

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 870079 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 870079

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D487/14
C07D239:00
C07D235:00
C07D239:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.05.1986

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.01.1987

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.01.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 12.05.1986 PCT/US1986/001004
Internationell ansökan - International
application

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

13.05.1985 US 732994

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Solomon, Daniel Mordecai, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Kaminski, James Joseph, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Conn, David Jeffry, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Substituoidut 2,3-dihydro-6 -hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dionit.

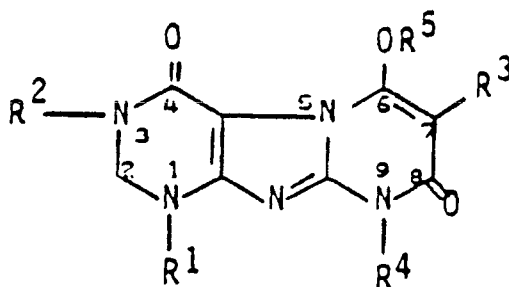
Substituerade 2,3-dihydro-6-hydroxi-pyrimido/2,1-f/purin-4,8(1H,9H)-di oner.

23

1

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta 2,3-dihydro-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]-puriini-4,8(1H,9H)-dioneja -
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla
2,3-dihydro-6-hydroxi-pyrimido[2,1-f]-purin-4,8(1H,9H)-dioner

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta 2,3-dihydro-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]-puriini-4,8(1H,9H)-dioneja, joiden kaava I on



I

tai niiden tautomeereja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä
suoloja, jossa kaavassa

R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta alkyyli, joka sisältää
1-6 hiiliatomia;

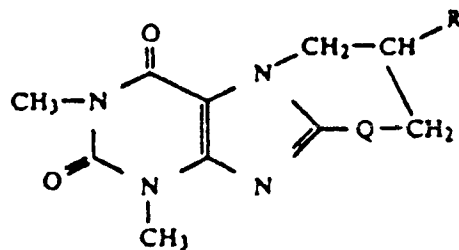
R³ on vety, formyyl, 3-8 hiiliatominen alkenyyli, 3-8 hiili-
atominen alkenyyli, joka on substituoitu korkeintaan 6 fluo-
rilla, 3-5 hiiliatominen alkynyyli, 5-8 hiiliatominen sylko-
alkenyyli ja yksi kaksoissidos alkyyli, jossa on 1-6 hiili-
atomia ja voi olla substituoitu fenyyllillä, C₁-4 alkoksikarbo-
nyyli-C₁-4 alkyyllillä, tai S-R⁶, jossa R⁶ on fenyyli tai alempi
alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia,

R⁴ on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja substituoitu
fenyyllillä, tienyyllillä tai halogeenilla tai C₁-4 alkoksilla
substituoidulla fenyyllillä; ja

R⁵ on vety.

Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä anti-inflammatoorisina aineina hoidettaessa nisäkkäillä sellaisia tulehdustiloja kuin artriitti, spondyliitti, tendoniitti, ekseema ja psoriasis. Nämä yhdisteet ovat myös hyödyllisiä anti-allergeenisina aineina hoidettaessa allergiaperäisiä tauteja.

Patenttijulkaisussa GB 2 006 765 kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on



ja niiden happoadditiosuoloja sekä menetelmä niiden valmistamiseksi. Yhdisteiden kaavassa

R on vety, C₁₋₄ alkoksi tai asyylioksi,

Q on rikki tai =N-R¹, jossa R¹ on vety, C₁₋₅ alkyyli tai aralkyyli tai C₂₋₄ asyyli,

yhdisteet voidaan valmistaa usealla menetelmällä. Nämä yhdisteet mainitaan kardiovaskulaarisesti käyttökelpoisiksi.

Yllä olevan kaavan 1 mukaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat muodostetaan tavallisesti korvaamalla vetyatomi Rⁿ yhdellä ekvivalentilla farmaseuttisesti hyväksyttävää metalli- tai amiinikationia.

Tässä yhteydessä ja mukaanliitetyissä patenttivaatimuksissa käytettynä seuraavassa luetteloidut nimitykset tarkoittavat seuraavaa ellei toisin ole mainittu:

"halogeeni" on fluori, kloori, bromi ja jodi;

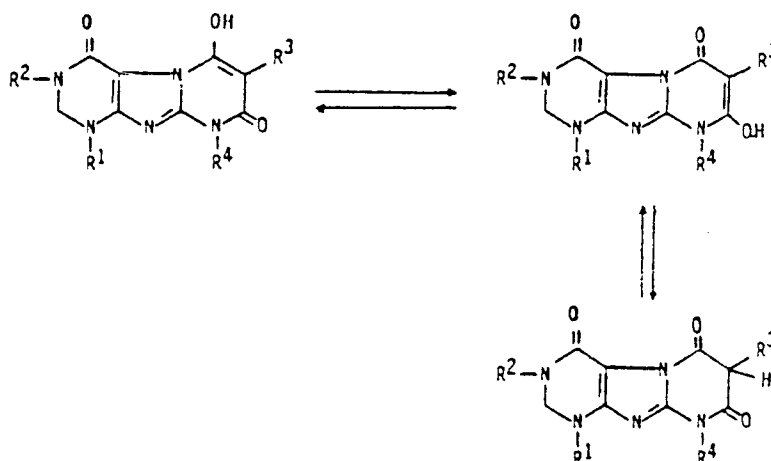
"alkyyli" on suoraketjuinen tai haarautunut 1-6 hiiliatominen alkyyli, esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, t-butyli, 2,2-dimetyylipropyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaava.

"Farmaseuttisesti hyväksyttäviin metalli- ja anionikationeihin" kuuluvat erityisesti litium, natrium, kalium, magnesium, kalsium, alumiini, sinkki, rauta, kupari, kulta, ammonium, etyleenidiamiini, mono-, di- ja trietanoliamiini, etyyli-di-etnaoliamiini, *n*-butyylietanoliamiini, 2-amino-2-metyyli-2-propanoli, tris-(hydroksimetyyli)-aminometaani, lysini, galaktamiini, N-metyyli-glukosamiini ja vastaavat.

"Farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin" kuuluvat erityisesti ne, jotka on muodostettu suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, sitruunahapon, viinihapon, maleiinihapon tai fumaarihapon kanssa.

Monet kaavan I mukaisista yhdisteistä (mukaanlukien niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat) esiintyvät hydraatteina.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla tautomeerisissa muodoissa



Tällaiset tautomeeriset muodot ovat ekvivalenttisia keksinnön tavoitteiden kannalta.

Parhaina pidettyjä esillä olevan keksinnön mukaisia suoritusmuotoja ovat kaavan 1 mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa

R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta valittu alkyylistä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^3 on vety, 3-8 hiiliatominen alkyyli, joka voi olla substituoitu korkeintaan 6 fluoriatomilla, 3-8 hiiliatominen alkynyyli, 5-8 hiiliatominen sykloalkenyyli, alempi alkyyli tai fenyyllillä substituoitu alempi alkyyli;

R^4 on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka on substituoitu fenyyllillä, tienyyllillä tai halogeenilla substituoitulla fenyyllillä.

Vieläkin parempina pidettyjä ryhmiä R^1 ja R^2 ovat 1-3 hiiliatomiset alkyylit. Kaikkein parhaiten R^1 ja R^2 ovat metyylijä.

Kaikkein parhaimpia ryhmiä R^3 ovat vety, 3-8 hiiliatominen alkenyyli, joka voi olla substituoitu korkeintaan 6 fluoriatomilla, 3-8 hiiliatominen alkynyyli, 5-8 hiiliatominen sykloalkenyyli, alempi alkyyli ja fenyyllillä substituoitu alempi alkyyli. Vielä tätkin parhaampana pidetty R^3 on vety, metyyli, n-propyyli, 2-propynyyli, allyyli, trans-2-butenyyli, 2-sykloheksenyyli, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (prenyyli), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)_2$ tai bentsyyli.

Vieläkin parempina pidettäviä ryhmiä R^4 ovat bentsyyli, 2-tienyylimetyyli ja substituoitu bentsyyli. Kaikkein parhaimpia ryhmiä R^4 ovat 2-tienyylimetyyli, bentsyyli tai p-fluoribentsyyli.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät

suolat sisältävät parhaiten metallikationin, kaikkein parhaiten natriumkationin.

Erityisen hyvänä pidettyjä rakennekaavan I mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 177-178,5°C;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 139-140,5°C (haj.);

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 153-154,5°C (1/3 hydraatti);

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 176-182°C;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 188-188,5°C;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-metyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 222-224°C;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 287-290°C (haj.);

7,9-dibentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 176-179°C;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-7-formyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 325-326°C (haj.);

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-2-propenyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 131,5-133°C (haj);

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-7-(2-propynyli)-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 163-154°C;

9-bentsyyli-7-(trans-2-butenyyli)-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 180-183°C;

9-bentsyyli-7-(3-sykloheksenyyli)-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 208-210°C;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-7-etoksikarbonyyli-metyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 148-150°C;

2,3-dihydro-1,3-di-(n-butyli)-6-hydroksi-7-metyyli-9-(2-fenylietyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 148-150°C;

2,3-dihydro-1,3-di-(n-butyli-6-hydroksi-7-metyyli-9-(2-fenylietyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(2-tienyylimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni,
sp. 186-188°C; ja

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-metoksibentsyyli)-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 157-159°C.

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-trifluorimetyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 118-120°C;

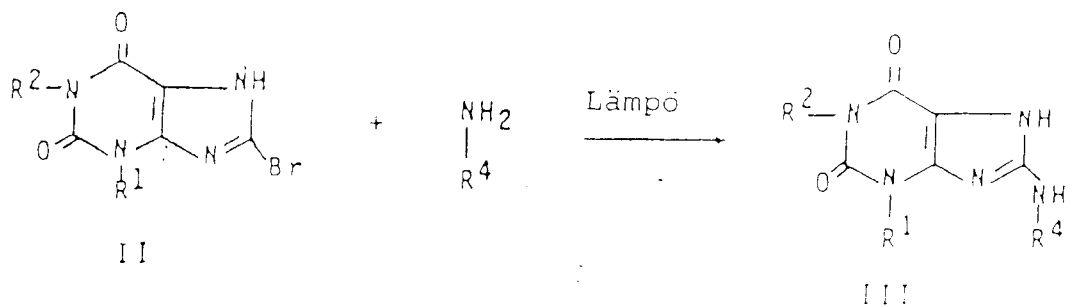
9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-butyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 141-142°C;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-metyylitio-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 196-199°C;

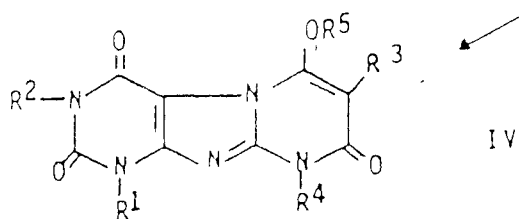
9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-fenyylitio-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni, sp. 227-238°C (haj);

Edellä olevia yhdisteitä pidetään myös hyvinä natriumsuoloina. Edellä olevassa luettelossa yhdisteet on nimetty yksinkertaisuuden vuoksi 6-hydroksi-8-oni-tautomeereina, mutta keksintö kattaa myös vastaavat 8-hydroksi-6-oni-tautomeerit.

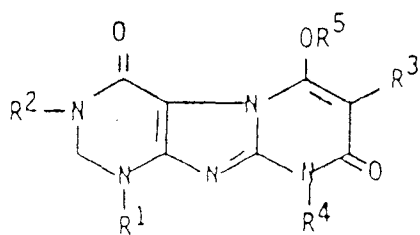
Seuraava reaktiokaavio havainnollistaa parhaana pidettyä menetelmää, jolla valmistetaan esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä:



- 1) NaH, DMF
2) alkyylilio₂CCHCO₂alkyyli



- 1) $\text{NH}(\text{SiMe}_3)_2$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
2) LiBH_4 , dioksaani, lämpö; tai
SMDA/ toluene, lämpö

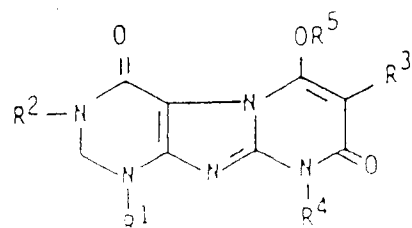


If $\text{R}^3 = \text{H}$:

- 1) NaH, DMF

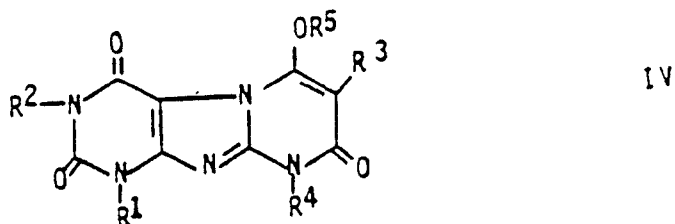
- 2) R^3Q

(Q = esim. heksaani)



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä. Eräät ryhmät, erityisesti ryhmässä R^3 , voivat olla herkkiä pelkistysvaiheelle, ja tällaisia R^3 -ryhmiä sisältävät yhdisteet valmistetaan parhaiten pelkistämällä kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on vety, minkä jälkeen ryhmä R^3 liitetään emäksisissä alkylointiolosuhteissa.

Keksintö tuo siten esiin menetelmän valmistaa edellä määritellyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa menetelmässä pelkistetään kaavan IV mukainen yhdiste



tai sen silyloitu johdos, jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, metallihydridipelkistimellä, joka kykenee selektiivisesti pelkistämään 2-okso-ryhmän, ja haluttaessa saadulle kaavan I mukaiselle yhdisteelle suoritetaan yksi tai useampi seuraavista valinnaisista viimeistelyvaiheista missä tahansa sopivassa järjestyksessä:

a) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on vety, saatetaan reagoimaan aktivoituneen elektrofiilin R^3Q kanssa, jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q on tehokas poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi, erityisesti kloori tai bromi;

b) eristetään kaavan I mukainen lopputuote sellaisenaan tai sen edellä määriteltynä farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana.

Pelkistin voi olla esimerkiksi litiumboorihydridi inertissä eetteriliuotuksessa, esimerkiksi dioksaanissa tai natrium

bis(2-metoksietoksi)-alumiinihydridi (SMDA) inertissä orgaanisessa liuotuksessa, joka sisältää eetteriä, erityisesti dimetoksietaani-tolueenia, tai tetrabutyyliammoniumboorihydridi inertissä eetteriliuotuksessa, erityisesti dioksaanissa. Kaavan IV mukaisen yhdisteen pelkistäminen litiumboorihydridillä on yleensä hidasta, ja reaktioaikaa voidaan usein merkitsevästi pienentää silyloimalla kaavan IV mukainen lähtöaine. Silylointivaiheessa parhaiten käytetty yhdiste on 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisaltsaani (HMDS).

Kun käytetty pelkistin on SMDA, reaktio tapahtuu tavallisesti nopeasti ja hyvällä saannolla, myös silloin, kun kaavan IV mukaista lähtöainetta ei ole silyloitu. SMDA-yhdistettä ei kuitenkaan tulisi käyttää pelkistämään kaavan IIV mukaisia yhdisteitä, joissa on fluorattuja aryyli substituentteja, erityisesti p-fluorifenyyli ryhmä.

Pelkistäminen tetrabutyyliammoniumboorihydridillä on tehokas, mutta usein hidas.

Muut pelkistimet ovat joko useimmiten tehottomia tai ne tuottavat sellaisen joukon tuotteita, että saadun seoksen erottaminen on epäkäytännöllistä. Juuri edellä mainitut pelkistimet olemme havainneet tehokkaiksi. Kun otetaan huomioon tämän selektiivisen pelkistämisen suorittamiseen käytettävissä olevien pelkistimien pieni joukko ja se, että pelkistäminen kaavan IV mukaisten yhdisteiden (tai niiden silyloitujen johdosten) 2-asemassa voidaan todella suorittaa selektiivisesti, tämä menetelmä on arvoltaan keksinnöllinen.

Kaavan R³Q mukainen aktivoitu elektrofiili vaiheessa a) voi olla esimerkiksi 3-halogeeni-alkeeni, 3-halogeeni alkyyni, α-halogeeniesteri, bentsyylihalogenidi tai α-halogeeniaseto-

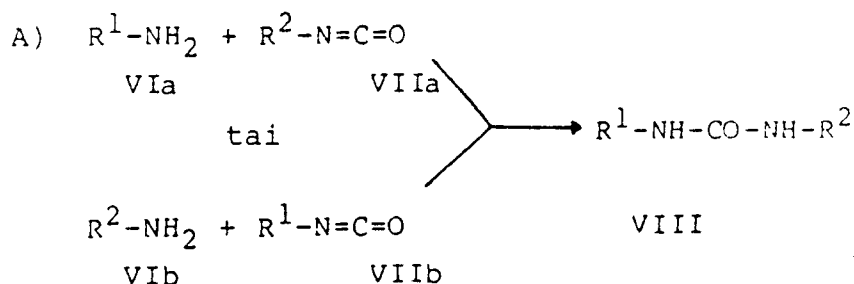
nitriili. Substituutiot (alkyloinnit), joiqssa käytetään näitä elektrofiilejä, voidaan suorittaa vahvalla emäksellä ja inertillä (vedettömällä orgaanisella liuottimella, esimerkiksi natriumhydridillä N,N-dimetyyliformamidissa, trietyyliamiinilla asetonissa tai natriumilla tai natriumetoksidilla etanolissa. Kaavan R^3Q mukainen yhdiste voi myös olla tetraalkyyliammoniumsuola (esimerkiksi vetysulfaatti) inertin orgaanisen liuottimen (kuten metyleenikloridi) ja vesipitoisen emäksen (kuten alkalimetallihydroksidi, esimerkiksi natriumhydroksidi) seoksessa faasinsiirto-olosuhteissa; tetraalkyyliammoniumsuolaa käytetään parhaiten stökiometrisissä suhteissa. Tässä reaktiossa tetra-alkyyliammoniumsuolan amiiniosa R^3_3N toimii poistuvana ryhmänä Q.

Vaihe a) on usein toivottava loppuvaihe kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa ja muodostaa omien ansioidensa johdosta keksinnön erään tunnusmerkin.

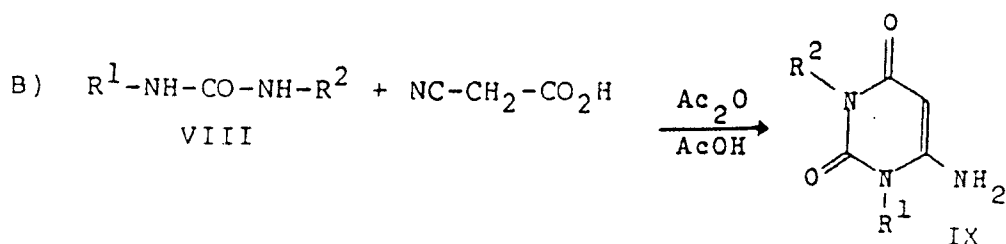
Keksinnön mukaiset välituotteet, joilla on rakennekaava IV, voidaan valmistaa saattamalla vastaavasti substituoitu yhdiste, jolla on rakennekaava III, reagoimaan dialkyyli (R^3 -malonaatin) kanssa, kun mukana on stökiometrinen määrä emästä, kuten natriumhydridiä tai natriumetoksidia, korotetussa lämpötilassa.

Rakennekaavan III mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla yhdisteet, joilla on rakennekaava II, reagoimaan korotetuissa lämpötiloissa ylimäärän kanssa primääristä amiinia R^3NH_2 .

Kaavan III mukaiset välituotteet voidaan valmistaa helposti saatavissa olevista lähtöaineista seuraavassa kuvattujen reaktiosarojen mukaisesti:

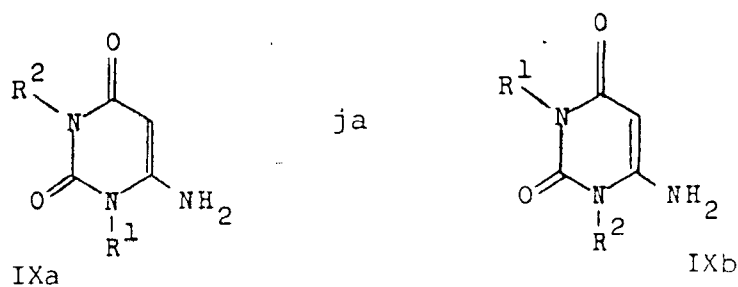


Kaavan VIII mukaiset ureat voidaan valmistaa saattamalla suurin piirtein yhtä suuret moolimäärät aminia ($R^1\text{-NH}_2$ tai $R^2\text{-NH}_2$) reagoimaan isosyanaatin ($R^2\text{-N=C=O}$ tai $R^1\text{-N=C=O}$) inertissä liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa.

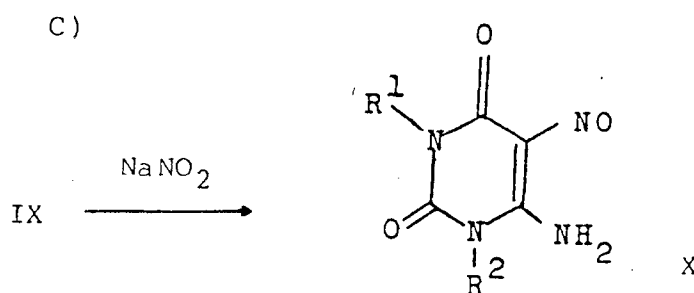


Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetulla Traube'n puriinisynteesillä tai sen muunnelmalla. Yhtä suuret moolimäärät kaavan VIII mukaista yhdistettä ja syanoetikkahappoa kuumennetaan 60°C:een yhdessä kahden ekvivalentin kanssa etikkahappoanhydridiä ja käyttämällä liuottimena jääetikkaa. 2 - 8 tunnin kuluttua etikkahaposta ja etikkahappoanhydridistä poistetaan mahdollisimman suuri määrä 60°C:ssa tyhjössä. Saatu seos kaadetaan veteen ja tehdään emäksiseksi, esimerkiksi kiinteällä natriumkarbonaatilla. Seosta kiehutetaan 1-4 tuntia ja sen jälkeen jäähdytetään. Seisotettaessa muodostuu joko kiinteä aine, joka voidaan erottaa suodattamalla ja puhdistaa tai öljy, joka voidaan uuttaa ja puhdistaa.

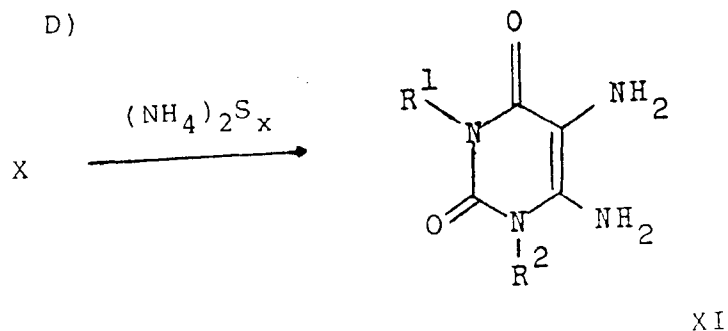
Huomattakoon, että kaavan VIII mukaisille yhdisteille, joissa R^1 ja R^2 ovat erilaisia, voi muodostua kaksi erilaista kaavan IX mukaista yhdistettä



Nämä yhdisteet voidaan erottaa fraktiokiteyttämällä tai kromatograafisesti (esimerkiksi pylväs tai HPLC).

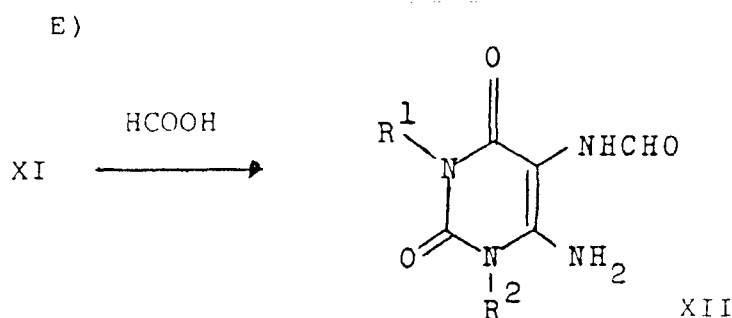


Kaavan IX mukaiset puhdistetut 6-amino-urasiiliyhdisteet voidaan muuntaa kaavan X mukaisiksi 5-nitroso-6-amino-urasiiliyhdisteiksi yhdistämällä 6-aminourasiilijohdos ja natriumnitriitti (yksi ekvivalentti) ja kiehattamalla etanoli/vedessä samalla, kun lisätään jääetikkahappoa. Sen jälkeen erotetaan suodattamalla saostuva kaavan X mukainen nitrosoyhdiste, pestään vedellä ja kuivataan.

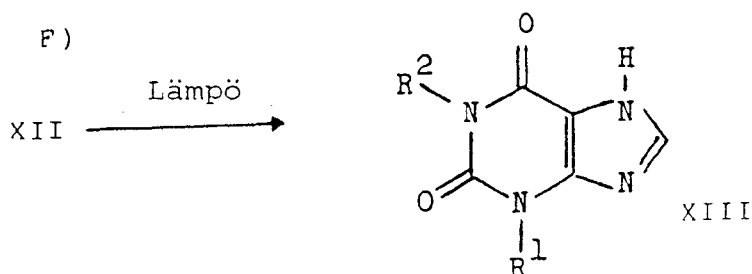


XI

Kaavan X mukainen 6-amino-5-nitroso-urasiili pelkistetään vastaavaksi kaavan XI mukaiseksi 5-amino-yhdisteeksi vesisuspensiossa käyttämällä ylimäärää ammoniumpolysulfidiliuosta ja lämmittämällä. Kun väri häviää, seos jäädytetään ja supernatanttineneste erotetaan dekantoimalla. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin, joka kuivataan ja haihdutetaan. Puhdistamaton tuote käytetään seuraavassa vaiheessa.

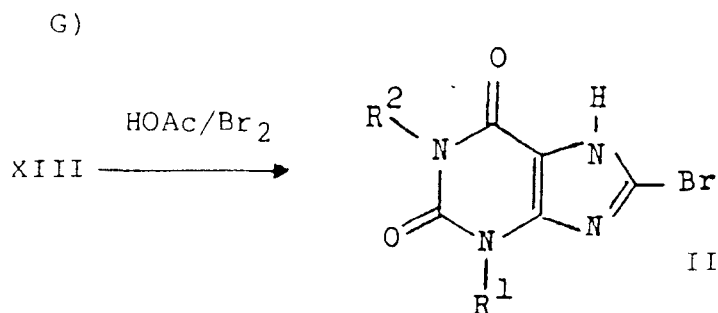


Kaavan XI mukaista 5,6-diamino-urasiilia kuumennetaan muurahaishappoylimäärän kanssa 1-4 tuntia 120-150°C:ssa ja seoksen annetaan sen jälkeen seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Tämän jälkeen poistetaan suurin osa haposta (75°C; alipaine) ja jäännös liuotetaan kuumaan metanoliin ja suodatetaan. Kaavan XII mukainen tuote eristetään jäähdyttämällä ja saatu kiinteä aine erotetaan suodattamalla tai haihduttamalla metanoli.



Kaavan XII mukaista 6-amino-5-formamido-urasiilia kuumennetaan 250-285°C:ssa, kunnes vaahtoaminen lakkaa (10-60 minuuttia). Sen jälkeen tuote jäädytetään ja puhdistetaan.

maton kaavan XIII mukainen tuote kiteytetään uudelleen esimerkiksi metanolin ja veden seoksesta.



Kaavan XIII mukainen ksantiiniyhdiste liuotetaan jäätikkaan. Liuos lämmitetään vähitellen 100°C :een samalla, kun lisätään hitaasti bromin liuos etikkahapossa, kunnes ohutlevykromatografia osoittaa, että lähtöaine on kulunut. Tuote, joka on kaavan II mukainen yhdiste, eristetään kaatamalla reaktioseos veteen, suodattamalla ja tarvittaessa kiteyttämällä uudelleen.

Kaavan II mukainen 8-bromiksantiini muunnetaan kaavan III mukaiseksi 8-substituoitu-amino-ksantiiniksi kuumentamalla ylimäärän kanssa amiinia korotetuissa lämpötiloissa jäljempänä kuvatussa valmistusesimerkissä 1. Tässä reaktiossa voidaan haluttaessa käyttää 8-klooriksantiinia 8-bromiksantiinin asemesta.

Seuraavat valmistusesimerkit havainnollistavat lähtöyhdisteiden valmistamista.

Valmistusesimerkki 1

8-bentsyyliamino-1,3-di-n-butylyli-ksantiini

Seosta, jossa on yksi ekvivalentti 8-bromi-1,3-di-n-butylyli-ksantiinia ja 3 - 4 ekvivalenttia bentsyyliamiinia,

kuumennetaan 160-180°C:ssa, kunnes ohutlevykromatografian perusteella jäljellä ei enää ole ksantiini-lähtöainetta. Jäähdytetään. Hierretään etanolin ja veden kanssa, jolloin saadaan 8-bentsyyliamino-1,3-di-n-butylyli-ksantiini.

Samalla tavoin valmistetaan muut 8-(substituoitu amino)-1,3-disubstituidut ksantiinit, jotka tarvitaan esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseen vastaavista 8-bromi- (tai 8-kloori)-1,3-disubstituidoista ksantiineista, kuumentamalla ylimäärän kanssa amiinia korotetuissa lämpötiloissa ja tarvittaessa suljetussa astiassa.

Valmsitusesimerkki 2A

9-bentseeni-1,3-dimetyyli-7-(2-etoksietyyli)-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trioni (tai tautomeeri)

Sekoitettuun suspensioon, joka sisältää 7,43 g 8-bentsyyliaminoteofylliiniä ja 104 ml kuivaa N,N-dimetyyli-formamidia, lisätään annoksittain 10 minuutin aikana 1,19 g 60-prosenttista natriumhydridin dispersiota. Seosta kuumennetaan 50°C:sas typen alla 30 minuuttia. Lisätään 13,30 g β-etoksietyylimalonihapon dietyyliesteriä. Seosta kuumennetaan noin 37 tuntia 150°C:ssa typpikaasun alla. Systemin annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Lisätään saatuun puolikiinteään aineeseen veden ja kloroformin (1:2,5) seos. vesipitoinen osa tehdään happameksi 3M suolahapolla. Tuote uutetaan vesiosasta kloroformilla. Kloroformiuutteet pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä, jolloin saadaan puhdistamaton tuote. Tämä puhdistamaton tuote hierretään eetterin kanssa. Puhdistamaton tuote puhdistetaan pylväs-kromatograafisesti silikageelillä ja pääosa hierretään heksaanin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 156,5-157,5°C.

Valmistusesimerkki 2B

9-bentsyyli-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(n-propyyli)-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trioni (tai tautomeeri)

8-bentsyyliamino-teofylliiniä (10 g) suspendoidaan dietyyli n-propyyli-malonaattiin (65 ml). Sekoitetaan natriummetoksidia (0,7 g) ja sekoitetaan ja kuumennetaan noin 200°C:een (hauteen lämpötila). Muodostunut etanoli erotetaan Dean'in ja Stark'in laitteella. Noin 4 - 6 tunnin kuluttua hauteen lämpötila nostetaan noin 215°C:een, kunnes lähtöainetta ei enää ole mukana (ohutlevykromatografian perusteella).

Jäähdytetään alle 60°C ja lisätään etanolia. Sekoitetaan ja hierretään ja sen jälkeen suodatetaan, pestään ja kuivataan ilmassa. Tuote kiteytetään uudelleen asetonitriilistä (noin 60 osaa). Pestään eetterillä ja kuivataan tyhjiössä 70-75°C:ssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, jonka sulamispiste on 217°C (saanto noin 62 %).

Valmistusesimerkki 3

1,3-dimetyyli-9-bentsyyli-6-metoksi-7-(n-propyyli)pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trioni

Liuotetaan 9-bentsyyli-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(n-propyyli)-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4-8(1H,3H,9H)-trionia (3 g). 200 ml:aan kloroformia 0°C:ssa ja käsitellään diatsometaanin eetteriliuoksella. Liuosta sekoitetaan 1,5 tuntia 0°C:ssa ja ylimääräinen diatsometaanin tuhoetaan lisäämällä etikkahappoa. Kloroformiliuos pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja kloroformi poistetaan alipaineessa. Kloroformiliuos pestään natriumbikarbonaattiliuoksella ja kloroformi poistetaan alipaineessa. Saatua kiinteää aine kromatografoidaan silikageelillä käyttämällä 1% metanolia kloroformissa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 199-201°C.

Valmistusesimerkki 4

9-bentsyyli-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/
puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trioni

Lisätään 8-bentsyyliaminoteofylliiniä (30 g) ja etyyli-malonyylikloridia (35,1 g) 600 ml:aan dioksaanin ja asetonitriilin seosta (1:1). Reaktioseosta kuumennetaan refluksoiden typpikaasun alla, kunnes 8-bentsyyliaminoteofylliini on kulunut (noin 3,5 tuntia). Reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja liuos kaadetaan 800 ml:aan eetteriä. Sakka erotetaan suodattamalla. Sakka pestään eetterillä ja tuote kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 205,5-209°C.

Samalla tavoin valmistetaan 1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trioni.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamista. Eräissä esimerkeissä käytetty denaturoitu alkoholi 2B on vedetön etanoli, joka on denaturoitu 0,5 %:lla (v/v) bentseeniä.

Esimerkki 1

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dioni

A. Silyointi. Seosta, joka sisältää 30,1 g (0,076 moolia) 9-bentsyyli-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trionia, 1,0 g ammoniumsulfaattia ja 350 ml 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania, refluksoidaan, kunnes lähtöaine liukenee ja muodostuu samea liuos. Liuotin tislataan pois alipaineessa ja näin saatu vaaleanpunertava jäljelle jäänyt kiinteä aine käytetään suoraan pelkistysvaiheessa "B".

B. Pelkistäminen. Vaiheen "A" silyloitu tuote (noin 0,076 moolia) liuotetaan 1,3 litraan kuivaa 1,4-dioksaania. Reaktioastia laitetaan vesihauteeseen 15-20°C:ssa ja lisätään varovasti ja erittäin 9,59 g (0,442 moolia) litiumboorihydridiä aiheutuneen vaahtoamisen kontrolloimiseksi. Reaktioseos kuumennetaan huolellisesti (vaahtoamisen vuoksi) 90-95°C:een ja pidetään tässä lämpötilassa tehokkaasti sekoittaen 78 tuntia (lähtöaineen häviämistä voidaan seurata ohutlevykromatografialla silikalla käyttämällä seosta: klorofromi(80)-metanoli(20)-väkevä ammoniumhydroksidi(1)).

Poistetaan noin yksi litra dioksaania tislaamalla alipaineessa. Jäännös jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään yksi litra kloroformia. Sekoitettuun seokseen lisätään varovasti ja annoksittain 200 ml vettä ja sen jälkeen 180 ml 3M suolahappoa ja sekoittamista jatketaan 0,5 tuntia. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi uutetaan kaksi kertaa 200 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaattilla, kuivausaine poistetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan alipaineessa suodoksesta. Näin saatu kiinteä aine kromatografoidaan silikageelillä eluomalla ensin etyyliasetaatti(75)-heksaani(25)-seoksella ja sen jälkeen etyyliasetaatilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, jonka sulamispiste 173-175°C. Kromatografoitu aines kiteytetään uudelleen, jolloin saadaan tuotetta, jonka sulamispiste on 177-178,5°C.

Natriumsuola. Sekoitettuun suspensioon, joka sisältää 12,6 g (0,033 moolia) kromatografoitua otsikkoyhdistettä 1100 ml:ssa vettä, lisätään liuos, jossa on 1,33 g (0,033 moolia) natriumhydroksidia 400 ml:ssa vettä. Sekoitetaan 5 tuntia; sen jälkeen hieman samea hienojakoinen suspensio suodatetaan keskitiheän lasisintterin läpi. Kirkas suodostus lyofilisoidaan, jolloin saadaan otsikkosuola kiinteänä aineena. Jos näin saatu kiinteä aine on kumimaista, se

liuotetaan metanoliin; tämän jälkeen metanoli poistetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyt kiinteä aine hierretään eetteri(1)-heksaani(3)-seoksen kanssa. Suodatetaan ja tuote kuivataan 40°C:ssa tyhjöissä, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen natriumsuola 3/4-hydraattina, sp. 215°C (hajoaa).

C. Otsikkoyhdisteen valmistus voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa seuraavasti:

Sekoitettuun suspensioon, joka sisältää 0,5 g (1,27 millimoolia) 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trionia seoksessa, jossa on 32 ml kuivaa dimetoksietaania ja 12 ml kuivaa tolueenia, lisätään varovasti 1,5 ml (5,1 millimoolia) natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridin 3,4M liuosta tolueenissa. Saatua seosta refluksoidaan 16 tuntia typen alla. Liuotin poistetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyttä öljyä sekoitetaan typen alla seoksen kanssa, jossa on 20 ml eetteriä ja 25 ml 1,5 M suolahappoa. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi uutetaan kaksi kertaa 20 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla, kuivausaine erotetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäljelle jäänyt kiinteä aine puhdistetaan kromatograafisesti edellä kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 2

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dioni

Vaihe A: 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dioni (I)

68,1 g (3,14 moolia) litiumboorihydridiä lisätään annok-sittain suspensioon, joka sisältää 395 g (1,12 moolia)

9-bentsyyli-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trionia 10,5 litrassa kuivaa 1,4-dioksaania. Reaktiolämpötila pidetään 20-25°C:ssa säätämällä lisäysnopeutta ja käyttämällä tarvittaessa jäähdytyshaudetta. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia, minkä jälkeen refluksoidaan 18 tuntia. Liuotin poistetaan alipaineessa. Jäännöksen annetaan jäähtyä; sen jälkeen lisätään 4,5 litraa kloroformia. Saatuun seokseen lisätään varovasti tipottain 1,1 litra vettä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes saadaan kaksi kirkasta faasia. pH säädetään arvoon 4,5 lisäämällä annoksittain 3N suolahappoa. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi uutetaan kaksi kertaa 1,1 litralla kloroformia. Yhdistetyt uutteen pestään kolme kertaa 1,1 litralla vettä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla. Kuivausaine erotetaan suodattamalla ja haihtuvat ainekset poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saadaan otsikkoyhdiste (I) kiinteänä aineena, sp. 176-182°C.

Vaihe B: Yhdisteen I alkylointi. 12 g (0,221 moolia) natriummetoksidia lisätään annoksittain noin 20 minuutin aikana suspensioon, joka sisältää 75 g (0,221 moolia) yhdistettä I 4,2 litrassa etanolia (vedetön; 2B). Saatuun seokseen lisätään tipottain 0,5 tunnin aikana 33 g (0,221 moolia) 1-bromi-3-metyyli-2-buteenia. Reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa; sen jälkeen haihtuvat ainekset poistetaan alipaineessa. Jäännös kaadetaan 8,8 litraan kylmää vettä, vesifaasi kylästetään natriumkloridilla ja uutetaan kolme kertaa 3 litralla eetteriä. Yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, kuivausaine erotetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan silikaageelillä eluoimalla etyyliasetaatti(3)-heksaani(2)-seoksella, jolloin saadaan otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, sp. 153-154,5°C.

Yhdisteen I alkylointi voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa seuraavalla tavalla: Liuos, jossa on 6,11 g (0,018 moolia) yhdistettä I ja 125 ml kuivaa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään kahtena eränä lietteeseen, jossa on 0,85 g (0,0212 moolia) 60-prosenttista natriumhydridiä (esipesty heksaanilla) 5 ml:ssa kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa typpikaasun alla 15 minuuttia, jolloin saadaan kirkas liuos. Lisätään yhtenä eränä 4,06 g (0,0273 moolia) 1-bromi-3-metyyli-2-buteenia (lievästi eksoterminen). Reaktioseosta sekoitetaan typpikaasun alla huoneen lämpötilassa 4,5 tuntia. Reaktioseos kaadetaan jään ja veden seokseen ja uutetaan neljä kertaa 150 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteen pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan, liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäännös kromatografoidaan edellä kuvatulla tavalla silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 3

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8-(1H,9H)-dioni

Suspensiota, joka sisältää 395 g (1,06 moolia) 1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-2,4,8(1H,3H,9H)-trionia, 12,32 g ammoniumsulfaattia ja 350 ml 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania 4 litrassa kloroformia, refluksoidaan, kunnes saadaan kirkas liuos (18-24 tuntia). Kloroformi ja ylimääräinen heksametyylidisilatsaani poistetaan alipaineessa ja jäljelle jäänyt paksu kumimainen aine käsitellään 9,6 litralla 1,4-dioksaania. Saatua seosta sekoittaen siihen lisätään varovasti 70,4 g (3,24 moolia) litiumboorihydridiä annoksin kuivan typpivirran alla. Kun vaahtoaminen laantuu, seosta kuumennetaan 100°C:ssa 18 tuntia tai kunnes kaikki lähtöaine on kulunut (määritetään ohutlevykromatografialla silikalla käyttämällä kloroformi(90)-metanoli(10)-etikkahappo(1)-seosta. Dioksaani poistetaan alipaineessa ja jäännös-

tä sekoitetaan 3 litran kanssa kloroformia. Lisätään varovasti 1,3 litraa vettä (vaahtoamisen vuoksi) ja sen jälkeen 2,3 litraa 3N suolahappoa. Sekoitetaan 1 tunti; sen jälkeen kerrokset erotetaan. Vesifaasi uutetaan kaksi kertaa 1,3 litralla kloroformia ja yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla. Kuivausaine erotetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäljelle jäänyt tahmea kiinteä aine liuotetaan 1,5 litraan kiehuvaa asetonitriiliä, lisätään pieni määrä väriä poistavaa hiiltä, refluksoidaan 15 minuuttia ja suodatetaan Celite-kerroksen läpi. Suodos jäähdytetään ja saadut kiteet otetaan talteen. Kiteet pestään kylmällä asetonitriilillä ja sen jälkeen ne kuivataan tyhjiössä 50°C:ssa, jolloin saadaan otsikko-yhdiste, sp. 214-232°C.

Kun edellä oleva pelkistys suoritettiin ilman, että substraatti esikäsiteltiin 1,1,1,3,3,3-heksametyyli-disilatsaanilla, 6 päivän refluksionin jälkeen ei havaittu mitään reaktiota.

Esimerkki 4

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dioni

Liuotetaan 2,48 g (0,0644 moolia) natriummetallia 450 ml:aan etanolia (2B; vedetön). Lisätään 23,0 g (0,0644 moolia) 2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dionia. Saatua suspensiota sekoitetaan typpikaasun alla 0,5 tuntia, minkä jälkeen lisätään 9,60 g (0,0644 moolia) 1-bromi-3-metyyli-2-buteenia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 90 tuntia typpikaasun alla. Valkoinen kiinteä

aines erotetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäännös liuotetaan 150 ml:aan kloroformia, lisätään 125 ml 3N suolahappoa ja seosta ravistellaan. Kerrokset erotetaan ja uutetaan vesifaasi kaksi kertaa 50 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, kuivausaine erotetaan suodattamalla ja liuotin poistetaan suodoksesta alipaineessa. Jäljelle jäänyt lasimainen kiinteä aine kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla etyyliasetatti(3)-heksaani(1)-seoksella. Näin saatu tuote hierretään heksaanin kanssa (125 ml g kohti) ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, sp. 188-188,5°C.

Esimerkki 5

7,9-dibentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dioni

2,3 g (0,023 moolia) trietyyliamiinia lisätään suspensioon, joka sisältää 7,1 g (0,021 moolia) 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dionia 200 ml:ssa asetonia. Seosta sekoitetaan 5 minuuttia huoneen lämpötilassa typpikaasun alla, jolloin saadaan kirkas liuos. Tähän lisätään tipottair 4,7 g (0,027 moolia) bentsyylibromidia ja seosta refluksoidaan 5 tuntia typpikaasun alla. Asetoni poistetaan alipaineessa ja kumimainen jäännös hierretään metanolin kanssa. Saatu valkoinen kiinteä aine erotetaan suodattamalla, suodos kaadetaan veteen, tehdään happameksi pH-arvoon 4 - 5 laimealla suolahapolla ja vesipitoinen supernatantti dekantoidaan. Kumimainen jäännös liuotetaan kloroformiin, liuos pestään vedellä ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine poistetaan suodattamalla ja liuotin haihdutetaan suodoksesta alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy kromatografoidaan silikageelillä eluoimalla

kloroformi(96)-metanoli(4)-seoksella, jolloin saadaan otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, sp. 176-179°C.

Natriumsuola. 3,4 g (0,0079 moolia) analyyttisesti puhdasta 7,9-dibentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido/2,1-f/puriini-4,8(1H,9H)-dionia lisätään suspensioon, joka sisältää 0,5 g (0,012 moolia) 60-prosenttista natriumhyridiä (esipesty kolme kertaa 100 ml:lla petroli-eetteriä) 300 ml:ssa kuivaa dimetoksietaania. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa typpikaasun alla. Ylimääräinen natriumhyridi erotetaan suodattamalla. Suodos väkevöidään alipaineessa öljyksi ja kiinteä aines saostetaan lisäämällä eetteriä. Tämä kiinteä aines eristetään suodattamalla ja hierretään tuoreen eetterin kanssa. Jälleen suodatetaan ja kiinteä aines kuivataan 70°C:ssa alipaineessa, jolloin saadaan otsikkoyhdisteen hemihydraattisuola keltaisena jauheena, sp. 175-185°C.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tulehdustilojen, kuten artriitin, spondyliitin ja tendoniitin hoitamiseen ja ne formuloidaan tarkoituksenmukaisesti oraaliseen, parenteraaliseen, tooppiseen ja transdermaaliseen käyttöön.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden tulehdustenvastainen teho voidaan määrittää myös jäljempänä esitetyllä AAR-menetelmällä rotilla (Prophylactic Adjuvant-Induced Arthritis).

Annostusalue ja annettava määrä ja antamistapa tapahtuu luonnollisesti hoitavan lääkärin arvion perusteella ottamalla huomioon kulloinkin käytetyn yhdisteen teho, potilaan ikä ja yleisterveys ja tulehdustilan vakavuus. Yleisesti sanoen suositeltu annostusalue on välillä noin 1 - 50 mg painokiloa ja päivää kohti jaettuina annoksina ja otettuna noin 4 tunnin välein.

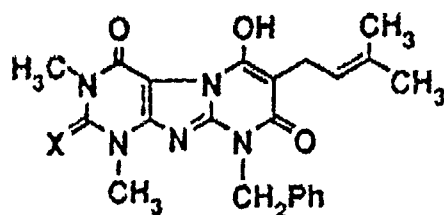
AAR-testi rotilla (Profylactic Adjuvant-Induced Arthritis)

Ryhmät, joissa on 10 150-170 g painoista Lewis-koiras-rottaa (Charles River Laboratories, Ma.), herkistetään ruiskuttamalla vasempaan takakäpälään subplantaarisesti 0,1 ml Freund'in täydellistä apuainetta, joka on rikastettu lämmöllä tapetuilla tuberkuloosipasilleilla. Takakäpälien tilavuudet määritetään elohopea pletysmograafin avulla tutkimuksen päivinä 0 - 21. Käpälän tilavuuden erot päivinä 0 ja 21 tallennetaan käpälän delta (Δ)-tilavuutena. Herkistetyillä rotilla kasvaa ruiskutetun takakäpälän koko päivästä 2 lähtien ja samanlainen reaktio havaitaan 7 päivää myöhemmin kontralateraalisisä takakäpälässä. Kehon painojen erot päivinä 0 ja 21 tallennetaan painon delta (Δ)-kasvuna.

Metyyliselluloosaan suspendoitua lääkettä tai metyyliiselluloosaa yksinään annetaan päivittäisinä oraalisina annoksina alkaen päivästä 0 päivään 21 asti.

Esimerkkinä pidetyllä keksinnön mukaisella yhdisteellä, joka oli 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)dioni, havaittiin ED₅₀-arvon rotilla olevan AAR-testissä 7,5 mg/kg ja vain vähän toksisuutta annoksiin 300 mg/kg asti.

Farmakologinen vertailu



Yhdiste A (tunnettu): $X = \dot{O}$

Yhdiste B (keksintö): $X = H_2$

Yhdiste A

ED₅₀ AAR-profylaksi: 2,5 mg/kg

Pienin annos rotissa, jossa myrkytysoireita voitiin havaita:
125 mg/kg.

Terapeuttinen suhde: $\leq 125/2,5$ tai ≤ 50

Pienin annos, jolla haavaumien muodostusta voitiin havaita:
100 mg/kg.

Terapeuttinen suhde: $\leq 100/2,5$ tai ≤ 40

Yhdiste B

ED₅₀ AAR-profylaksia: 6,0 mg/kg

Suurin annos rotissa, jolla ei myrkyllisyyttä voitu havaita:
300 mg/kg.

Terapeuttinen suhde: $> 300/6,0$ tai > 50 .

Suurin annos, jolla ei haavauminen muodostusta voitu havaita:
210 mg/kg.

Terapeuttinen suhde: $> 210/6,0$ tai > 35 .

Kun yhdistettä A annettiin rotille 50 kertaa ED₅₀-arvo (AAR-profylaksi) voitiin todeta huomattavaa myrkyllisyyttä. Samaan pyrimidopuriinisarjaan kuuluvissa yhdisteissä voitiin todeta saman tapaiset myrkyllisyysominaisuudet.

Kun yhdistettä B annettiin 50 kertaa ED₅₀ (AAR-profylaksia), ei voitu todeta minkäänlaisia muutoksia, ei edes mikroskooppisia. Yhdisteillä B ei kuten yhdisteillä A annoksella 50 kertaa ED₅₀ ole minkäänlaisia myrkyllisiä vaikutuksia.

On lisäksi huomattava, että molemmat yhdisteet ovat omissa sarjoissaan anti-inflammatoorisesti tehokkaimpia.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös hyödyllisiä hoidettaessa allergiaperäisiä tauteja, ja niiden parhaana pidetty käyttö on allergeenisten kroonisten obstruktiivisten keuhkotautien hoito. Kroonisella obstruktiivisella keuhkotaudilla tarkoitetaan tässä yhteydessä tautitiloja, joissa ilman kulku keuhkoissa on estynyt tai pienentynyt, kuten on asianlaita astmassa, m bronkiitissa ja vastaavissa.

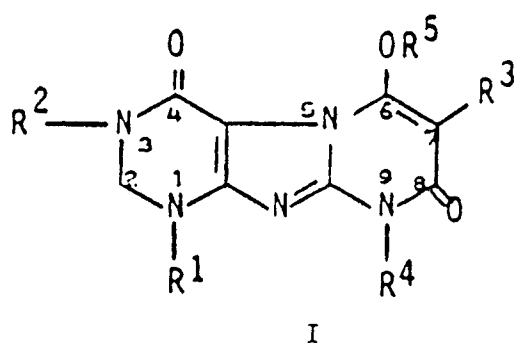
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa yksikköannosmuodossa, kuten tabletteina, kapseleina tai pillereinä, tai jauheina, rakeina, steriileinä parenteraalisina liuoksina tai suspensioina, mekaanisten jakelulaitteiden, esimerkiksi ihonalaisten jakelulaitteiden avulla ja vastaavasti. Riippumatta muodosta, jossa yhdisteet annetaan, ne voivat olla sekoitettuja alalla yleisesti käytettyjen farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden, sideaineiden, dispergointiaineiden ja kantajien kanssa.

Esimerkkejä farmaseuttisista kantajista, apuaineista, säilytysaineista ja sideaineista ovat gelatiini, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, kumit, polyalkyleeniglykolit jne. Farmaseuttiset annostusmuodot valmistetaan alalla tavanomaisesti käytetyillä menetelmillä. Annostusyksiköt voivat lisäksi sisältää yhteensopivaa antidepressanttia ja/tai analgeettia hoidettaessa kroonisiin tulehdustiloihin tavallisesti liittyvää depressiota ja kipua.

24

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta 2,3-dihydro-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]-puriini-4,8(1H,9H)-dioneja, joiden kaava I on



tai niiden tautomeereja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa

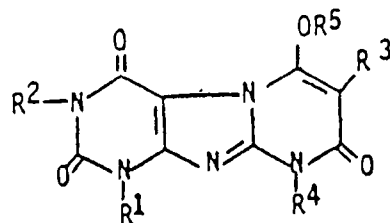
R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia;

R³ on vety, formyyl, 3-8 hiiliatominen alkenyyli, 3-8 hiiliatominen alkenyyli, joka on substituoitu korkeintaan 6 fluorigilla, 3-5 hiiliatominen alkynyyli, 5-8 hiiliatominen sylkoalkenyyli ja yksi kaksoissidos alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia ja voi olla substituoitu fenyyllillä, C₁-4 alkoksikarbo-nyyli-C₁-4 alkyyllillä, tai S-R⁶, jossa R⁶ on fenyyli tai alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia,

R⁴ on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja substituoitu fenyyllillä, tienyyllillä tai halogeenilla tai C₁-4 alkoksilla substituoitulla fenyyllillä; ja

R⁵ on vety,

t u n n e t t u siitä, että pelkistetään kaavan IV mukainen yhdiste



IV

tai sen silyloitu johdos, jossa kaavassa R¹, R², R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin edellä, metallihydridi-pelkistimellä, joka kykenee selektiivisesti pelkistämään 2-oksoryhmän, ja haluttaessa suoritetaan saadulle kaavan I mukaiselle yhdisteelle yksi tai useampi seuraavista valinnaisista viimeistelyvaiheista missä tahansa sopivassa järjestyksessä:

- a) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R³ on vety, saatetaan reagoimaan aktivoituneen elektrofiilin R³Q kanssa, jossa R³ tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q on tehokas poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi, erityisesti kloori tai bromi;
- b) eristetään kaavan I mukainen lopputuote sellaisenaan tai edellä määriteltynä farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolanaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;
 2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;
 9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;
 2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-metyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-fluoribentsyyli)-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-7-(2-propynyli)-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-7-(trans-2-butenyyli)-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-7-(3-sykloheksenyli)-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-7-etoksikarbonyyli-metyyli-6-hydroksi-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(2-tienyylimetyyli-6-hydroksi-7-propyyli-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-9-(4-metoksibentsyyli)-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni; ja erityisesti

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-trifluorimetyyli-2-butenyyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-(3-metyyli-butyli)-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

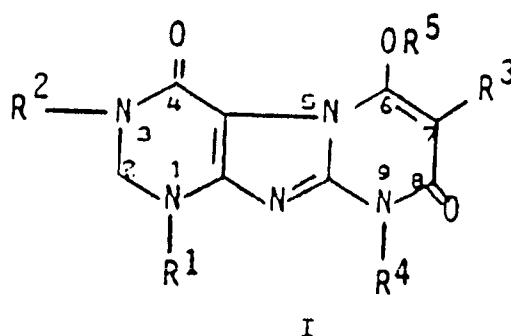
9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-metyylitio-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

9-bentsyyli-2,3-dihydro-1,3-dimetyyli-6-hydroksi-7-fenyylitio-pyrimido[2,1-f]puriini-4,8(1H,9H)-dioni;

ja niiden natriumsuolat.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 2,3-dihydro-6-hydroxi-pyrimido[2,1-f]-purin-4,8(1H,9H)-dioner med formeln I



eller deras tautomere

och farmaceutiskt godtagbara salter, i vilken formel

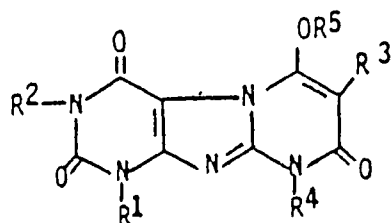
R¹ och R² är oberoende av varandra alkyl, som innehåller 1-6 kolatomer;

R³ är väte, formyl, 3-8 kolatomig alkenyl, 3-8 kolatomig alkenyl, som är substituerad med högst 6 fluor, 3-5 kolatomig alkynyl, 5-8 kolatomig sylko-alkenyl och ett dubbelbindning alkyl, med 1-6 kolatomer och kan vara substituerad med fenyl, C₁-4 alkoxikarbonyl-C₁-4 alkyl, eller S-R⁶, där R⁶ är fenyl eller lägre alkyl med 1-6 kolatomer,

R⁴ är alkyl, med 1-4 kolatomer och substituerad med fenyl, tienyl eller halogen eller med C₁-4 alkoxi substituerad fenyl; och

R₅ är väte,

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



IV

eller dess silylerade derivat, där formeln R¹, R², R³, R⁴ och R⁵ avser det samma som ovan, reduceras med metallhydrid-reduktionsmedel, som selektivt förmår reducera 2-oxogruppen, och vid behov utförs med den erhållna föreningen med formeln I ett eller flere av följande valbara slutbehandlingssteg i vilken som helst lämplig ordningsföljd:

a) en förening med formeln I, där R³ är väte, omsätts med en aktiverad elektrofil R³Q, där R³ avser det samma som ovan och Q är en effektivt avgående grupp, såsom halogenatom, särskilt klor eller brom;

b) slutprodukten med formeln I isoleras som sådan eller ovan definierar farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer

9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-propyl-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)dion;

2,3-dihydro-1,3-dimetyl-9-(4-fluorbensyl)-6-hydroxi-7-propyl-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;

9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;

2,3-dihydro-1,3-dimetyl-9-(4-fluorbensyl)-6-hydroxi-7-(3-metyl-2-butenyl)-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;

9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-metyl-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;

2,3-dihydro-1,3-dimetyl-9-(4-fluorbensyl)-6-hydroxi-
 pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-7-(2-propynyl)-6-hydroxi-
 pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-7-(trans-2-butenyl)-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-
 hydroxi-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-7-(3-cykloheksenyl)-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-
 hydroxi-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-7-etoxikarbonyl-
 metyl-6-hydroxi-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 2,3-dihydro-1,3-dimetyl-9-(2-tienylmetyl-6-hydroxi-7-
 propyl-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 2,3-dihydro-1,3-dimetyl-9-(4-metoxibensyl)-6-hydroxi-7-(3-
 metyl-2-butenyl)-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion; och
 särskilt
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-(3-metyl-2-
 butenyl)-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-(3-trifluormetyl-
 2-butenyl)-pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-(3-metyl-butyl)-
 pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-metyltio-
 pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 9-bensyl-2,3-dihydro-1,3-dimetyl-6-hydroxi-7-fenyltio-
 pyrimido[2,1-f]purin-4,8(1H,9H)-dion;
 med formeln I och deras natriumsalt.