), jolloin saatiin ruskea öljy (0,69 g).

25 Tämän aineen (0,69 g) liuokseen etanolissa (20 ml) lisättiin tipoittain metaanisulfonihapon (0,21 g) liuos etanolissa (2 ml). Tätä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin tuoreella etanolilla. Trituroitiin eetterin kanssa ja kuivattiin, minkä
30 jälkeen haluttu tuote saatiin värittömänä bismetaanisulfonaattisuolana, 0,27 g, s.p. hajoaa alle 210 °C:ssa.

NMR-analyysi (δ)

Liuotin = CDCl₃

35 Todettu: 7,3 (m, 3H), 4,5 (leveä s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (t, 4H), 3,3 (s, 3H), 2,45 (t, 4H), 2,35 (s, 3H).

Esimerkki 12**2,4-diamino-5-[4-(N',N'-dimetyylisulfamoyyli)-2,3,5-trikloorifenyyli]pyrimidiini**

Esimerkin 3 yhdiste (0,305 g) liuotettiin väkevään
 5 HCl:iin (0,8 ml) ja veteen (1,2 ml). Seos jäähdytettiin
 jäähauteessa, ennen kuin lisättiin natriumnitriittiliuosta
 (0,096 g 0,5 ml:ssa H₂O:a). Sen jälkeen seosta sekoitettiin
 huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Jäähdyneeseen reaktioseok-
 seen lisättiin kupari(II)kloridia (49,7 mg) ja 5,14 M
 10 SO₂/AcOH:a (0,97 ml), ennen kuin seosta sekoitettiin
 5 °C:ssa 2 tuntia. Saatu kiinteä aine (250 mg) suodatet-
 tiin ja pestiin vedellä.

Kiinteä aine liuotettiin THF:iin (4 ml) ennen kuin
 siihen lisättiin 25/30 % (paino/tilavuus) vesipitoista
 15 dimetyyliamiinia (4 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huo-
 neenlämpötilassa 2 tuntia ennen kuin se laimennettiin ve-
 dellä (10 ml). Tuote uutettiin etyyliasetaatilla, kuivat-
 tiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Kro-
 matografoitiin piidioksidilla eluoiden kloroformin ja me-
 20 tanolin seoksella (20/1), jolloin saatiin haluttu tuote,
 38 mg, s.p. 201 °C (hajoaminen).

NMR-analyysi (δ)

Liuotin = DMSO-d₆

8,10 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,05 - 6,00 (leveä s, 2H,
 25 -NH₂), 5,95 - 5,85 (leveä s, 2H, -NH₂), 2,7 (s, 6H).

Esimerkki 13**2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(1-piperidinyyli)pyrimidiini****(i) 2,3-dikloorifenyylietikkahappo**

30 Väkevä vetykloridihappo (100 ml) kaadettiin murs-
 kattuun jäähän (150 ml), liuos lisättiin 2,3-dikloorife-
 nyyliasetonitriiliin (30,6 g), ja seosta refluksoitettiin 3
 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos laimennettiin vedellä
 (500 ml), uutettiin EtOAc:lla (600 ml), ja orgaaninen faa-
 35 si pestiin suolaliuoksella ennen kuin se kuivaettiin

MgSO₄:lla. Liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi valkoinen kiinteä aine, 31,3 g.

(ii) Etyyli-2,3-dikloorifenyyliasetaatti

Suspensioon, jonka muodosti happo etanolissa (200 ml), lisättiin väkevää H₂SO₄:a (1 ml), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin väkevällä NH₄OH:lla (3 ml) vedessä (50 ml). Orgaanista faasia uutettiin CH₂Cl₂:lla, kuivattiin MgSO₄:lla, ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kirkas neste, 19,88 g.

(iii) Etyyli-2-(2,3-dikloorifenyyli)-3-N-morfolinolakrylaatti

Seokseen, jonka muodostivat esterit, morfoliini (40,7 g) ja etyyliortoformaatti (69,24 g), lisättiin etikkahappoanhydridiä (0,5 ml) ja saatua vaaleankeltaista liuosta sekoitettiin refluksoiden 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos väkevöitiin tyhjössä. Alkoi muodostua valkoinen sakka, ja tämä suodatettiin, minkä jälkeen suodos väkevöitiin, jolloin saatiin ruskehtava kirkas öljy. Annettiin seistä yön yli tyhjössä, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine, 34,34 g.

(iv) 5-(2,3-dikloorifenyyli)-isosytosiini

Kohdan (iii) esteriin lisättiin guanidiinivetykloridia (26,6 g), joka oli lietetty natrium-2-metoksietoksidiin (6,6 g:sta Na:a) 2-metoksietanolissa (150 ml), ja seosta sekoitettiin refluksoiden yön yli. Jäähdyttämisen jälkeen seos väkevöitiin tyhjössä, laimennettiin vedellä (100 ml) ja sen jälkeen pestiin Et₂O:lla (200 ml). Vesifaasi tehtiin happamaksi AcOH:lla ja sakka suodatettiin ja pestiin EtOH:lla ja sen jälkeen Et₂O:lla ennen kuivaamista tyhjössä, 13,48 g.

(v) N¹-[4-kloori-5-(2,3-dikloorifenyyli)-2-pyrimidinyyli]-N²,N²-dimetyyliformamidiini

Seokseen, jonka muodosti kohdan (iv) isosytosiini (14,4 g) CH₂Cl₂:ssa (200 ml), lisättiin tiipoittain 30 mi-

nuutin aikana tuoretta Vilsmeier-Haack-reagenssia (2,75 ekvivalentista SOCl_2 :a ja 2,58 ekvivalentista DMF:ia), ja seosta refluksoitettiin 6 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin hitaasti 1 N NaOH:a (250 ml). Vesifaasi pestiin CH_2Cl_2 :lla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella ennen kuin kuivattiin MgSO_4 :lla. Liuotin haihdutettiin ja kromatografoitiin SiO_2 :lla eluoiden EtOAc:lla, jolloin saatiin 13,6 g, s.p. 113 - 115 °C.

(vi) 2-amino-4-kloori-5-(2,3-dikloorifenyyli)pyrimidiini

Formamidiiniin EtOH:ssa (50 ml) lisättiin etanolipitoista MeNH_2 :a (8 ekv.) EtOH:ssa (50 ml), ja seos suljettiin Parr-reaktioastiaan, minkä jälkeen sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, jäännös sekoitettiin 1 N NaOH:n kanssa (75 ml), suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä, 11,2 g, s.p. 228 - 230 °C.

(vii) 2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(1-piperidinyyli)pyrimidiini

2-amino-4-kloori-5-(2,3-dikloorifenyyli)pyrimidiiniä (0,1 g) ja piperidiiniä (0,5 ml) sekoitettiin 60 °C:ssa suljetussa astiassa etanolin (2 ml) kanssa 20 tuntia. Saatu seos haihdutettiin kuiviin ja raakatuotejäännös puhdistettiin pylväskromatografialla piidioksidilla eluoiden kloroformilla. Tuote lietettiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella, suodatettiin ja pestiin hyvin vedellä. Saanto 0,065 g, s.p. 187 - 189 °C.

NMR-analyysi (δ)

Liuotin = CDCl_3

Todettu: 7,70 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,80 (leveä s, 2H), 3,25 (leveä m, 4H), 1,30 - 1,80 (leveä m, 6H).

Esimerkki 14

4-amino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

Liukseen, jonka muodosti NaOEt (1,6 g:sta natriumia) etanolissa (30 ml) ja jota sekoitettiin refluksoiden, lisättiin tipoittain 3,5-dikloorifenyyliasetonitriiliin (esimerkki 1(i), 10 g) ja etyyli-trifluoriasetaatin (Aldrich, 17,5 g) seos. Sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin jäällä. Etanolin haihduttamisen jälkeen saatu keltainen kiinteä aine liuotettiin uudeleen veteen (50 ml). Tätä emäksistä vesipitoista liuosta uutettiin kaksi kertaa dietyylieetterillä.

Vesipitoinen kerros jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happamaksi vetykloridihapolla. Tuotetta uutettiin dietyylieetterillä 3 kertaa. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljy. Trituroitiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin 2-(3,5-dikloorifenyyli)-3-okso-3-trifluorimetyylipropionitriiliä värittömänä kiinteänä aineena (12,0 g).

Jäähdytettyyn asyyliasetonitriiliin (1 g) suspensioon heksaanissa (70 ml) lisättiin annoksittain ylimäärä kylmää diatsometaanin liuosta eetterissä. Sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuos väkevöitiin, jolloin saatiin enolieetteri.

Liukseen, jonka muodosti NaOEt (0,25 g:sta natriumia) etanolissa (30 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin N-metyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia (3 g). 30 minuutin kuluttua lisättiin edellä mainitun enolieetterin (2,3 g) liuos etanolissa (10 ml), ja sen jälkeen sekoitettiin ja refluksoitiin 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Kiinteä aine kromatografoidiin (piidioksidi, 1:9 MeOH:CHCl₃), jolloin saatiin haluttu tuote värittömänä kiinteänä aineena, 2,4 g, s.p. 159,5 - 160 °C.

NMR-analyysi

Liuotin CDCl_3

Todettu (δ) 7,25 (m, 3H), 4,65 (leveä s, 2H), 3,85 (t, 4H), 2,45 (t, 4H), 2,35 (s, 3H).

Esimerkki 15

5 2,4-diamino-5-(2,3,4,5-tetrakloorifenyyli)pyrimidiini

2,4-diamino-5-(4-amino-2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini (esimerkki 3, 0,3045 g) liuotettiin kuumaan jää-etikkaan (12,68 ml) ja tähän lisättiin natriumnitriitin (0,097 g) liuosta 0,67 ml:ssa väkevää rikkihappoa. Seosta sekoitettiin 2 tuntia ennen kuin se lisättiin kupari(I)-kloridiliuokseen (0,15 g 0,5 ml:ssa väkevää vetykloridihappoa) 60 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, se tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaatilla, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin MgSO_4 :lla ja liuottimet haihdutettiin. Kromatografoitiin piidioksidilla eluoiden etyyliasetaatin ja etanolin seoksella (20/1), jolloin saatiin haluttu tuote. Saanto: 150 mg, s.p. 314 - 317 °C.

^1H -NMR-analyysi (δ)

20 Liuotin = $\text{DMSO}-d_6$

Todettu: 8,05 (s, 1H), 6,15 - 6,00 (2 x s, 4H, -2NH_2), 7,50 (s, H).

Esimerkki 16

25 cis-4-amino-2-(3,5-dimetyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinimesylaatti

(i) cis-3,5-dimetyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidi

Esimerkin 10(i) metjodidisuola (4,5 g) liuotettiin veteen (30 ml) ja lisättiin 2,6-dimetyylipiperatsiinia (Aldrich, 4,71 g). Liuosta sekoitettiin niin, että sen läpi kuplitettiin typpeä, huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin kuuman eetterin kanssa, suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, 5,81 g, 210 - 213 °C.

(ii) **cis-4-amino-2-(3,5-dimetyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinimesylaatti**

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,24 g:sta natriumia) etanolissa (30 ml), lisättiin cis-3,5-dimetyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia (2,43 g). Sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin esimerkin 3(v) addukti (1,5 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli ja sen jälkeen suodatettiin. Suodos väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografialla SiO₂:lla eluoiden CHCl₃:lla - 8-prosenttisella MeOH/CHCl₃:lla, jolloin saatiin haluttu tuote, 1,64 g.

Fenyyli-pyrimidiiniemäs (1,61 g) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin, jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,27 ml). Sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin Et₂O:n kanssa, suodatettiin ja kuivattiin. Jäännös liuotettiin veteen ja pakastuskuivattiin, 1,76 g, 300 - 305 °C.

20 **NMR-analyysi:**

δH (DMSO): 1,27 (6H, d), 2,33 (3H, s), 2,68 - 2,88 (2H, leveä t), 4,7 - 4,87 (2H, leveä d), 6,47 (2H, leveä s), 7,35 (1H, d), 7,7 (1H, s), 7,81 (1H, d).

Esimerkki 17

25 **4-amino-2-(4-n-propyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinidimesylaatti**

N-propyyli-piperatsiinidivetybromidi (Lancaster, 5 g), joka oli vedessä (15 ml), vietiin ioninvaihtopylvään (IR410 OH-muoto) (BDH) läpi ja eluoitiin vedellä. Sekundäärinen amiiniposiitiivinen aine väkevöitiin, liuotettiin dietyylieetteriin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin N-propyyli-piperatsiinia värittömänä öljynä (0,6 g).

35 Piperatsiini liuotettiin veteen (10 ml) ja lisättiin metyyli-tiouroniumjodidia (esimerkki 1(i)). Liuosta

sekoitettiin niin, että sen läpi kuplitettiin typpeä, huoneenlämpötilassa 96 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös lietettiin asetonilla, suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, 0,51 g, s.p. 174 - 176 °C.

5 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,052 g:sta natriumia) etanolissa (5 ml), lisättiin N-propyyli-piperatsi-
noformamidiinivetyjodidia (esimerkki 10(i), 0,506 g). Se-
koitettiin vielä 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin
esimerkin 3(v) enolieetteriä (0,226 g) ja seosta sekoitet-
10 tiin refluksoiden 5 tuntia. Seos väkevöitiin, liuotettiin
kloroformiin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin uudelleen
ja jäännös puhdistettiin kromatografialla SiO₂:lla eluoiden
5-prosenttisella MeOH/CHCl₃:lla, jolloin saatiin otsikon
yhdiste vapaana emäksenä. 0,26 g.

15 Vapaa emäs (0,26 g) liuotettiin Et₂O:iin ja jäähdy-
tettiin jäähauteessa. Lisättiin metaanisulfonihappoa
(0,062 g) ja reaktioseosta sekoitettiin jäähauteessa 1
tunti. Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä,
jolloin saatiin otsikon suola keltaisena amorfisena kiin-
20 teänä aineena, 0,21 g, haj. 83 °C.

NMR, todettu (δ)

Liuotin = DMSO

δ 0,95 (t, 3H), δ 1,75 (m, 2H), δ 2,35 (s, 6H), δ 3,10
(leveä d, 2H), δ 3,40 (leveä t, 4H), δ 3,60 (leveä d, 2H),
25 δ 4,60 (d, 2H), δ 7,45 (d, 1H), δ 7,90 (s, 1H), δ 7,95 (d,
1H).

Esimerkki 18

4-amino-2-(4-metyyli-4-oksidi-1-piperatsinyyli)-5-
(2,3,5-trikloorifenyli)pyrimidiini

30 Liuos, jonka muodosti 3-klooriperoksibentsoehappo
(0,34 g) kloroformissa (18 ml), lisättiin tipoitain 4-
amino-2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloori-
fenyyli)pyrimidiinin (0,43 g) liuokseen kloroformissa
(18 ml) pitäen lämpötila alle 5 °C:n. Saatua liuosta se-
35 koitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos pes-

tiin 1 N natriumhydroksidilla (x 3), vedellä (x 2), kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännöstä trituroitiin veden kanssa, suodatettiin, suspendoitiin veteen ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin kermanvärinen kiinteä aine, 0,052 g, s.p. 180 - 183 °C.

NMR, todettu (δ)

Liuotin = $\text{DMSO}-d_6$

δ 2,9 (d, 2H), δ 3,1 (s, 3H), δ 3,3 (t, 2H), δ 3,4 (t, 2H), δ 4,4 (d, 2H), 6,4 (leveä s, 2H), δ 7,3 (s, 1H), δ 7,6 (s, 1H), δ 7,8 (s, 1H).

Esimerkki 19

2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-2-nitrofenyyli)-6-metyylipyrimidiini

2,4-diamino-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-metyylipyrimidiini (0,377 g) liuotettiin väkevään H_2SO_4 :oon (15 ml) ennen kuin lisättiin kaliumnitraattia (0,15 g). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin vedellä (20 ml). Seos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakilla, tuote uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin piidioksidilla eluoiden etyyliasetaatin ja etanolin seoksella (20/1), jolloin saatiin haluttu tuote, 227 mg, s.p. 251 - 253 °C.

NMR-analyysi (δ)

Liuotin = $\text{DMSO}-d_6$

8,00 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 6,15 - 5,95 (leveä d, 4H, -2NH_2), 1,8 (s, 3H).

Esimerkki 20

2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)pyrimidiinimonomesylaatti

2-amino-4-kloori-5-(2,3-dikloorifenyyli)pyrimidiiniä (esimerkki 13(vi), 0,5 g) sekoitettiin N-metyylipiperatsiinin (2,5 ml) kanssa absoluuttisessa etanolissa (7 ml) suljetussa astiassa 80 °C:ssa 15 tuntia. Saatu

liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografoitiin piidioksidilla eluoiden kloroformilla ja 5-prosenttisella metanolilla kloroformissa. Raakatuote suspendoitiin natriumbikarbonaattiliuokseen, sekoitettiin, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin

5 otsikon yhdistettä 0,475 g.

0,232 g tästä aineesta suspendoitiin absoluuttiseen etanoliin (10 ml) ja jäädytettiin jäähauteessa. Sen jälkeen lisättiin tipoittain metaanisulfonihappoa (0,65 g) ja

10 sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Saatu liuos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös liuotettiin veteen, suodatettiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin suolaa 0,12 g, s.p. 120 °C (epäselvä).

NMR-analyysi:

15 δH ($CDCl_3$): 2,25 (7H, m), 3,30 (4H, m), 4,85 (2H, leveä s), 7,25 (2H, m), 7,45 (1H, dd), 7,75 (1H, s).

Esimerkki 21

2-amino-5-(2,3-dikloorifenyyli)-4-(N-morfolino)pyrimidiini

20 2-amino-4-kloori-5-(2,3-dikloorifenyyli)pyrimidiiniä (esimerkki 13(vi), 0,5 g) sekoitettiin morfoliinin (2,5 ml) kanssa absoluuttisessa etanolissa (7 ml) suljetussa astiassa 80 °C:ssa 15 tuntia. Jäädytettäessä valkoinen kiinteä aine erottui reaktioseoksesta. Tämä suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin 60 °C:ssa. Raakatuote uudelleenkiteytettiin propan-2-olista ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä 0,27 g, s.p. 174 - 176 °C.

NMR-analyysi:

30 δH ($CDCl_3$): 3,25 (4H, m), 3,55 (4H, dd), 4,85 (2H, leveä s), 7,25 (2H, m), 7,45 (1H, dd), 7,77 (1H, s).

Esimerkki 22

4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

(i) N-bentsyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidi

5 Valmistettiin analogisella tavalla N-metyylipiperatsinoformamidiinin kanssa (esimerkki 10(i)) N-bentsyyli-piperatsiinista (Aldrich).

(ii) 4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

10 Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,08 g:sta natriumia) etanolissa (10 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin N-bentsyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidia (1,0 g). Sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötila, minkä jälkeen lisättiin 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksiakrylonit-
15 riiliä (esimerkki 3(v), 0,38 g), ja seosta sekoitettiin refluksoiden 4 $\frac{1}{2}$ tuntia. Annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos väkevöitiin tyhjössä, liuotettiin dikloorimetaaniin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin uudelleen ja jäännös puhdistettiin kromatografialla piidioksidilla eluoiden CHCl_3 :n ja MeOH:n seoksella
20 (10:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste vapaana emäksenä, 0,47 g.

Vapaa emäs liuotettiin etanoliin (10 ml) ja jäähdytettiin jäähauteessa. Lisättiin metaanisulfonihappoa
25 (70 μl) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, kiinteä aine suodatettiin, liuotettiin kylmään veteen ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste suolanaan vaaleankeltaisena kiinteänä aineena,
30 0,26 g, s.p. 176 - 181 °C.

NMR-analyysi:

δH (CDCl_3): 2,50 (4H, t), 3,55 (2H, s), 3,82 (4H, t), 4,5 (2H, leveä s), 7,25 - 7,4 (5H, m), 7,20 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, s).

Esimerkki 23 (yhdiste 25)

2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)pyrimidiini

(i) Metyyli-4-amino-3,5-diklooribentsoaatti

5 Seokseen, jonka muodostivat 4-amino-3,5-diklooribentsoehappo (Aldrich, 25 g) ja metanoli (250 ml) ja joka oli jäähdytetty 5 °C:seen, lisättiin väkevää rikkihappoa (3,5 ml) tipoittain 10 minuutin aikana. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 20 tuntia ja sen jälkeen annettiin olla huoneenlämpötilassa viikonlopun yli. Reaktioseos väkevöitiin tyhjöissä pieneen tilavuuteen, kiinteä aine suodatettiin, pestiin metanolilla ja petrolieetterillä ja lopuksi kiteytettiin vesipitoisesta metanolista, 24,65 g, s.p. 76 - 78 °C.

15 (ii) 4-amino-3,5-diklooribentsyylialkoholi

Edellä mainittu esteri (11,0 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (150 ml), lisättiin annoksittain litiumboorihydridiä (1,1 g) ja seosta sekoitettiin refluksoiden 23 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjöissä, jakoutettiin etyyliasetaatilla (400 ml) ja vedellä (50 ml). Orgaaninen faasi pestiin 1 N natriumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla, haihdutettiin kuiviin ja lopuksi kiteytettiin kloroformista, 5,92 g, s.p. 107 - 109 °C.

25 (iii) 3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyliasetonitriili

Seosta, jonka muodostivat 4-amino-3,5-diklooribentsyylialkoholi (17,8 g), tionyylikloridi (250 ml) ja DMF (7,8 ml), sekoitettiin refluksoiden 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos väkevöitiin tyhjöissä, lietettiin eetterillä ja suodatettiin. Kiinteää ainetta jakoutettiin etyyliasetaatilla (400 ml) ja vedellä (150 ml) ja orgaaninen faasi pestiin 1 M Na_2CO_3 -liuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin 3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)-

bentsyylikloridi (19,92 g), joka käytettiin ilman jatko-
puhdistusta.

5 Liuokseen, jonka muodosti 3,5-dikloori-4-(N,N-dime-
tyyliaminometyleeniamino)bentsyylikloridi (19,92 g) dik-
loorimetaanissa (85 ml) ja jota sekoitettiin voimakkaasti,
lisättiin KCN:n (14,62 g) ja tetrabutyyliammoniumvetysul-
faatin (0,5 g) seos vedessä (85 ml). Sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa 2 $\frac{1}{2}$ vuorokautta, minkä jälkeen seos laimen-
nettiin dikloorimetaanilla, orgaaninen faasi pestiin ve-
10 dellä (3 x 50 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin tyh-
jössä, jolloin jäi jäljelle öljy. Tämä kromatografoitiin
 SiO_2 :lla käyttäen heksaanin ja eetterin seosta (7:3) elu-
enttina. Puhdistettu 3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminome-
tyleeniamino)fenyyliasetonitriili saatiin värittöminä
15 prismoina, kun se oli kiteytetty heksaanin ja eetterin
seoksesta (2:1), 13,88 g, s.p. 71 - 73 °C.

(iv) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometylee-
niamino)fenyyli]-3-oksopropionitriilinaatriumsuola

20 Valmistettiin analogisella tavalla 2-(2,3,5-trik-
loorifenyyli)-3-oksopropionitriilinaatriumsuolan kanssa
(esimerkki 3(iv)), 0,87 g, ja käytettiin ilman jatkopuh-
distusta.

(v) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleen-
amino)fenyyli]-3-metoksiakrylonitriili

25 Valmistettiin analogisella tavalla 2-(2,3,5-trik-
loorifenyyli)-3-metoksiakrylonitriilin kanssa (esimerkki
3(v)), 0,53 g, s.p. 121 - 126 °C.

(vi) 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyli-
aminometyleeniamino)fenyyli]pyrimidiini

30 Valmistettiin analogisella tavalla 2,4-diamino-5-
(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-metyylipyrimidiinin kanssa
(esimerkki 3(vi)), 0,085 g, s.p. 202 - 203 °C.

(vii) 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-pyrimidiini

2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliamino-metyleeniamino)fenyyli]pyrimidiini (55 mg), etanoli (5 ml) ja 0,880 ammoniakki (1,5 ml) suljettiin putkeen ja sekoitettiin 100 °C:ssa 48 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin MeCN:sta, 48 mg, s.p. 199 - 201 °C.

NMR-analyysi:

10 δ H (CDCl₃): 4,50 (2H, leveä s), 4,83 (2H, leveä s), 4,96 (2H, leveä s), 7,06 (2H, s), 7,60 (1H, s).

Esimerkki 24 (yhdiste 26)

2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-6-metyyllipyrimidiini

15 (i) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-3-oksobutyronitriili

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,4 g:sta natriumia) etanolissa (10 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin 3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyliasetonitriiliä (3,0 g) ja etyyliasetaattia (2,58 g). Seosta sekoitettiin refluksoiden 5 tuntia ja annettiin sen jälkeen seistä huoneenlämpötilassa. Sitten seos väkevöitiin, jäännös liuotettiin veteen (50 ml) ja pestiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin happamaksi väkevällä H₂SO₄:lla ja 25 saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä. Kosteaa kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin ja tehtiin emäksiseksi laimealla ammoniumhydroksidiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:lla, väkevöitiin tyhjössä ja käytettiin ilman jatkopuhdistusta, 1,40 g.

30 (ii) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-3-metoksibut-2-enonitriili

Valmistettiin analogisella tavalla 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksibut-2-enonitriilin kanssa (esimerkki 10(iii)), 1,44 g.

(iii) 2,4-diamino-5-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-6-metyylipyrimidiini

Valmistettiin analogisella tavalla 2,4-diamino-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-metyylipyrimidiinin kanssa (esimerkki 10(iv)) guanidiinivetykloridista, 0,41 g, s.p. 283 - 286 °C.

(iv) 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-6-metyylipyrimidiini

Valmistettiin analogisella tavalla 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)pyrimidiinin kanssa (esimerkki 23(vii)), 285 mg, s.p. 209 - 211 °C.

NMR-analyysi:

δ H (DMSO): 1,86 (3H, s), 5,5 (2H, leveä s), 5,86 (2H, leveä s), 6,2 (2H, leveä s), 7,03 (2H, s).

Esimerkki 25 (yhdiste 27)

2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

(i) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-4,4,4-trifluori-3-oksobutyronitriili

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (0,69 g:sta natriumia) etanolissa (20 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin 3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyliasetonitriiliä (6,4 g) ja etyyli-trifluoriasetaattia (4,43 g). Seosta sekoitettiin refluksoiden 5 tuntia, jäähdytettiin ja sen jälkeen väkevöitiin, jäännös liuotettiin veteen (80 ml) ja pestiin eetterillä. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi väkevällä H_2SO_4 :lla ja saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedellä ja kuivattiin (9,08 g). Kiinteä aine suspendoitiin veteen, tehtiin emäksiseksi laimealla ammoniumhydroksidiliuoksella ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin asetoniin, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin ja lopuksi lietettiin eetterillä, suodatettiin, pestiin ja kuivattiin, 7,8 g, s.p. 195 - 200 °C.

(ii) 2-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-4,4,4-trifluori-3-metoksibut-2-enonitriili

Valmistettiin analogisella tavalla 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksibut-2-enonitriilin kanssa (esimerkki 10(iii)), 1,95 g.

(iii) 2,4-diamino-5-[3,5-dikloori-4-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)fenyyli]-6-trifluorimetyyllipyrimidiini

Valmistettiin analogisella tavalla 4-amino-2-(4-metyyllipiperatsin-1-yyli-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-6-trifluorimetyyllipyrimidiinin kanssa (esimerkki 10(iv)) guaniidiinivetykloridista, 0,5 g, s.p. 239 - 241 °C.

(iv) 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-6-trifluorimetyyllipyrimidiini

Valmistettiin analogisella tavalla 2,4-diamino-5-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)pyrimidiinin kanssa (esimerkki 23(vii)), 350 mg, s.p. 216 - 219 °C.

NMR-analyysi:

δ H (DMSO): 5,55 (2H, s), 6,25 (2H, leveä s), 6,42 (2H, leveä s), 7,00 (2H, s).

Esimerkki 26 (yhdiste 28)

4-amino-2-(4-n-butyylipiperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

(i) N-butyylipiperatsiini

N-bentsyyllipiperatsiini (Aldrich, 8,8 g) liuotettiin etanoliin (150 ml), minkä jälkeen lisättiin natriumbikarbonaattia (21 g) ja butyylijodidia (BDH, 8,6 ml). Seosta kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia, sitten se jätettiin yöksi huoneenlämpötilaan. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (400 ml), pestiin vedellä (3 x 70 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin eetteriin, suodatettiin Hyflon läpi ja väkevöitiin uudelleen, jolloin saatiin haluttu välituote keltaisena nesteinä, 10,43 g.

Liuos, jonka muodosti edellä mainittu piperatsiini MeOH:ssa (100 ml) pelkistettiin vetyatmosfäärissä niin, että läsnä oli 10-prosenttinen Pd/C (0,5 g). Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin välituote
 5 värittömänä öljynä, 2,32 g, k.p. 40 - 44 °C, 0,2 mmHg.

(ii) N-butyylipiperatsinoformamidiinisulfaatti

Butyylipiperatsiini (0,71 g) liuotettiin veteen (10 ml), lisättiin 2-metyyli-2-tiopseudoureasulfaattia (Eastman, 0,52 g), ja liuosta sekoitettiin samalla kun sen
 10 läpi kuplitettiin N₂:a, huoneenlämpötilassa 21 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin i-PrOH:n kanssa, suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, 0,575 g, s.p. 243 - 249 °C.

(iii) 4-amino-2-(4-n-butyli-1-piperatsinyyli)-5-
 15 (2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Valmistettiin analogisella tavalla 4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsin-1-yyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-pyrimidiinin kanssa (esimerkki 22) saattamalla edellä mainittu formamidiini reagoimaan 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-
 20 3-metoksiakrylonitriilin kanssa (esimerkki 3(v)) ja seuraavaksi muuttamalla dimesylaattisuolaksi liuottamalla eetteriin ja lisäämällä 2 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, s.p. 205 °C, hajoaminen.

NMR-analyysi:

25 δ H (DMSO): 0,95 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,72 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,36 (6H, s), 3,1 - 3,8 (9H, m), 4,5 - 4,65 (2H, leveä d), 7,5 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,95 (1H, d).

Esimerkki 27 (yhdiste 29)

4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-
 30 trikloorifenyyli)pyrimidiini

(i) N-etyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidi

Otsikon yhdiste valmistettiin analogisella tavalla N-metyylipiperatsinoformamidiinin kanssa (esimerkki 10(i)) etyylipiperatsiinista (BASF), paitsi että jäännöstä trituroitiin etyyliasetaatin kanssa, 6,9 g, s.p. 151 - 153 °C.
 35

(ii) N-etyylipiperatsinoformamidiiniasetaatti

1-formamidino-2,5-dimetyylipyratsoliasetaatti (esim. Aldrich, 1,89 g), 1-etyylipiperatsiini (BASF, 1,33 g) ja trietyyliamiini (1,61 ml) liuotettiin dikloori-
 5 metaaniin (25 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Valkoinen suspensio suodatettiin, pestiin dikloorimetaanilla ja kuivattiin tyhjössä, 1,35 g, s.p. 240 - 241 °C.

10 (iii) 4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Tämä yhdiste valmistettiin analogisella tavalla 4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloori-
 fenyyli)pyrimidiinin kanssa (esimerkki 22) saattamalla
 edellä mainittu formamidiinivetyjodidi reagoimaan 2-
 15 (2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksiakrylonitriilin (esimerkki 3(v)) kanssa ja seuraavaksi muuttamalla dimesylaattisuolaksi liuottamalla eetteriin ja lisäämällä 2 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, s.p. 213 - 215 °C.

NMR-analyysi:

20 δ H (CDCl₃): 1,14 (3H, t), 2,4 - 2,6 (6H, m), 3,84 (4H, t), 4,55 (2H, leveä s), 7,22 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, s).

Esimerkki 28 (yhdiste 30)

25 4-amino-2-(4-isopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

(i) N-isopropyylipiperatsinoformamidiinivetyjodidi
 Isopropyylipiperatsiinidivetykloridia (Emka-chemie, 5,03 g) liuotettiin veteen (15 ml) ja vietiin IR410 OH-
 muodon pylvääseen ja eluoitiin vedellä. Eluentti väkevöi-
 30 tiin tyhjössä, liuotettiin eetteriin, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin emäs vaaleankeltaisena öljynä (1,86 g), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Otsikon yhdiste valmistettiin analogisella tavalla N-metyylipiperatsinoformamidiinin kanssa (esimerkki 10(i))

käyttäen edellä mainittua vapaata emästä, paitsi että jäännöstä trituroitiin asetonin kanssa, 0,1 g.

(ii) 4-amino-2-(4-isopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

5 Tämä yhdiste valmistettiin analogisella tavalla 4-amino-2-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinin kanssa (esimerkki 22) saattamalla edellä mainittu formamidiinivetyjodidi reagoimaan 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksiakrylonitriilin (esi-
10 merkki 3(v)) kanssa ja seuraavaksi muuttamalla dimesylaattisuolaksi liuottamalla eetteriin ja lisäämällä 2 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, s.p. 130 °C, hajoaminen.

NMR-analyysi:

15 δ H (DMSO): 1,60 (6H; d), 2,4 - 2,55 (4H, m), 2,7 (1H, m), 3,6 - 3,75 (4H, m), 6,3 (2H, leveä s), 7,36 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,80 (1H, d).

Esimerkki 29 (yhdiste 31)

4-amino-2-(4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

20 (i) N-syklopropyyli-piperatsinoformamidiinivetyjodidi

Syklopropyyli-piperatsiinidivetykloridia (Emka-chemie, 10,0 g) liuotettiin veteen (20 ml) ja vietiin IR410 OH-muodon pylvääseen ja eluoitiin vedellä. Eluentti väkevöitiin tyhjössä, liuotettiin asetoniin, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin emäs vaaleanvihreänä öljynä (4,41 g), joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

30 Otsikon yhdiste valmistettiin analogisella tavalla N-metyyli-piperatsinoformamidiinin kanssa (esimerkki 10(i)) käyttäen edellä mainittua vapaata emästä, paitsi että jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, 1,84 g, s.p. 127 - 133 °C, haj.

(ii) 4-amino-2-(4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiini

Tämä yhdiste valmistettiin analogisella tavalla 4-amino-2-(4-bentsyylipiperatsin-1-yyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinin kanssa (esimerkki 22) saattamalla edellä mainittu formamidiinivetyjodidi reagoimaan 2-(2,3,5-trikloorifenyyli)-3-metoksiakrylonitriilin (esimerkki 3(v)) kanssa ja seuraavaksi muuttamalla dimesylaattisuolaksi liuottamalla eetteriin ja lisäämällä 2 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, s.p. 214 - 217 °C.

NMR-analyysi:

δ H (DMSO): 0,8 - 0,95 (2H, m), 0,95 - 1,06 (2H, m), 2,4 (6H, s), 2,9 (1H, m), 3,1 - 3,7 (m), 7,45 (1H, d), 7,9 (1H, s), 7,95 (1H, d).

Esimerkki 30 (yhdiste 32)

4-amino-2-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-5-(3,5-dikloorifenyyli)-6-trifluorimetyylipyrimidiini

2-(3,5-dikloorifenyyli)-3-okso-3-trifluorimetyyli-propionitriili (esimerkki 1(ii)) (759 mg) liuotettiin trietyyliortoformaattiin (3,5 ml) ja laitettiin öljyhauteeseen 146 °C:seen. Öljyhauteen lämpötilaa nostettiin, kunnes reaktioseos oli refluksointilämpötilassa ja tämä lämpötila pidettiin 4 $\frac{1}{2}$ tuntia. Sen jälkeen haihtuvat tuotteet tislattiin tyhjössä, jolloin jäi jäljelle enolieetteri, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta (868 mg).

Liuokseen, jonka muodosti NaOEt (152 mg:sta natriumia) etanolissa (10 ml), lisättiin N-etyylipiperatsiniformamidiinivetyjodidia (1,4 g) annoksittain 10 minuutin aikana. Sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin edellä mainitun enolieetterin liuos etanolissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin refluksoiden 6 tuntia. Annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos väkevöitiin tyhjössä, liuotettiin dikloorimetaaniin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin uudelleen ja jäännös puhdistettiin kromatografialla piidi-

oksidilla eluoiden dikloorimetaanilla ja 5-prosenttisella MeOH:lla, jolloin saatiin haluttu tuote (674 mg).

5 Vapaa emäs liuotettiin etanolin ja eetterin seokseen ja lisättiin metaanisulfonihappoa (220 µl). Saatu sakka otettiin talteen, pestiin ja kuivattiin tyhjössä. Sen jälkeen kiinteä aine liuotettiin veteen, suodatettiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (695 mg). S.p. 256 - 257 °C. NMR-analyysi:

10 δ H (DMSO): 1,28 (3H, t), 2,40 (6H, s), 2,9 - 3,4 (6H, m), 3,6 (2H, leveä s), 4,7 (2H, leveä s), 7,25 (2H, d), 7,68 (1H, t).

Farmakologinen aktiivisuus

15 Glutamaatin vapautumisen inhibition ja rotan maksan DHFR:n inhibitio

20 Tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä tutkittiin niiden vaikutus veratriinin aikaansaamaan glutamaatin vapautumiseen rotan aivosiivuista julkaisussa Epilepsia 27(5): 490 - 497, 1986, kuvatun menettelyn mukaisesti. Menettely DHFR-aktiivisuuden inhibition tutkimiseksi oli julkaisussa Biochemical Pharmacology Vol. 20 s. 561 - 574, 1971, esitetyn menettelyn modifiointi.

25 Tulokset on annettu taulukossa 1, jossa IC₅₀ on yhdisteen pitoisuus, joka aiheuttaa 50 %:n inhibition (a) veratriinin aikaansaamalle glutamaatin vapautumiselle ja (b) DHFR-entsyymiaktiivisuudelle.

Taulukko 1

	Yhdiste nro	IC ₅₀ (μM) Glutamaatin vapautuminen (P95-rajat)	IC ₅₀ (μM) Rotan maksan DHFR (P95-rajat)
5	1	<10	4,59 (1,9-10,75)
	2	<10	>100
	3	2,5 (1,2-4,9)	>100
10	4	<10	100
	5	<10	<100
	6	10	>100
	7	<10	>100
	8	0,27 (0,04-1,65)	>100
15	9	<10	>100
	10	>10	>100
	11	<10	>100
	12	<10	13,8 (6,9-27,3)
	14	0,137 (0,026-0,79)	>100
20	15	<10	>100
	16	10	>100
	17	2,17 (1,5-2,9)	>100
	18	>10	>100
	19	<10	5,558 (1,58-19,77)
25	20	10	>100
	21	10	>100
	22	>10	<100
	25	>10	0,034 (0,013-0,08)
	26	<10	0,034 (0,015-0,07)
30	27	10	1,54
	28	<10	>100
	29	2,56 (1,34-4,87)	>100
	30	<10	100
	31	10	>100
35	32	2,43 (0,84-7,01)	>100

Farmaseuttisen formulaation esimerkki**A. Tabletit**

	Esimerkin 1 yhdistettä	150 mg)
	Laktoosia	200 mg)
5	Maissitärkkelystä	50 mg)
	Polyvinyylipyrrolidonia	4 mg)
	Magnesiumstearaattia	4 mg)
	) = sisältö tablettia kohti.	

10 Lääke sekoitettiin laktoosin ja tärkkelyksen kanssa ja granuloitiin polyvinyylipyrrolidonin vesiliuoksen kanssa. Saadut rakeet kuivattiin, sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa ja puristettiin, jolloin saatiin tabletteja.

B. Injektiot**15 Injektio I**

Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen suola liuotettiin injektointia varten tarkoitettuun steriiliin veteen.

Laskimonsisäinen injektointiformulaatio II

	Aktiivista aineosaa	0,20 g
20	Steriiliä pyrogeenivapaata fosfaattipuskuria (pH 9,0)	10 ml:ksi

25 Esimerkin I yhdiste, joka oli suolana, liuotettiin suurimpaan osaan fosfaattipuskuria 35 - 40 °C:ssa, sen jälkeen täytettiin tilavuus ja suodatettiin steriilin mikrohuokoisen suodattimen läpi steriileihin 10 ml:n lasi-
viaaleihin (tyyppi 1), jotka suljetaan steriileillä kansilla ja suojuksilla.

30 Seuraavissa esimerkeissä aktiivinen yhdiste voi olla mikä tahansa keksinnön mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

C: Kapseliformulaatiot**Kapseliformulaatio I**

35 Formulaatio I voidaan valmistaa sekoittamalla aineosat ja täyttämällä kaksiosaiset kovagelatiinikapselit saadulla seoksella.

		mg/kapseli
	(a) Aktiivista aineosaa	250
	(b) Laktoosia B.P.	143
	(c) Natriumtärkkelysglykollaattia	25
5	(d) Magnesiumstearaattia	2

		420

Kapseliformulaatio II

		mg/kapseli
10	(a) Aktiivista aineosaa	250
	(b) Makrogeeliä 4000 BP	350

		600

15 Kapselit voidaan valmistaa sulattamalla Makrogeeli 4 000 BP, dispergoimalla aktiivinen aineosa sulatteeseen ja täyttämällä kaksiosaiset kovagelatiinikapselit sillä.

Kapseliformulaatio III (kontrolloidun vapautumisen kapseli)

		mg/kapseli
20	(a) Aktiivista aineosaa	250
	(b) Mikrokiteistä selluloosaa	125
	(c) Laktoosia BP	125
	(d) Etyyliselluloosaa	13

25		513

30 Kontrolloidun vapautumisen kapseliformulaatio voidaan valmistaa ekstrudoimalla sekoitetut aineosat (a) - (c) käyttäen ekstruuderia, sen jälkeen tekemällä pallomaisiksi ja kuivaamalla ekstrudaatti. Kuivatut pelletit päällystetään ettyyliselluloosalla (d), joka toimii kontrolloidun vapautumisen membraanina, ja niillä täytetään kaksiosaiset kovagelatiinikapselit.

D. Siirappimainen formulaatio

	Aktiivista aineosaa	0,2500 g
	Sorbitoliliuosta	1,5000 g
	Glyserolia	1,0000 g
5	Natriumbentsoaattia	0,0050 g
	Aromiainetta	0,0125 ml
	Puhdistettua vettä täyttötilavuuteen	5,0 ml

10 Natriumbentsoaatti liuotetaan osaan puhdistettua vettä ja lisätään sorbitoliliuos. Lisätään aktiivinen aineosa ja liuotetaan. Saatu liuos sekoitetaan glyserolin kanssa ja sen jälkeen täytetään vaadittuun tilavuuteen puhdistetulla vedellä.

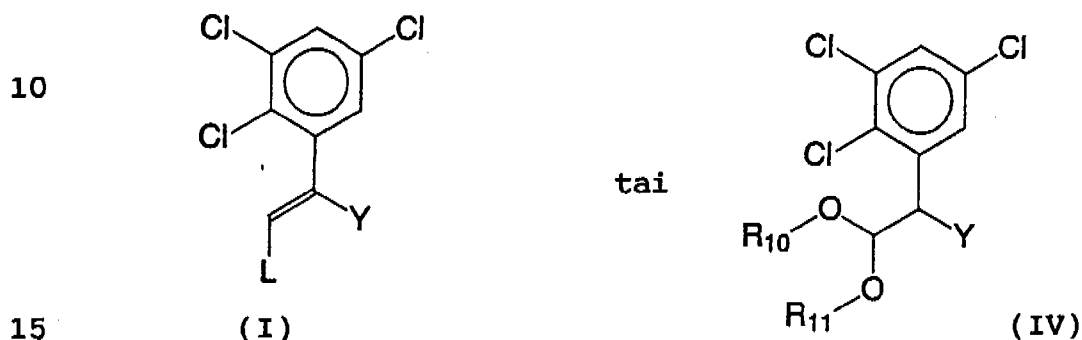
E. Peräpuikkoformulaatio

		mg/peräpuikko
15	Aktiivista aineosaa (63 µl)*	250
	Kova rasva, BP (Witepsol H15	
	- Dynamit Nobel)	1770

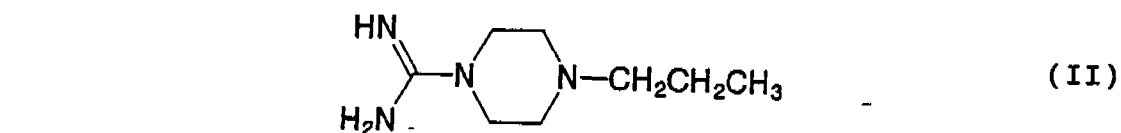
		2020
20	* Aktiivista aineosaa käytetään jauheena, jossa ainakin 90 % partikkeleista on halkaisijaltaan enintään 63 µm.	
25	Viidesosa Witepsol H15:sta sulatetaan höyryvaippa-pannussa enintään 45 °C:ssa. Aktiivinen aineosa siivilöidään 200 µm:n seulan läpi ja lisätään sulatettuun pohjaan sekoittaen ja käyttäen Silversonia, joka on varustettu leikkauskärjellä, kunnes aikaansaadaan tasainen dispersio. Jäljelle jäänyt Witepsol H15 lisätään suspensioon säilyttäen seoksen lämpötila 45 °C:ssa ja sekoittaen, jotta varmistetaan homogeeninen seostuminen. Sen jälkeen koko suspensio viedään 250 µm:n ruostumattoman teräsverkon läpi ja jatkuvasti sekoittaen annetaan jäähtyä 40 °C:seen. 38 - 40 °C:n lämpötilassa 2,02 g:n erillä seosta täytetään sopivat muoviset muotit ja peräpuikkojen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan.	
30		
35		

Patenttivaatimus

Menetelmä keskushermoston tautien ja häiriöiden
hoidossa käyttökelpoisen 4-amino-2-(4-n-propyyli-1-piper-
atsin-1-yyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)pyrimidiinin tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,
tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava



jossa R_{10} ja R_{11} ovat kumpikin alkyyli-ryhmiä tai muodostavat
yhdessä ryhmän $-[C(R)_2]_n-$, jossa R on vety tai alkyyli ja
n on luku 2 - 4, L on lähtevä ryhmä ja Y on syaani, saate-
taan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



tai sen suolan kanssa, ja näin muodostunut 4-amino-2-(4-
n-propyyli-1-piperatsinyyli)-5-(2,3,5-trikloorifenyyli)-
pyrimidiini eristetään vapaana emäksenä tai farmaseutti-
sesti hyväksyttävänä suolanaan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

895821 (PL 282)

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

FI	_____

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:

TVR

Allekirjoitus