



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

83868

C (41) Patentti ja Rekisteri
Patent och Register 10 00 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 403/12, 405/12, 409/12, 239/48

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	843643
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.09.84
(24) Alkuperä - Löpnummer	18.09.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.03.85
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.09.83 US 534426 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Algieri, Aldo A., 113 Vanida Lane, Fayetteville, N.Y., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2,5-disubstituoitujen 4(3H)-pyrimidonien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 2,5-disubstituerade 4(3H)-pyrimidoner

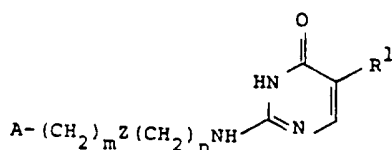
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 842976 (C 07D 401/12)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

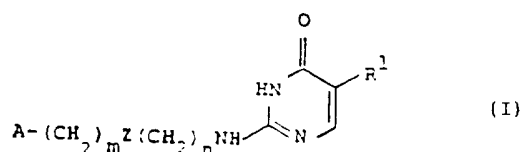
Keksintö koskee 2,5-disubstituoitu-4(3H)-pyrimidoneja, joilla on histamiini-H₂-reseptorin vastainen vaikutus, sekä niiden valmistusta.

Histamiini-H₂-antagonistit ovat yhdisteitä, joilla on kaava I



jossa m on 0, 1 tai 2; n on kokonaisluku 2-5; Z on rikki, happi tai metyleeni; R¹ on NO₂ tai NR²R³; R² ja R³ merkitsevät vetyä tai (alempi) alkyylia, tai, kun R² on vety, R³ voi olla myös formyylia, karboalkoksi, alkanoyyli tai bentsoyyli; A on fenyyli, furyyli, tienyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, oksadiatsolyyli, tiadiatsolyyli, triatsolyyli, isoksatsolyyli, isotiatsolyyli, pyrimidinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli tai pyratsinyyli; edellyttäen, että A:ssa on yksi tai kaksi substituenttia; q on kokonaisluku 0-6; R⁴ on vety, mahdollisesti halogeenisubstituoitu (alempi)alkyyli, syklo(alempi)alkyyli, syklo(alempi)alkyyli(alempi)alkyyli, (alempi)alkanoyyli tai bentsoyyli. R⁶ ja R⁷ merkitsevät vetyä, (alempi)alkyyliä, (alempi)alkenyylia, (alempi)alkinyyliä, fenyyli (alempi)alkyyliä tai (alempi)alkoksi(alempi)alkyyliä, tai R⁶ ja R⁷ merkitsevät yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, homopiperidiiniä, heptametyyleeni-iminoa, oktametyyleeni-iminoa tai 3-atsabisyklo[3,2,2]non-3-yyliä; tai niiden myrkyttömiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

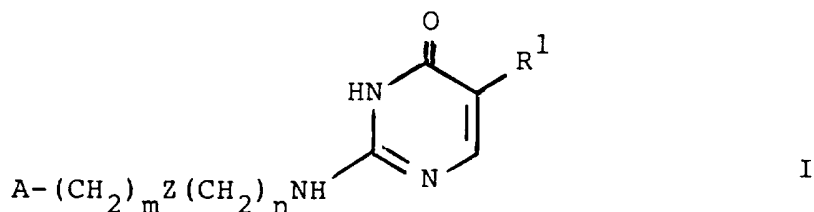
Uppfinningen avser 2,5-disubstituerade 4(3H)-pyrimidoner, vilka har histamin- H_2 -receptoranagonistisk aktivitet, samt framställningen av dessa. Histamin- H_2 -antagonisterna är föreningar med formeln I,



vari m är 0, 1 eller 2; n är 2-5; Z är svavel, syre eller metylen; R^1 är NO_2 eller NR^2R^3 ; R^2 och R^3 betecknar väte eller (lägre)alkyl eller, då R^2 är väte kan R^3 även vara formyl, karbalkoxi, alkanoyl eller bensoyl; A är fenyl, furyl, tienyl, pyridyl, tiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, tiadiazolyl, triazolyl, isoxazolyl, isotiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, eller pyrazinyl; med vilkor att A har en eller två substituenten; q är ett heltal 0-6; R^4 är väte, eventuellt med halogen substituerad (lägre) alkyl, cyklo (lägre)alkyl, cyklo(lägre)alkyl(lägre)alkyl, (lägre)alkanoyl eller bensoyl; R^6 och R^7 betecknar väte, (lägre)alkyl, (lägre)alkenyl, (lägre)alkinyl, fenyl(lägre)alkyl eller (lägre)alkoxi(lägre)alkyl, eller R^6 och R^7 betecknar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, en eventuellt substituerad, heterocyklisk grupp, homopiperidino, heptametylen-imino, oktametylen-imino eller 3-azabicyklo[3,2,2]non-3-yl; eller giftfria farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt därav.

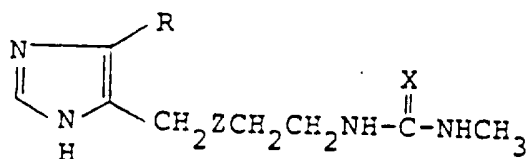
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2,5-disubstituoitujen 4(3H)-pyrimidonien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien 2,5-disubstituoitujen 4(3H)-pyrimidonien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa m on kokonaisluku 0 - 2; n on kokonaisluku 2 - 5; Z on rikki, happi tai metyleeni; R¹ on NO₂ tai NR²R³; R² ja R³ ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai (alempi)alkyyli, tai kun R² on vety, R³ voi olla myös formyyl, karbalkoksi, alkanoyyli tai bentsooyli; A on fenyyli, furyyli tai tienyyli; edellyttäen, että A:ssa on yksi tai kaksi substituenttia ensimmäisen substituentin ollessa dimetyyliaminometyyli tai piperidinometyyli ja toisen substituentin ollessa (alempi)alkyyli, hydroksi, trifluorimetyyli, halogeeni, amino, hydroksimetyyli tai (alempi)alkoksi; ja niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi. Näiden yhdisteiden on havaittu olevan tehokkaita histamiini-H₂-reseptoriantagonisteja, jotka ehkäsevät mahahapon erittymistä ja ovat käyttökelpoisia hoidettaessa itsesulatushaavaumia ja muita patologisia liikaeritystiloja.

Burimamidi, jolla on seuraavassa esitetty kaava (IIa), oli ensimmäinen kliinisesti tehoava histamiini-H₂-reseptoriantagonisti. Se ehkäisee mahaeritystä eläimillä, ihminen mukaanlukien, mutta imeytyminen suun kautta annettuna on heikkoa.

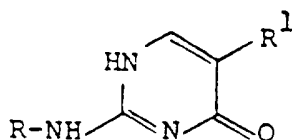


- IIa: R=H, Z=CH₂, X=S burimamidi
 b: R=CH₃, Z=S, X=S metiamidi
 c: R=CH₃, Z=S, X=NCN simetidiini

Metiamidi (IIb), myöhemmin kehitetty histamiini-H₂-antagonisti, on tehokkaampi kuin burimamidi ja se vaikuttaa ihmiselle suun kautta annettuna. Sen kliininen käyttö on kuitenkin rajoitettua toksisuudesta johtuen (jyvässolukatoa). Simetidiini (IIc) on yhtä tehokas histamiini-H₂-antagonisti kuin metiamidi aiheuttamatta jyvässolukatoa, ja sitä on viime aikoina markkinoitu haavauman vastaisena lääkineenä.

Selostuksia histamiini-H₂-antagonistien kehittämisestä, edellisessä kappaleessa käsiteltyt mukaan lukien, on löydettävissä julkaisuista C.R. Ganellin et al., Federation Proceedings, 35 (1976) s. 1924 ja Drugs of the Future, 1 (1976) s. 13 ja niissä mainituista viitteistä.

Alalla tunnetaan suuri määrä histamiini-H₂-reseptorin 2,5-disubstituoitu-pyrimidoniantagonisteja, joiden yleinen kaava on



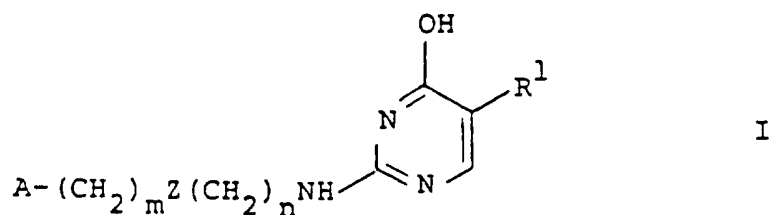
Niinpä eurooppalaisessa hakemusjulkaisussa 4793, julkaistu lokakuun 17 päivänä 1979, eurooppalaisessa hakemusjulkaisussa 3677, julkaistu elokuun 22 päivänä 1979, eurooppalaisessa hakemusjulkaisussa 15138, julkaistu syyskuun 3

päivänä 1980, eurooppalaisessa hakemusjulkaisussa 24873, julkaistu maaliskuun 11 päivänä 1981, eurooppalaisessa hakemusjulkaisussa 49173, julkaistu huhtikuun 7 päivänä 1982, ja kansainvälisessä patenttihakemuksessa 8000966, julkaistu toukokuun 15 päivänä 1980, kuvataan tällaisia yhdisteitä, joissa R voi olla samanlainen ryhmä kuin on substituenttina tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden 2-aminoryhmässä ja R¹ voi olla vety, alkyyli tai substituoitu alkyyli. Missään mainituista patenttihakemuksista ei kuitenkaan kuvata yhdisteitä, joiden 5-asemassa on substituenttina nitroryhmä tai aminoryhmä kuten keksinnön mukaisesti valmistetuissa yhdisteissä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut edellä kaavan I avulla määritellyt yhdisteet ovat histamiini-H₂-antagonisteja, jotka ovat tehokkaita vatsahapon erittymisen inhibiittoreita eläimillä, ihminen mukaan lukien, ja ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa itsesulatushaavaumia ja muita tiloja, joihin on syynä tai joita pahentaa mahan happamuus.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden piiriin sisältyvät kaikki mahdolliset kaavan I mukaisten yhdisteiden tautomeerimuodot, geometriset isomeerit, optiset isomeerit ja amfoteeriset muodot ja niiden seokset. Vaikkakin kaavan I mukaiset yhdisteet on esitetty 4-pyrimidoneina, alan asiantuntijan on helppo käsittää, että ne, samoin kuin niiden valmistuksessa välituotteina käytettävät yhdisteetkin, voivat esiintyä myös tautomeerisena muotona 4-hydroksipyrimidiineinä eli yhdisteinä:

30



35

Tässä selityksessä ja patenttivaatimuksissa käytet-

tynä termi "alempi" ilmaisujen "(alempi)alkyyli" ja "(alempi)alkoksi" yhteydessä käytettynä tarkoittaa haarautumattomia tai haarautuneita ryhmiä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia. Edullisesti näissä ryhmissä on 1 - 4 hiiliatomia ja edullisimmin niissä on 1 tai 2 hiiliatomia. Termin "myrkyttömät farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" piiriin on tarkoitettu sisällytettävän kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat minkä tahansa myrkyttömän farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa. Sellaiset hapot ovat hyvin tunnettuja ja niitä ovat kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, sulfamidihappo, fosforihappo, typpihappo, maleiinihappo, fumaarihappo, meripihkahappo, oksaalihappo, bentsoehappo, metaanisulfonihappo, viinihappo, sitruunahappo, kamferisulfonihappo, levuliinihappo ja näiden kaltaiset hapot. Suoloja valmistetaan alan tunnetuin menetelmin.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä R^1 on edullisesti NO_2 , NH_2 , $NHCO_2C_2H_5$ tai $NHCHO$. Substituentti A on edullisesti piperidinometyylifenyyli, dimetyyliaminometyylitienyyli, piperidinometyylitienyyli tai dimetyyliaminometyylifuryyli. Z on edullisesti rikki tai happi. Suositeltavaa on, että m on 0 tai 1 ja n on 2 tai 3.

Tällä hetkellä katsotaan edullisimmiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi seuraavat yhdisteet:

- 1) 5-karbetoksiamino-2-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- 2) 5-amino-2-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- 3) 5-nitro-3-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- 4) 5-nitro-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,
- 5) 5-nitro-2-{2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,
- 6) 2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyylitio]-

etyyliamino}-5-nitro-4(3H)-pyrimidoni,

7) 5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,

8) 5-amino-2-{2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,

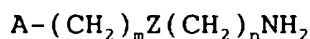
9) 5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni ja

10) 5-formamido-2-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni

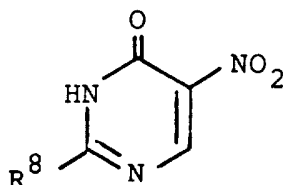
ja niiden myrkyttömät, farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) yhdiste, jolla on kaava



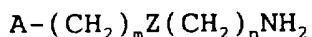
jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan, edullisesti palautusjäähdytyslämpötilas-
sa, yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^8 on poistuva ryhmä, edullisesti fluori, kloori, bromi, jodi, alkyylitio, nitroamino, fenoksi, substituoitu fenoksi tai alkoksi, reaktiolle inertin liuottimen, edullisesti metanolin tai etanolin läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 on NO_2 , ja haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NO_2 , pelkistetään, edullisesti vetykaasulla Raney-nikkelin läsnäollessa, ja haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NR^2R^3 , jossa R^2 on vety ja R^3 on formyyli, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on

NR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, saatetaan reagoimaan fe-
nyyliformiaatin kanssa, tai

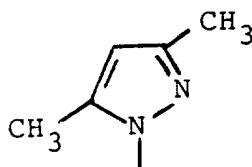
b) yhdiste, jolla on kaava



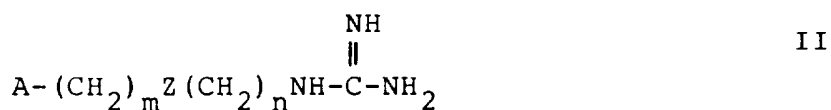
5 jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan reaktiolle inertissä liuottimessa, edul-
lisesti metanolissa tai etanolissa ja edullisesti palau-
tusjäähdytyslämpötilassa, yhdisteen kanssa, jolla on kaava



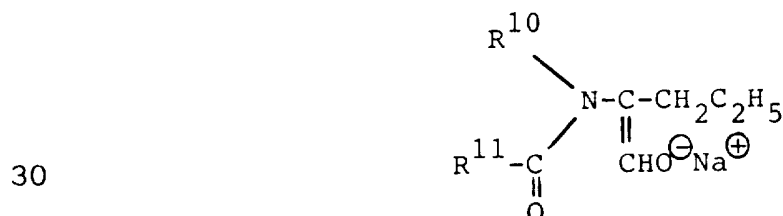
jossa R^9 on alkoksi tai



yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava II

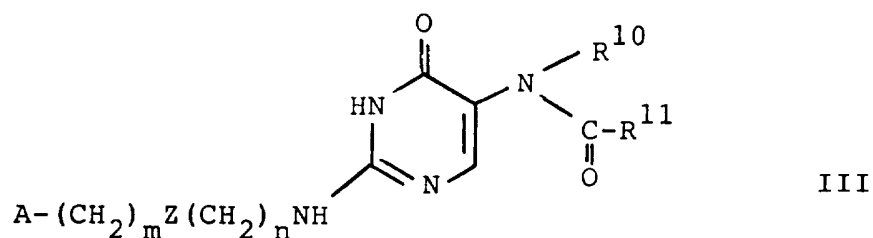


25 jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä;
kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reaktiolle inertissä
liuottimessa, edullisesti huoneen lämpötilan ja liuottimen
palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa reagoi-
maan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



35 jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli ja R^{11} on alempi alkyy-
li, aryyli, alkoksi tai aryylioksi, edullisesti R^{10} on vety
ja R^{11} on etoksi, yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava III

5



- 10 jossa A, Z, m, n, R¹⁰ ja R¹¹ merkitsevät samaa kuin edellä,
ja mahdollisesti kaavan III mukainen yhdiste hydrolysoi-
daan kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R¹ on
NR²R³, jossa R² on vety ja R³ on vety tai alempi alkyyli,
15 edullisesti vety; ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I
mukainen yhdiste sinänsä tunnetulla tavalla happoadditio-
suolakseen.

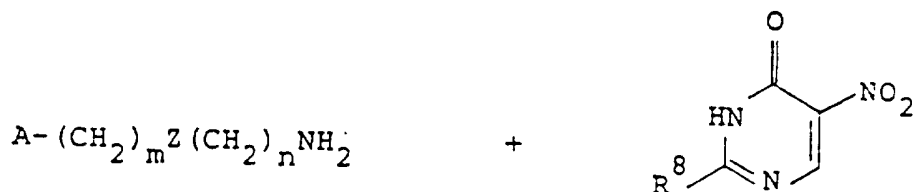
Näitä menetelmiä havainnollistetaan seuraavilla
reaktiokaavioilla.

Reaktiokaavio 1

20

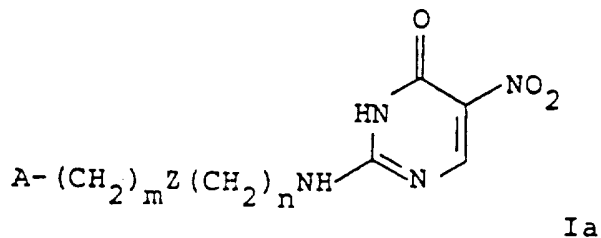
(Menetelmä a)

25



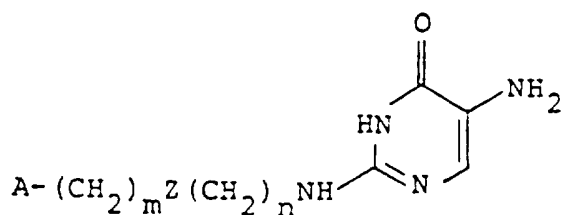
30

reagoimaton
liuotin



35

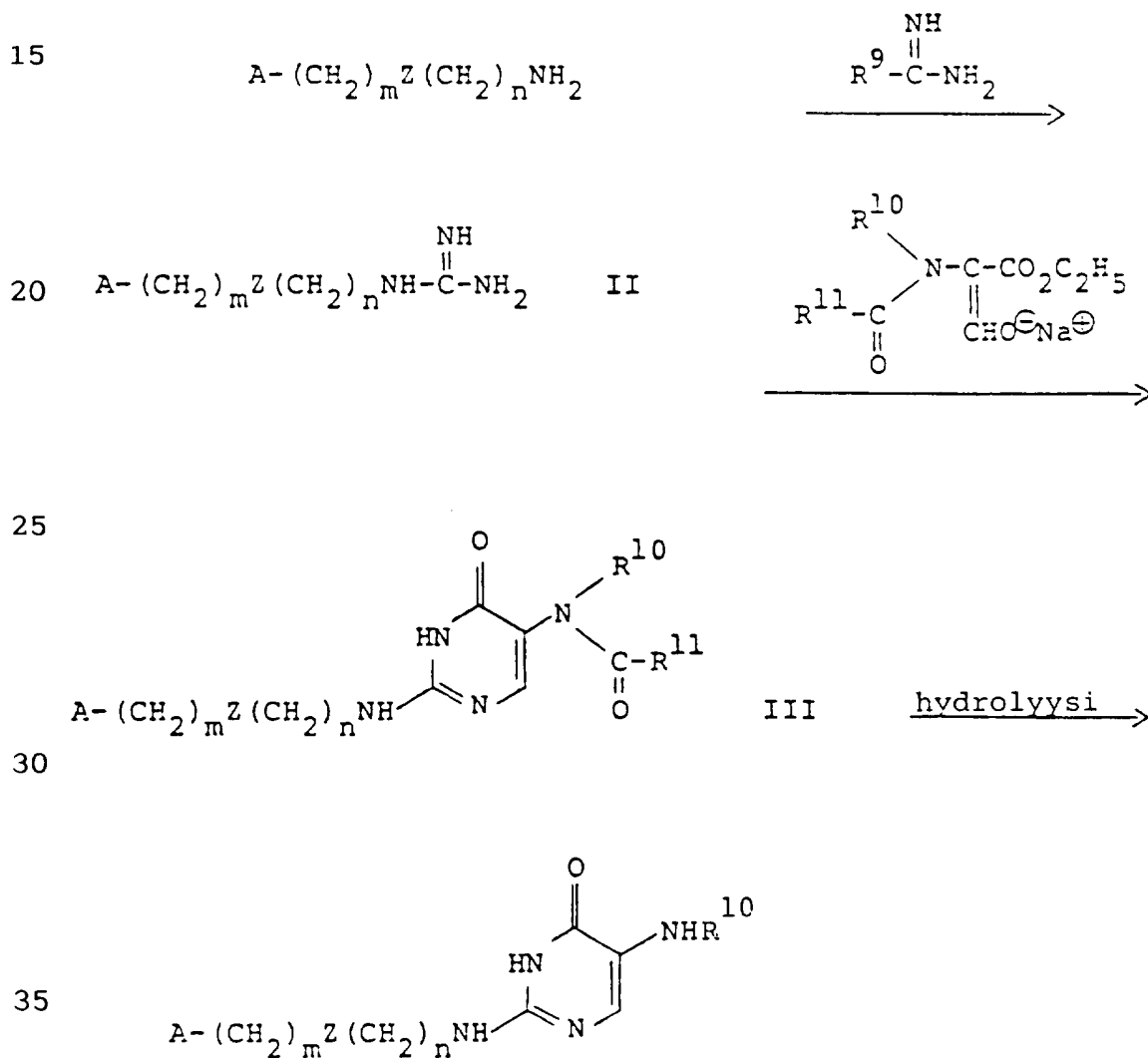
[H]
pelkistys



jossa R^8 on helposti poistuva ryhmä, kuten fluori, kloori, bromi, jodi, alkyylitio, nitroamino, fenoksi, substituoitu fenoksi, alkoksi tai näiden kaltainen ryhmä. Sopivat poistuvat ryhmät ovat alalla hyvin tiedossa. Reaktiot suoritetaan inertissä liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa. Suositeltavaa on, että alkureaktio suoritetaan kuumentamalla reagensseja palautusjäähdyttären. Pelkistys voidaan suorittaa vetykaasulla sopivan katalyytin, kuten Raney-nikkelin tai pelkistävän katalyytin, kuten natriumditiioniitin läsnä ollessa.

Reaktiokaavio 2

(Menetelmä b)



jossa A, Z, m, n, R⁹, R¹⁰ ja R¹¹ ovat edellä määritellyt.

Terapeuttisesti käytettäessä kaavan I mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä annetaan normaalisti farmaseuttisena koostumuksena, joka sisältää oleellisena
5 aktiivisena aineosana ainakin yhtä tällaista yhdistettä emäsmuotona tai myrkyttömänä farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa suun
10 kautta, parenteraalisesti tai peräaukon kautta peräpuikon muodossa. Tällöin voidaan käyttää hyvin erilaisia farmaseuttisia muotoja. Käytettäessä kiinteätä kantajaa valmiste voi olla tabletoituna, sijoitettuna kovaan gelatiinikapseliin jauheen tai rakeiden muodossa tai lääkenapin tai
15 pastillin muodossa. Nestemäistä kantajaa käytettäessä valmiste voi olla siirapin, emulsion, pehmeän gelatiinikapselin, steriilin injektoitavan liuoksen tai vesipitoisen tai vedettömän suspension muodossa. Farmaseuttisia koostumuksia valmistetaan tavanomaisin menetelmin, jotka soveltuvat
20 halutun valmisteen valmistamiseen.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden annostus ei riipu ainoastaan sellaisista tekijöistä kuin potilaan painosta vaan myös halutusta vatsahapon inhibiatioasteesta ja kulloinkin käytettävän yhdisteen tehokkuudesta. Käytettävän annoksen (ja antokertojen lukumäärän
25 vuorokaudessa) määrääminen riippuu lääkärin harkinnasta, ja on vaihdeltavissa määrittelemällä annos, joka soveltuu yksityiselle potilaalle kyseessä olevissa olosuhteissa. Edullisten keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden
30 ollessa kyseessä kukin suun kautta annettava annosyksikkö sisältää aktiivista aineosaa noin 2 - 300 mg ja edullisimmin noin 4 - 100 mg. Aktiivista aineosaa annetaan edullisesti saman suuruisina annoksina kerrasta neljään kertaan päivässä.

Histamiini- H_2 -reseptoriantagonistien on osoitettu olevan tehokkaita mahaerityksen inhibiittoreita eläimillä ja ihmisillä [Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3 (1975) s. 86]. Histamiini- H_2 -reseptoriantagonistin simetidiinin kliininen arviointi on osoittanut sen olevan tehokas terapeuttinen aine hoidettaessa itsesulatushaavaumatautia [Gray et al., Lancet, 1 (1977) s. 8001]. Eräitä edullisia yhdisteitä tämän keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä on verrattu simetidiiniin erilaisissa kokeissa ja niiden on todettu olevan tehokkaampia kuin simetidiini histamiini- H_2 -reseptoriantagonistina kuten taulukoissa 1 ja 2 on osoitettu.

Mahanesteen erittymisen vastaisen vaikutuksen määrittäminen maha-avanteisella rotalla

Määrittämisessä käytetään Long Evans -urosoita, joiden paino on kanyylin implantoinnin aikaan noin 240 - 260 g. Ruostumattomasta teräksestä valmistetun kanyylin muotoilu ja implantointi etuvatsan etuseinämään suoritetaan pääasiallisesti kuten on kuvattu julkaisussa Pare et al., Laboratory Science, 27 (1977) s. 244. Fisteli-komponentit muotoillaan ja leikkausmenettely suoritetaan tarkalleen edellä mainitussa viitteessä selostetulla tavalla. Leikkauksen jälkeen eläimiä pidetään yksittäin kiinteäpohjaisissa häkeissä, joissa on sahajauhoa ja niille annetaan mielin määrin rehua ja vettä koko toipumisajan. Eläimiä ei käytetä koetarkoituksiin ainakaan 15 päivän aikana leikkauksikäsitteystä.

Ennen koemenetelmän aloittamista eläimiä paastotetaan 20 tuntia antamalla kuitenkin mielin määrin vettä. Välittömästi ennen näytteen keräämistä kanyyli avataan ja maha huuhdellaan hellävaroen 30 - 40 ml:lla lämmintä suolaliuosta tai tislattua vettä kaikkien jäljellä olevien aineiden poistamiseksi. Katetri ruuvataan sitten kanyylin sulkuruuvien paikalle ja rotta sijoitetaan kirkkaasta muovista valmistettuun suorakulmaiseen häkkiin, joka on 40 cm

pitkä, 15 cm leveä ja 13 cm korkea. Häkin pohjassa on lo-
vi, leveys noin 1,5 cm ja pituus 25 cm, ulottuen keskuk-
seen pohjan läpi riippuvan katetrin sovittamiseksi. Tällä
tavalla rotan liikkuminen ei ole rajoittunutta ja se voi
5 liikkua vapaasti häkissä näytteen keräysaikoina. Muu osa
kokeesta suoritetaan kuten on kuvattu julkaisussa Ridley
et al., Research Comm. Chem. Path. Pharm., 17 (1977) s.
365.

Mahaeritykset, jotka on koottu ensimmäisen tunnin
10 aikana mahan huuhtelun jälkeen, hävitetään koska ne voivat
sisältää epäpuhtauksia. Suun kautta tapahtuvan annon vai-
kutuksen arvioimiseksi katetri poistetaan sitten kanyylis-
tä ja korvataan sulkuruuvilla. Suun kautta annetaan mahaan
intuboimalla vettä (2 ml/kg) ja eläin palautetaan häkkiin
15 45 minuutiksi. Tämän ajan kuluttua sulkuruuvi poistetaan
ja korvataan katetrilla, johon on kiinnitetty pieni muovi-
nen lääkepullo mahaeritysten keräämiseksi. Kerätään kahden
tunnin näyte (tämä vastaa kontrollieritystä), katetri
poistetaan ja korvataan sulkuruuvilla. Tämän jälkeen anne-
20 taan suun kautta mahaan intuboimalla tutkittavaa lääkeai-
netta tilavuudessa 2 ml/kg. Neljäkymmenenviiden minuutin
kuluttua sulkuruuvi poistetaan uudelleen, korvataan katet-
rilla, joka on liitetty pieneen muoviseen lääkepulloon ja
kerätään toinen 2 tunnin näyte. Toisen näytteen erityksiä
25 verrataan kontrollinäytteen erityksiin lääkeaineen vaiku-
tusten määrittämiseksi.

Kun koeyhdisteitä on arvioitava parenteraalisesti
annettuina, eläimeen ruiskutetaan vatsaontelonsisäisesti
tai nahanalaisesti koeyhdisteen kantaja-ainetta 2 ml/kg
30 heti aluksi suoritettun 60-minuuttisen keräyserän hävittä-
misen jälkeen. Kerätään kahden tunnin näyte (kontrollieri-
tys) ja eläimiin ruiskutetaan joko vatsaontelon sisäisesti
tai nahanalaisesti koeyhdistettä tilavuudessa 2 ml/kg.
Kerätään toinen kahden tunnin näyte ja sen erityksiä ver-
35 rataa kontrollijakson erityksiin lääkeaineen vaikutusten

määrittämiseksi.

Näytteet sentrifugoidaan ja pannaan asteikolla varustettuun sentrifugiputkeen tilavuuden määrittämiseksi. Titrattavissa oleva happamuus mitataan titraamalla yhden
 5 millilitran näyte pH-arvoon 7,0 0,02-normaalisisällä NaOH:lla käyttäen automaattibyyrettiä ja pontentiometristä pH-mittaria (Radiometer). Titrattavissa olevan hapon erityys lasketaan mikroekvivalentteina kertomalla tilavuus millilitroina happokonsentraatiolla milliekvivalentteina
 10 litraa kohden.

Tulokset ilmoitetaan prosentuaalisena inhibitiona kontrollilukemiin verrattuna. Piirretään annos-vastekäyrät ja ED₅₀-arvot lasketaan regressioanalyysin avulla. Kunkin annosmäärän osalta käytetään ainakin kolmea rottaa ja annos-vastekäyrä määrittämiseen käytetään vähintään kolmea annosmäärää.

Taulukko 1

Mahanesteen erittymisen vastainen vaikutus maha-avanteisella rotalla

20	Yhdiste	ED ₅₀ , subkutaani μmol/kg	Tehosuhte (simetidiini = 1)
	Simetidiini	3,48 (2,3-5,5)*	1,0
	Esimerkki 1	0,47 (0,14-0,79)	8,0
	Esimerkki 2	0,15 (0,08-0,2)	26 (13-50)*
25	Esimerkki 3	0,32 (0,14-0,79)	11,0
	Esimerkki 6	0,94 (0,45-1,9)	4,0
	Esimerkki 8	0,13 (0,18-0,68)	27,0
	Esimerkki 9	0,36 (0,18-0,68)	10,0

30 * 95 %:n luotettavuusrajoissa

	Annos (μmol/kg)	Tehosuhte
<u>Yhdiste</u>	<u>Inhibitio</u>	<u>(simetidiini = 1)</u>
Esimerkki 5	1,25 (45 %)	≈ 1-2
35 Esimerkki 10	0,156 (77 %)	≈ 10

Esimerkki 11

0,156 (68 %)

≈ 10

**Mahaerityksen vastaisen vaikutuksen määrittäminen
Heidenhain'in pussi -koiralla**

5 Ennen kirurgista toimenpidettä tutkitaan hematologiset ja verikemialliset ominaisuudet yleiskuvan saamiseksi ja arvioidaan valittujen naaraskoirien yleinen terveydentila. Koirat rokotetaan Tissue Vax 5:llä (DHLP - Pitman-Moore) ja niitä pidetään tavallisissa eläisuojoissa
10 neljän viikon tarkkailuaika, jotta alkuasteella olevat sairaudet ilmenisivät. Ennen kirurgista käsittelyä koiria paastotetaan 24 tunnin ajan, jona aikana ne saavat vapaasti vettä.

Koirat nukutetaan natriumpentotaalilla (Abbot)
15 i.v.-annoksella 25 - 30 mg/kg. Tämän jälkeen nukutusta ylläpidetään metoksifluraanilla (Pitman-Moore). Keskiyölinen linea alba -leikkauksella xiphoidista napaan saadaan hyvä avaus ja se on helposti suljettavissa. Mahalaukku vedetään leikkausalueelle, isompi kaarre pingotetaan
20 useista kohdista ja pinteet sijoitetaan pitkin valittua leikkausviivaa. Mahan corpussesta tehdään pussi siten, että saadaan aitoa seinämän solunestettä. Noin 30 % corpussesta leikataan pois. Kanyyli valmistetaan painoltaan kevyestä biologisesti inertistä materiaalista,
25 kuten nailonista tai delrinistä mitoin, jotka on esitetty julkaisussa DeVito ja Harkins, J. Appl. Physiol., 14 (1959) s. 138. Leikkauksen jälkeen koirat lääkitään antibiooteilla ja kipulääkkeillä. Niiden annetaan toipua 2 - 3 kuukauden ajan. Kokeet suoritetaan seuraavalla tavalla:
30 Koiria paastotetaan kutakin koetta varten yli yön (noin 18 tuntia), jona aikana ne saavat vapaasti vettä. Koirat pannaan kannatussiteeseen ja kanyyli pannaan jalkavarrenlaskimoon lääkaineen antamista varten. Harvard-infuusio pumpulla annetaan jatkuvana infusiona histamiinia emäksenä
35 (100 µg/kg/h) ja kloorifeniramiinimaleaattia (0,25

mg/kg/h) tilavuudessa 6 ml/h.

Infuusiota jatketaan 90 minuutin ajan hapon erittymisen vakiotilan saavuttamiseksi. Tämän ajan kuluttua lääkeainetta tai normaalia suolaliuosta (kontrolli) annetaan samanaikaisesti eritystä kiihottavan aineen kanssa tilavuudessa 0,5 ml/kg 30 sekunnin kuluessa. Oraalisia kokeita suoritettaessa lääkeainetta annetaan mahaletkulla tilavuudessa 5 ml/kg. Eritystä kiihottavan aineen infuusiota jatketaan ja 15 minuutin mahanestenäytteitä otetaan 4,5 tunnin ajan. Kukin näyte mitataan 0,5 ml:n tarkkuudella ja titrattavissa oleva happamuus määritetään titraamalla 1 ml:n näyte pH-arvoon 7,0 0,2-normaalisisällä NaOH:lla käyttämällä automaattibyyrettia ja potentiometristä pH-mittaria (Radiometer). Titrattavissa oleva hapon erityys lasketaan mikroekvivalentteina kertomalla tilavuus millilitroina happokonsentraatiolla milliekvivalentteina litraa kohden.

Tulokset ilmoitetaan prosentuaalisena inhibitiona kontrollilukemiin verrattuun ja vaste on vastaavien viidellä koiralla saatujen annosmäärien keskiarvo.

Taulukko 2

Mahaerityksen vastainen vaikutus Heidenhain'in pussi -koiralla

	Annos*	Maksimi-	Tehosuhte
<u>Yhdiste</u>	<u>[µmol/kg]</u>	<u>inhibitio, %</u>	<u>(simetidiini=1)</u>
(Laskimon-			
sisäisesti)			
Simetidiini	6,0	94	1,0
Esimerkin 2			
yhdiste	0,094	90	50
(Oraalisesti)			
Simetidiini	12,0	95	1,0
Esimerkin 2			
yhdiste	0,5	86	20

* esimerkin 2 yhdistettä annettiin yksi yksittäisannos viidelle koiralle

Taulukossa 2 esitettyjen tulosten lisäksi esimerkin 2 yhdisteen erityksen vastainen vaikutus osoittautuu sekä laskimonsisäisesti että suun kautta koirakokeissa pitkäaikaisemmaksi simetidiinin vaikutukseen verrattuna.

5 **Esimerkki 1**

5-karbetoksiamino-2-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni

A. N-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyli]guanidiininitraatti

10 Liuosta, jossa oli 3-(3-piperidinometyylifenoksi)-propyyliamiinia, joka oli satu dihydrokloridista (7,45 g; 30,0 mmol), ja 3,5-dimetyylipyratsoli-1-karboksiamidiininitraattia (6,04 g; 30,0 mmol) 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, lämmitettiin kiehumislämpötilassa tunnin ajan, 15 sitten sitä pidettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin vakuuissa ja jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, suodatettiin ja kuivatettiin, jolloin saatiin 9,82 g otsikon yhdistettä, sp. 74 - 76 °C.

20 B. 5-karbetoksiamino-2-[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni

Seosta, jossa oli 3-(3-piperidinometyylifenoksi)-propyyliguanidiininitraattia (10,5 g; 29,71 mmol) [valmistettu vaiheessa A] ja etyylikarbetoksiaminoformyyliasetatin natriumsuolaa (6,69 g; 29,8 mmol) 57 ml:ssa metanolia, 25 käsiteltiin 57-%:isen natriumhydrididisersion (1,25 g; 29,8 mmol) kanssa. Muodostunutta seosta lämmitettiin öljyhauteella 60 °C:n lämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotettiin asetonitriiliin. Samea liuos suodatettiin, pestiin n-pentaanilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakatuote. Puolikiinteä tuote pantiin 250 grammaan silikageeliä (230 - 400 mesh) ja flash-kromatografoitiin käyttämällä gradientteluoinnissa metanoli-metyleenikloridiseosta, jossa oli 1 % NH₄OH. Sopivat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kiinteä jäännös uudelleenkiteytettiin 35

35 ml:ssa etanolia, sekoitettiin kiehumislämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännös pantiin 250 grammaan silikageeliä (230 - 400 mesh] ja flash-kromatografoitiin käyttämällä gradienttieluointiin metanoli-metyleenikloridiseosta. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, ja tuote uudelleen kiteytettiin tetrahydrofuraanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste, sp. 161 - 164 °C.

NMR-spektri (90 MHz) d_6 -dimetyylisulfoksidissa osoitti, että läsnä oli noin 0,25 moolia tetrahydrofuraania.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{28}N_5O_4 \cdot 0,25 C_4H_8O$:

C 59,19; H 6,71; N 17,27;

saatu (korj. 0,19 % H_2O):

C 59,22; H 6,70; N 17,54.

Esimerkki 4

5-amino-2-[3-(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni

Suspensiota, jossa oli 5-nitro-2-[3-(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidonia (0,50 g; 1,29 mmol) ja katalyyttinen määrä Raney-nikkeliä (suunnitteen 0,7 cm^3) 50 ml:ssa metanolia, hydrattiin Parr'in laitteessa 34,5 kPa:n (50 psi) paineessa 2,75 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös pantiin 90 grammaan silikageeliä (230 - 400 mesh) ja flash-kromatografoitiin käyttämällä gradienttieluointiin metanoli-metyleenikloridiseosta, jossa oli 1 % NH_4OH . Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, ja puolikiinteä tuote tehtiin happameksi kloorivetyhapon metanoliliuoksella ja saostettiin eetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdiste dihydrokloridisuolana, sp. 182 - 184 °C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 2HCl$:

C 50,87; H 6,63; N 15,61; Cl 19,76;

saatu (korj. 1,3 % H_2O):

C 49,89; H 6,56; N 15,48; Cl 19,52.

Erillisessä kokeessa flash-kromatografoinnin jälkeen saatua tuotetta käsiteltiin 20 ml:n kanssa 3,1-normaalista HCl:n metanoliliuosta, sen jälkeen haihdutettiin
 5 kuiviin vakuuissa ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,8 g
 otsikon yhdistettä trihydrokloridisuolana.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{27}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 0,3CH_4O$:

C 48,65; H 6,60; N 14,70; Cl 22,33;

saatu (korj. 1,22 H₂O):

10 C 47,54; H 6,50; N 14,54; Cl 21,93.

Esimerkki 5

**5-nitro-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)-
 metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni**

Seosta, jossa oli 2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamiinia (2,88 g; 12,5 mmol) ja
 15 2-metyyllitio-5-nitro-4-hydroksipyrimidiiniä (2,33 g; 12,44
 mmol) 10 ml:ssa etanolia, lämmitettiin kiehumislämpötilas-
 sa 13 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa
 ja jäännös pantiin 150 grammaan silikageeliä ja flash-kro-
 20 matografoitiin käyttämällä gradienttieluointiin metanoli-
 metyleenikloridiseosta. Sopivista fraktioista saatiin 2,92
 g tuotetta, joka uudelleenkiteytettiin tetrahydrofuraanis-
 ta, jolloin saatiin otsikon yhdiste, sp. 150 - 153 °C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{19}N_5O_3S_2$:

25 C 45,51; H 5,18; N 18,96; S 17,36;

saatu: C 45,87; H 5,20; N 19,13; S 17,45.

Esimerkki 6

**5-nitro-2-{2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)me-
 tyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni**

Seosta, jossa oli 2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamiinia (4,85 g; 17,93 mmol) ja 2-me-
 30 tyyllitio-5-nitro-4-hydroksipyrimidiiniä (3,30 g; 17,62
 mmol) 15 ml:ssa etanolia, lämmitettiin kiehumislämpötilas-
 sa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja
 35 jäännös kromatografoitiin 190 grammalla silikageeliä

flash-kromatografialla ja käyttämällä gradienttieluointiin metanoli-metyleenikloridiseosta. Sopivista fraktioista saatiin 5,86 g tuotetta, joka uudelleenkiteytettiin tetrahydrofuraanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste, sp. 144 - 145 °C, joka kiinteytyi uudelleen ja sulii sen jälkeen 193 - 194 °C:ssa. NMR-spektri (100 MHz) d_6 -dimetyyli-sulfoksidissa osoitti, että läsnä oli suunnilleen 0,25 moolia tetrahydrofuraania.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot 0,25 C_4H_8O$:

10 C 50,56; H 5,89; N 16,38; S 15,00;
saatu: C 50,80; H 6,07; N 15,91; S 14,68.

Esimerkki 7

2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyyllitio]etyyliamino}-5-nitro-4(3H)-pyrimidoni

15 Seosta, jossa oli 2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyyllitio]etyyliamiinia (4,72 g; 22,0 mmol) ja 2-metyyllitio-5-nitro-4-hydroksipyrimidiiniä (4,0 g; 21,37 mmol) 20 ml:ssa etanolia, lämmitettiin kiehumislämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös uudelleenkiteytettiin 2-metoksietanolista, jolloin saatiin 5,96 g otsikon yhdistettä, sp. 201 - 204 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{19}N_5O_4S$:

20 C 47,58; H 5,42; N 19,82; S 9,07;
saatu: C 47,22; H 5,36; N 19,76; S 9,06.

25 Esimerkki 8

5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni

30 Seosta, jossa oli 5-nitro-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidonia (1,3 g; 3,51 mmol) ja katalyyttinen määrä Raney-nikkeliliä nro 28 (noin 1,4 cm³) 108 ml:ssa metanolia, hydrattiin Parr'in laitteessa 34,5 kPa:n (50 psi) paineessa 2,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, sitä käsiteltiin 1,55-normaalisisällä kloorivetyhapon metanoliliuoksella (7,0 ml; 10,9 mekv.) ja sitten haihdutettiin kuiviin vakuuissa.

Jäännös pantiin 85 grammaan silikageeliä ja flash-kromatografoitiin gradienttieluointia käyttäen seoksin metanoli/CH₂Cl₂/H₂O alkaen suhteesta 20:80:1 suhteeseen 30:70:1. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja käsiteltiin 7,0 ml:lla
 5 1,55-normaalista HCl:n metanoliliuosta ja sitten haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja kuivattiin suurtyhjössä 56 °C:ssa 6 tuntia, jolloin saatiin 0,41 g otsikon yhdistettä trihydrokloridisuolana, jonka sulamispiste oli epä-
 10 määräinen. NMR-spektri (100 MHz) d₆-dimetyylisulfoksidissa antoi seuraavat resonanssit δ: 8,88 (m, 6H); 8,18 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,73 (m, 8H).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₄H₂₁N₅OS₂·3,5HCl:

C 36,00; H 5,29; N 14,99; S 13,73; Cl 26,57;

15 saatu: C 36,12; H 4,77; N 14,57; S 13,90; Cl 25,16.

Esimerkki 9

5-amino-2-{2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni

Seosta, jossa oli 5-nitro-2-{2-[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidonia
 20 (5,32 g; 12,96 mmol) ja katalyyttinen määrä Raney-nikkeliä nro 28 (noin 3,5 cm³) 300 ml:ssa metanolia, hydrattiin Parr'in laitteessa 34,5 kPa:n (50 psi) paineessa 3,0 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, sitä käsiteltiin 1,55-normaalisella HCl:n metanoliliuoksella (24,0 ml; 37,2 mekv.)
 25 ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös pantiin 180 grammaan silikageeliä ja flash-kromatografoitiin gradienttieluointia käyttäen seoksella metanoli-metyleenikloridi. Sopivat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja
 30 kromatografoitiin sitten uudelleen gradienttieluointia käyttäen seoksin CH₃CN/CH₃OH/CH₂Cl₂ alkaen suhteesta 7:14:86 suhteeseen 8:18:80. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja käsiteltiin 20 ml:lla 1,55-normaalista HCl:n metanoliliuosta ja sitten haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja kuivattiin
 35 suurtyhjössä 56 °C:ssa, jolloin saatiin 2,35 g otsikon yhdistettä trihydroklorina, sp. 150 - 155 °C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{25}N_5OS_2 \cdot 3,2HCl \cdot 0,1CH_4O$:

C 40,97; H 5,76; N 13,97; S 12,79; Cl 22,98;
saatu (korj. 1,94 % H_2O):

C 40,77; H 5,92; N 14,29; S 12,52; Cl 22,80.

5 **Esimerkki 10**

**5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)-
metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni**

Liukeseen, jossa oli 2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyylitio]etyyliamino}-5-nitro-4(3H)-pyrimidonia (4,26 g; 12,06 mmol) 50 ml:ssa 2-metoksietanolia, jossa oli 1,55-normaalista HCl:n metanoliliuosta (7,75 ml; 12,01 mekv.), lisättiin katalyyttinen määrä Raney-nikkeliä nro 28 (noin 2,8 cm^3), ja seosta hydrattiin Parr'in laitteessa 34,5 kPa:n (50 psi) paineessa 1,25 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, käsiteltiin 20 ml:lla 1,55-normaalista HCl:n metanoliliuosta ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös pantiin 190 grammaan silikageeliä ja flash-kromatografoitiin käyttämällä eluenttina seosta $CH_3OH/CH_3CN/NH_4OH$ (20:80:1). Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 25 ml:aan (38,8 mekv.) 1,55-normaalista HCl:n metanoliliuosta, haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja kuivattiin suurtyhjössä 56 °C:ssa, jolloin saatiin 3,53 g otsikon yhdistettä trihydroklorina, sp. 127 - 132 °C.

25 Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot 3HCl$:

C 38,85; H 5,59; N 16,18; S 7,41; Cl 24,58;
saatu: C 38,97; H 5,59; N 16,14; S 7,72; Cl 23,70.

Esimerkki 11

30 **5-formamido-[3-(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni**

Suspensioon, jossa oli 5-amino-[3-(3-piperidinometyyllifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni-trihydrokloridia (1,51 g; 3,23 mmol) [valmistettu esimerkissä 4] 10 ml:ssa asetonitriiliä ja 2 ml metanolia, lisättiin 6 ml (43,0 mmol) trietyyliamiinia. Saatua liuosta sekoitettiin

ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia ja sitten se haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan asetoniitriiliä ja käsiteltiin fenyyliformiaatilla (2,17 g; 16,0 mmol). Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös pantiin 120 grammaan silikageeliä (230 - 400 mesh) ja flash-kromatografoitiin käyttämällä gradientti-eluointia seoksen $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$ suhteissa 5:95:0,4 - 10:90:0,7. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,04 g tuotetta. Uudelleenkitäytämällä absoluuttisesta etanolista saatiin otsikon yhdiste, sp. 173 - 174 °C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$:

C 62,32; H 7,06; N 18,17;

saatu (korj. 3,0 % H_2O):

C 62,19; H 6,93; N 18,56.

Esimerkki 12

Toistetaan esimerkin 3 mukainen yleinen menettely ja tällöin saatua tuotetta käsitellään esimerkin 4 yleisen menetelmän mukaisesti paitsi että siinä käytetty 3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamiini korvataan ekvimolaarimäärillä seuraavia yhdisteitä:

(a) 3-(3-dimetyyliaminometyylifenoksi)propyyliamiini,

(b) 2-[(5-piperidinometyyli-2-furyyli)metyylitio]etyyliamiini,

(c) 2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-tienyyli)metyylitio]etyyliamiini,

(d) 3-(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyylioksi)propyyliamiini,

(e) 3-(5-piperidinometyyli-3-tienyylioksi)propyyliamiini,

(f) 2-[(5-dimetyyliaminometyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyylitio]etyyliamiini ja

(g) 2-[(5-piperidinometyyli-4-metyyli-2-tienyyli)metyylitio]etyyliamiini,

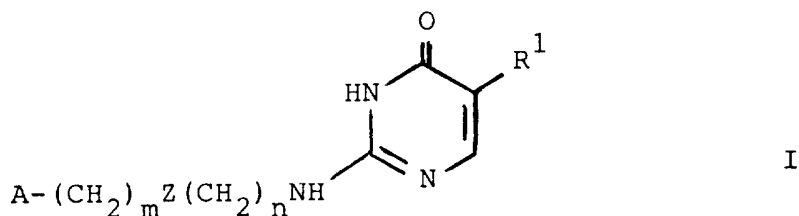
jolloin saadaan seuraavat yhdisteet:

(a) 5-amino-2-[3-(3-dimetyyliaminometyylifenoksi)propyy-

- liamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- (b) 5-amino-2-{2-[(5-piperidinometyyli-2-furyyli)metyyli-
tio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,
- (c) 5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-2-tienyyli)me-
5 tyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni,
- (d) 5-amino-2-[3-(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyylioksi)
si]propyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- (e) 5-amino-2-[3-(5-piperidinometyyli-3-tienyylioksi)pro-
pyyliamino]-4(3H)-pyrimidoni,
- 10 (f) 5-amino-2-{2-[(5-dimetyyliaminometyyli-4-metyyli-2-
tienyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni ja
- (g) 5-amino-2-{2-[(5-piperidinometyyli-4-metyyli-2-tie-
nyyli)metyylitio]etyyliamino}-4(3H)-pyrimidoni.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2,5-disubstituoitujen 4(3H)-pyrimidonien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa

m on kokonaisluku 0 - 2;

n on kokonaisluku 2 - 5;

Z on rikki, happi tai metyleeni;

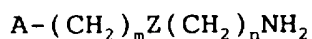
R¹ on NO₂ tai NR²R³;

R² ja R³ ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai (alempi)alkyyli, tai, kun R² on vety, R³ voi olla myös formylyli, karbalkoksi, alkanoyyli tai bentsoyyli;

A on fenyyli, furyyli tai tienyyli; edellyttäen, että A:ssa on yksi tai kaksi substituenttia, ensimmäisen substituentin ollessa dimetyyliaminometyyli tai piperidinometyyli ja toisen substituentin ollessa (alempi)alkyyli, hydroksi, trifluorimetyyli, halogeeni, amino, hydroksimetyyli tai (alempi)alkoksi;

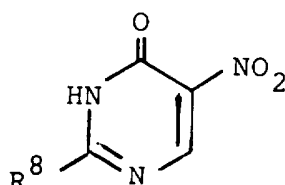
ja niiden myrkyttömien, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava



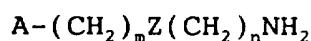
jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä, saate-taan reagoimaan, edullisesti palautusjäähdytyslämpötilas-sa, yhdisteen kanssa, jolla on kaava

5



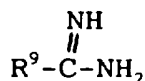
jossa R^8 on poistuva ryhmä, edullisesti fluori, kloori, bromi, jodi, alkyylitio, nitroamino, fenoksi, substituoitu fenoksi tai alkoksi, reaktiolle inertin liuottimen, edullisesti metanolin tai etanolin läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 on NO_2 , ja haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NO_2 , pelkistetään, edullisesti vetykaasulla Raney-nikkelin läsnäollessa, ja haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NR^2R^3 , jossa R^2 on vety ja R^3 on formyyli, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on NR^2R^3 , jossa R^2 ja R^3 ovat vetyjä, saatetaan reagoimaan fe-nyyliformiaatin kanssa, tai

20 b) yhdiste, jolla on kaava



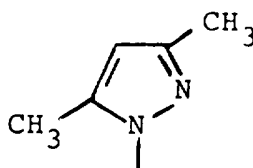
jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan reaktiolle inertissä liuottimessa, edullisesti metanolissa tai etanolissa ja edullisesti palautusjäähdytyslämpötilassa, yhdisteen kanssa, jolla on kaava

30

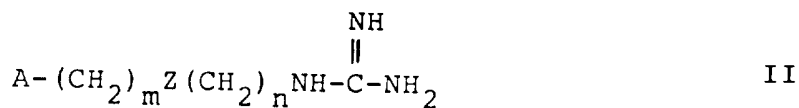


jossa R^9 on alkoksi tai

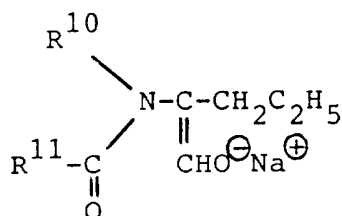
35



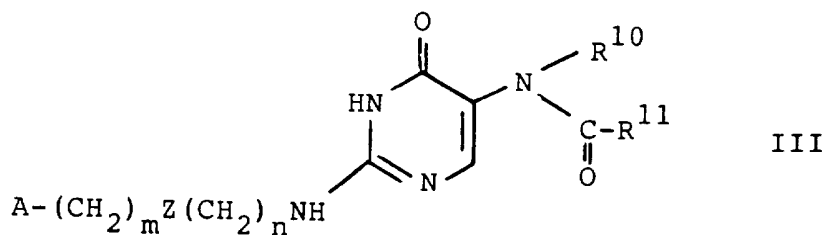
yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava II



jossa A, Z, m ja n merkitsevät samaa kuin edellä;
kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reaktiolle inertissä
liuottimessa, edullisesti huoneen lämpötilan ja liuottimen
palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa reagoi-
maan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^{10} on vety tai alempi alkyyli ja R^{11} on alempi al-
kyyli, aryyli, alkoksi tai aryylioksi, edullisesti R^{10} on
vety ja R^{11} on etoksi, yhdisteen saamiseksi, jolla on kaa-
va III



jossa A, Z, m, n, R^{10} ja R^{11} merkitsevät samaa kuin edellä,
ja mahdollisesti kaavan III mukainen yhdiste hydrolysoi-
daan kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^1 on
 NR^2R^3 , jossa R^2 on vety ja R^3 on vety tai alempi alkyyli,
edullisesti vety;
ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste
sinänsä tunnetulla tavalla happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-amino-2-[3-
(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimi-
doni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hyväksyttävä hap-
5 poadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-nitro-3-[3-
(3-piperidinometyyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyrimi-
doni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hyväksyttävä hap-
10 poadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-nitro-2-{2-
[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliami-
no}-4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti
15 hyväksyttävä happoadditiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-nitro-2-{2-
[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-
4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hyväk-
20 syttävä happoadditiosuola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-{2-[(5-dime-
tyyliaminometyyli-2-furyyli)metyyllitio]etyyliamino}-5-nit-
ro-4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hy-
25 väksyttävä happoadditiosuola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-amino-2-{2-
[(5-dimetyyliaminometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliami-
no}-4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti
30 hyväksyttävä happoadditiosuola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-amino-2-{2-
[(5-piperidinometyyli-3-tienyyli)metyyllitio]etyyliamino}-
4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hyväk-
35 syttävä happoadditiosuola.

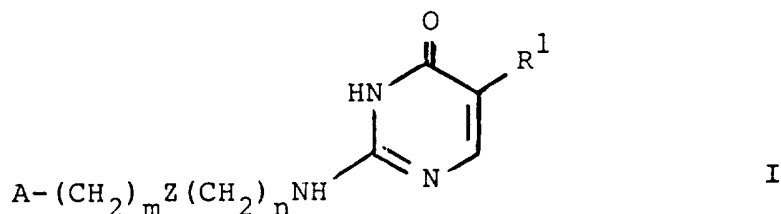
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-amino-2-{2-
[(5-dimetyyliaminometyyli-2-furyyli)metyylitio]etyyliami-
no}-4(3H)-pyrimidoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti
5 hyväksyttävä happoadditiosuola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-formamido-2-
[3-(3-piperidinometyylifenoksi)propyyliamino]-4(3H)-pyri-
midoni tai sen myrkytön, farmaseuttisesti hyväksyttävä
10 happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 2,5-disubstituerade 4(3H)-pyrimidoner med formeln I

5



10

vari

m är ett helt tal 0 - 2;

n är ett helt tal 2 - 5;

Z är svavel, syre eller metylen;

15

R¹ är NO₂ eller NR²R³;

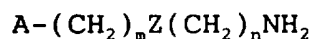
R² och R³ är oberoende av varandra väte eller (lägre)alkyl, eller då R² är väte, R³ kan vara också formyl, karbalkoxi, alkanoyl eller bensoyl;

20

A är fenyl, furyl eller tienyl; förutsatt, att A innehåller en eller två substituenten, varvid den första substituenten är dimetylaminometyl eller piperidinometyl och den andra substituenten är (lägre)alkyl, hydroxi, trifluorometyl, halogen, amino, hydroximetyl eller (lägre)alkoxi; och giftfria, farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

25

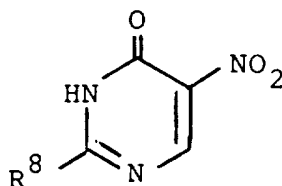
a) en förening med formeln



30

vari A, Z, m och n betecknar samma som ovan, omsätts, företrädesvis vid återflödestemperaturen, med en förening med formeln

35

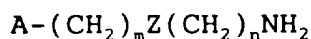


vari R^8 är en avgående grupp, företrädesvis fluor, klor, brom, jod, alkyltio, nitroamino, fenoxi, substituerad fenoxi eller alkoxi, i närvaro av ett reaktionsinert lösningsmedel, företrädesvis metanol eller etanol, för erhål-

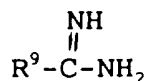
5 lande av en förening med formeln I, vari R^1 är NO_2 , och om man vill framställa en förening med formeln I, vari R^1 är NR^2R^3 , vari R^2 och R^3 är väteatomer, reduceras en förening med formeln I, vari R^1 är NO_2 , företrädesvis med vätegas i närvaro av Raney-nickel, och om man vill framställa en

10 förening med formeln I, vari R^1 är NR^2R^3 , vari R^2 är väte och R^3 är formyl, omsätts en förening med formeln I, vari R^1 är NR^2R^3 , vari R^2 och R^3 är väteatomer, med fenylformiat, eller

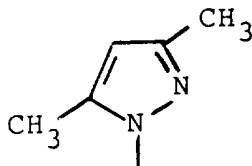
b) en förening med formeln



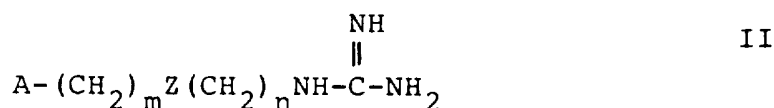
vari A, Z, m och n betecknar samma som ovan, omsätts i ett reaktionsinert lösningsmedel, företrädesvis i metanol eller etanol och företrädesvis vid återflödestemperaturen, med en förening med formeln



vari R^9 är alkoxi eller

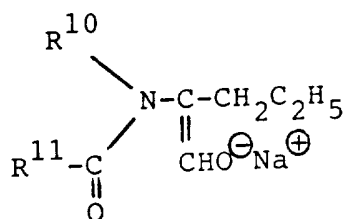


för erhållande av en förening med formeln II

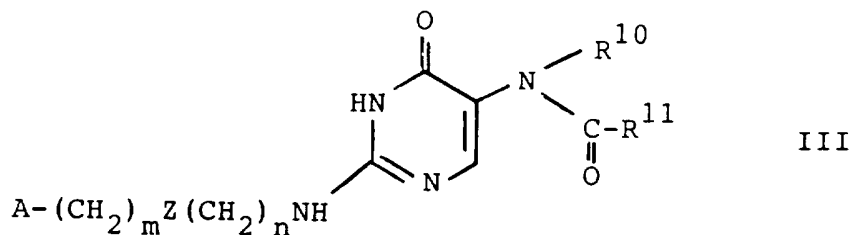


vari A, Z, m och n betecknar samma som ovan;

föreningen med formeln II omsätts i ett reaktionsinert
 lösningsmedel, företrädesvis vid en temperatur mellan
 rumstemperaturen och lösningsmedlets återflödestemperatur,
 med en förening med formeln



vari R^{10} är väte eller lägre alkyl och R^{11} är lägre alkyl,
 aryl, alkoxi eller aryloxi, företrädesvis är R^{10} väte och
 R^{11} etoxi, för erhållande av en förening med formeln III



vari A, Z, m, n, R^{10} och R^{11} betecknar samma som ovan, och
 eventuellt hydrolyseras en förening med formeln III för
 erhållande av en förening med formeln I, vari R^1 är NR^2R^3 ,
 vari R^2 är väte och R^3 är väte eller lägre alkyl, företrä-
 desvis väte;

och om så önskas omvandlas den erhållna föreningen med
 formeln I till ett syraadditionssalt därav på ett i och
 för sig känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer 5-amino-2-[3-
 (3-piperidinometylfenoxi)propylamino]-4(3H)-pyrimidon el-
 ler ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart syraadditions-
 salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att man framställer 5-nitro-3-[3-(3-piperidinometylfenoxi)propylamino]-4(3H)-pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart syraadditions-salt därav.

5 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-nitro-2-{2-
[(5-dimetylaminometyl-3-tienyl)metyltio]etylamino}-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-nitro-2-{2-
[(5-piperidinometyl-3-tienyl)metyltio]etylamino}-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

15 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2-{2-[(5-dime-
tylaminometyl-2-furyl)metyltio]etylamino}-5-nitro-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

20 7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-amino-2-{2-
[(5-dimetylaminometyl-3-tienyl)metyltio]etylamino}-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

25 8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-amino-2-{2-
[(5-piperidinometyl-3-tienyl)metyltio]etylamino}-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

30 9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-amino-2-{2-
[(5-dimetylaminometyl-2-furyl)metyltio]etylamino}-4(3H)-
pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart
syraadditionssalt därav.

35 10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att man framställer 5-formamido-2-[3-(3-piperidinometylfenoxi)propylamino]-4(3H)-pyrimidon eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.