

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 841128 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **841128**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D239/46
C074401/12
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.03.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.03.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.09.1984**

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

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

25.03.1983	GB	8308290	07.06.1983	GB	8315542
18.10.1983	GB	8327859			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Takaya, Takao, Japan, JAPANI, (JP)

2 •Murata, Masayoshi, Japan, JAPANI, (JP)

3 •Ito, Kiyotaka, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

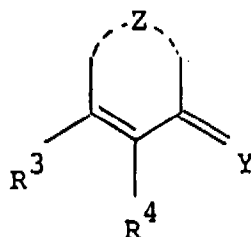
Pyrimidiinijohdokset, niiden valmistus ja niiden käyttö

Pyrimidinderivat, deras framställning och deras användning

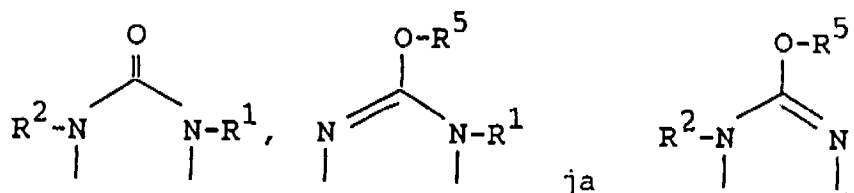
5.1.91
TUK

Menetelmä farmakologisesti aktiivisen pyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva pyrimidinderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä farmakologisesti aktiivisen pyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Z on valittu ryhmästä



joissa R¹ ja R² ovat kukin vety, alkenyyli, fenyyl(alempi)-alkyyli tai alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyliaminolla ja

R⁵ on alempi alkyyli,

R³ on vety, fenyyl valinnaisesti substituoituna alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla ja/tai halogeenilla, tai pyridyyl valinnaisesti substituoituna alemmalla alkyylillä, R⁴ on vety tai fenyyl valinnaisesti substituoituna alemmalla alkoksilla, ja

Y on =O, =S tai =N-R⁶,

jossa R⁶ on alempi alkyyli;

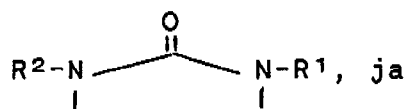
syklo(alempi)alkyyli; fenyyl(alempi)alkyyli valinnaisesti substituoituna alemmalla alkoksilla; N-pitoinen tyydyttymätön heterosyklinen ryhmä valinnaisesti substituoituna alemmalla

alkyyliilla; tai fenyyli valinnaisesti substituoituna hydroksilla, alemmalla alkyyliilla, halogeenilla ja/tai alemmalla alkoksilla, jossa alempi alkoksisubstituentti voi olla substituoitu epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyyliaminolla, edellyttäen, että R^3 ei ole vety kun R^4 on vety, ja Y on =S tai =N- R^6 , kun R^1 ja R^2 ovat kukin vety tai alempi alkyyli ja R^3 on fenyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

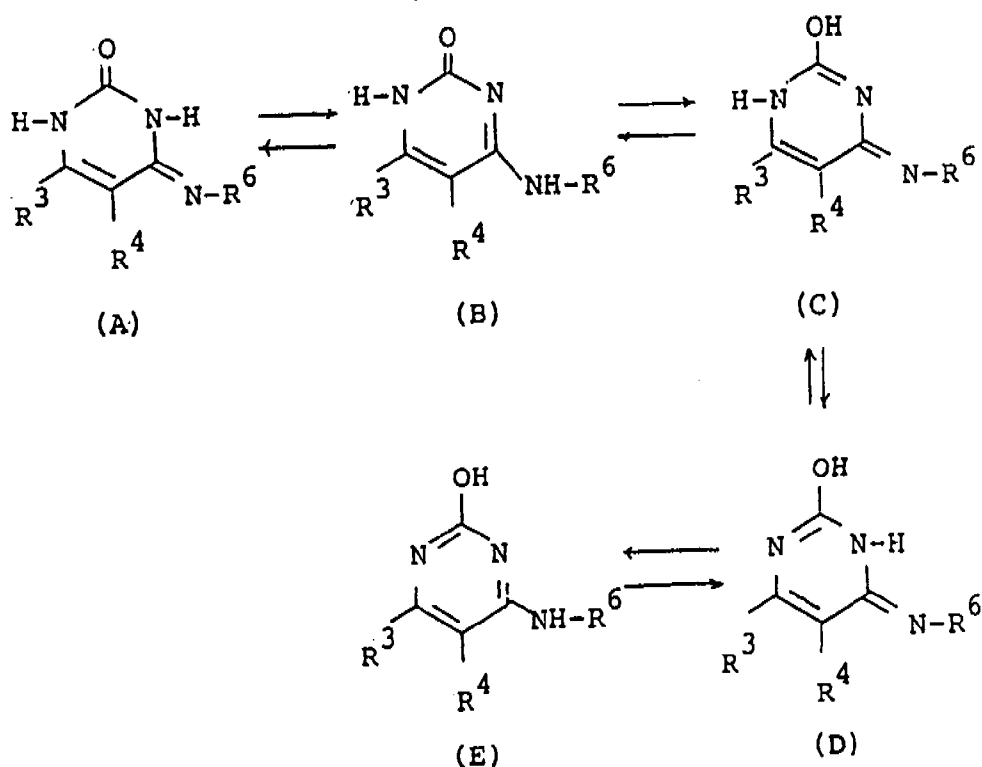
Nykyään tunnetaan jo eräitä pyrimidiinijohdoksia, joilla on antihypertensiivinen ja vasodilatoiva aktiivisuus, kuten on esimerkiksi kuvattu eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 0010759.

Muita pyrimidiinijohdoksia on kuvattu julkaisussa DE-A 2008874, GB-A-1296371, GB-A-1336138, JP-A-75/53381, Journal of the Chemical Society (Chem. Comm.), 1974, s. 959, Tetrahedron, vo. 37, no. 14, sivut 2451-2457 (1981) ja Journal of Heterocyclic Chemistry, 9(6), sivut 1389 - 1394 (1972).

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä on huomattava seuraavat seikat. Kun Z on ryhmä, jonka kaava on



R^1 ja/tai R^2 tarkoittavat vetyä, niin yhdisteen (I) pyrimidiiniosa voidaan vaihtoehtoisesti esittää tautomeeriensä avulla. Esimerkiksi, kun sekä R^1 että R^2 on vety ja Y on =N- R^6 , niin yhdiste (I) voidaan esittää jollakin seuraavassa esitetyistä rakennekaavoista (A) - (E).



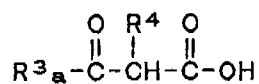
joissa R³, R⁴ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdiste voi olla missä tahansa näistä tautomeereistä muodoista ja samanaikaisesti tasapainoseoksina. Siten kaikki nämä tautomeeriset muodot sisältyvät esillä olevan keksinnön piiriin.

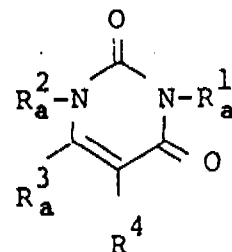
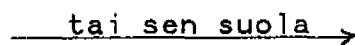
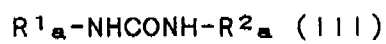
Siinä tapauksessa, että Y = O tai =S, yhdiste (I) käsittää myös tautomeeriset isomeerinsä ja se voidaan esittää oleellisesti saman tautomeerian avulla kuin mitä edellä on havainnollistettu.

Esillä olevassa keksinnössä yhdiste (I) on kuitenkin yksinkertaisuuden vuoksi esitetty kaavalla (A).

Esillä olevan keksinnön mukainen kohdeyhdiste (I) ja sen suolat voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä.

Menetelmä 1

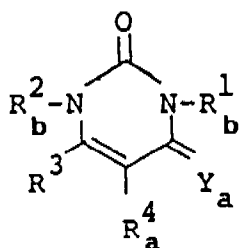
(II)



tai sen raktiivinnen johdos
karobksiryhmässä tai sen suola

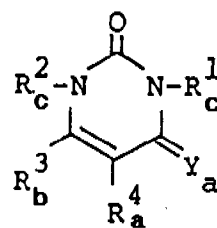
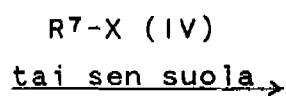
(Ia)

tai sen suola

Menetelmä 2

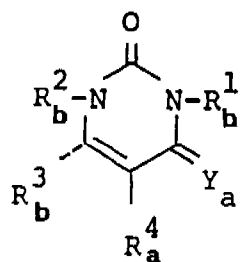
[Ib]

tai sen suola



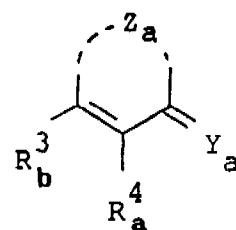
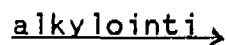
[Ic]

tai sen suola

Menetelmä 3

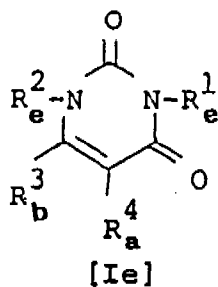
[Ib]

tai ses suola

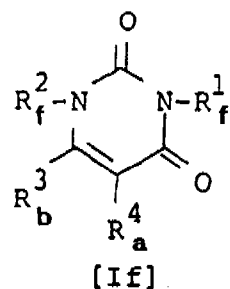


[Id]

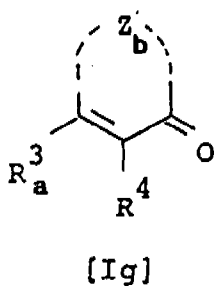
tai sen suola

Menetelmä 4

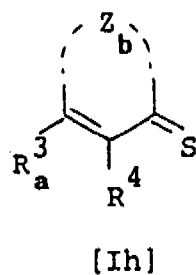
tai sen suola

aminointi →

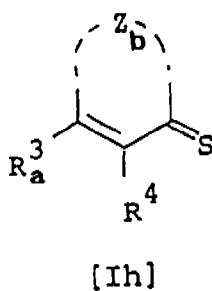
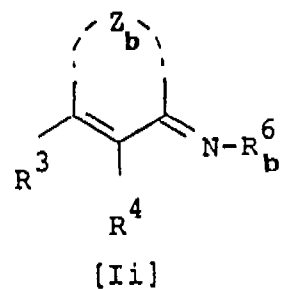
tai sen suola

Menetelmä 5

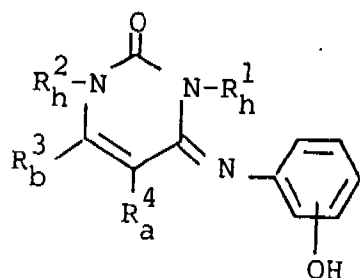
tai sen suola

P2S5 →

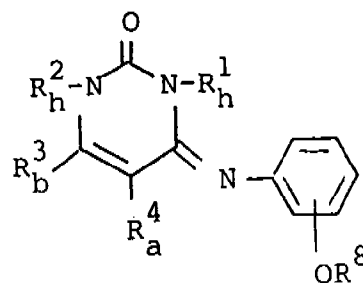
tai sen suola

Menetelmä 6tai sen raktiivinen johdos
tioksoryhmässä tai sen suolaR6b-NH2 (V)
tai sen suola →

tai sen suola

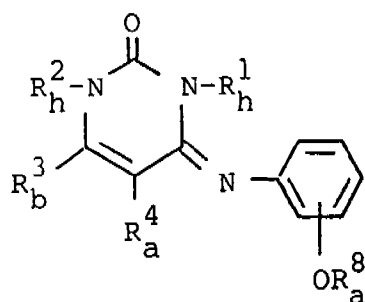
Menetelmä 7

R^8-X (VI)
tai sen suola

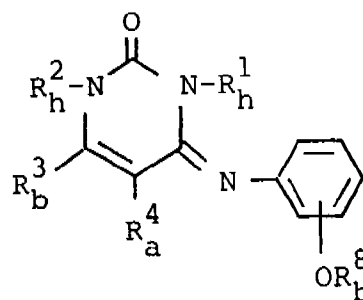


tai sen suola

tai sen suola

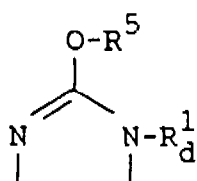
Menetelmä 8

aminoointi

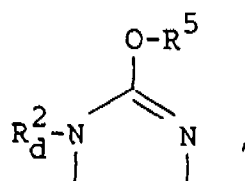


tai sen suola

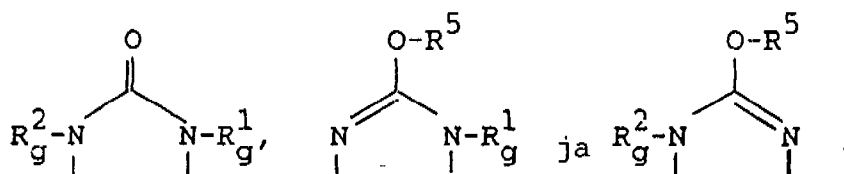
tai sen suola

jossa Z_a on ryhmä, jonka kaava on

tai



jossa R_d^1 ja R_d^2 molemmat ovat alempialkyyleja, ja
 R^5 on edellä määritelty ja
 Z_b on jonkin ryhmistä



jossa R^1_g ja R^2_g kukin on vety, alkenyyli, fenyyl(alempi)alkyyli tai alempi alkyyli, ja R^5 on edellä määritelty,

R^1_a ja R^2_a kukin on vety tai alempi alkyyli, toinen ryhmistä R^1_b ja R^2_b on vety ja toinen on vety tai alempialkyyli,

toinen ryhmistä R^1_c ja R^2_c on alkenyyli, fenyyl(alempi)alkyyli tai alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla, ja toinen on vety tai alempi alkyyli,

toinen ryhmistä R^1_e ja R^2_e on alempi alkyyli, joka on substituoitu epoksilla, ja toinen on alempi alkyyli,

toinenryhmistä R^1_f ja R^2_f on alempi alkyyli, joka on substituoitu hydroksilla tai alempialkyyliaminolla ja toinen on alempi-alkyyli,

R^1_h ja R^2_h ovat kukin alempi alkyyli,

R^3_a on vety, fenyyl valinnaisesti substituoituna alempialkyyllilla, alempi alkoksilla ja/tai halogeenilla, tai pyridyyli,

R^3_b on fenyyl valinnaisesti substituoituna alempialkoksilla,

R^4_a on vety, $Y_a = O$ tai $=N-R^6_a$, jossa R^6_a on fenyyl valinnaisesti substituoituna alempi alkyyllilla,

R^6_b on alempi alkyyli, syklo(alempi)alkyyli, fenyyl(alempi)-alkyyli valinnaisesti substituoituna alempialkoksilla, N-sisältävä tyydyttymätön heterosyklinenryhmä valinnaisesti substituoituna alempialkyyllilla, tai fenyyl valinnaisesti substituoituna hydroksilla, alempi alkyyllilla, halogeenilla ja/tai alempialkoksilla,

R^7 on alkenyyli, fenyyl(alempi)alkyyli tai alempialkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla,

R^8 on alempialkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla,

R^8_a on alempialkyyli substituoituna epoksilla,

R^8_b on alempialkyyli substituoituna hydroksilla ja alempi-alkyyliaminolla,

X on poistuva ryhmä, ja

R^3 ja R^4 on edellä määritelty.

Seuraavassa on yksityiskohtaisesti selitetty keksinnön piiriin kuuluvia eri määritelmiä, joita on käytetty tässä julkaisussa.

Kuitenkin on huomattava, että ryhmien $R^1_a - R^1_h$ määritelmät sisältyvät ryhmän R^1 määritelmään, ja että ryhmien $R^2_a - R^2_h$ määritelmät sisältyvät ryhmän R^2 määritelmään. Myös ryhmien R^3_a ja R^3_b määritelmät sisältyvät ryhmän R^3 määritelmään ja että ryhmien R^4_a ja R^4_b määritelmät sisältyvät ryhmien R^4 määritelmään, ja että ryhmien R^5_a ja R^5_b määritelmät sisältyvät ryhmien R^5 määritelmään. Myös ryhmien R^6_a ja R^6_b määritelmät sisältyvät ryhmien R^6 määritelmään. Ryhmien $R^1_a - R^1_h$, $R^2_a - R^2_h$ ja $R^3_a - R^3_b$, $R^4_a - R^4_b$ ja $R^5_a - R^5_b$ esimerkkien suhteen viitataan siten ryhmiin, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 .

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

Esimerkkejä alemmasta alkyylistä R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 voivat olla suoraketjuiset tai haarautuneet ryhmät, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert.-butyyli, pentyyli, heksyyli tai vastaavat.

Alempi alkyyliryhmä R^1 , R^2 , R^7 ja R^8 voi olla substituoitu epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyyliaminolla (esimerkiksi metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, butyyliamino, t-butyyliamino, pentyyliamino, heksyyliamino jne.).

Sopivia esimerkkejä alemmasta alkyyliryhmästä, jossa on tällainen substituentti (substituentteja), ovat epoksisubstituoitu alempi alkyyli (esimerkiksi 2,3-epoksipropyyli, 3,4-epoksibutyyli, 4,5-epoksipentyyli, 4,6-epoksiheksyyli jne.), hydroksi-substituoitu alempi alkyyli (esimerkiksi hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 2-hydroksipropyyli, 3-hydroksipropyyli, 6-hydroksiheksyyli jne.), alempi alkyyliamino-substituoitu alempi alkyyli (esimerkiksi metyyliaminometyyli,

dimetyyliaminometyyli, 2-(metyyliamino)etyyli, 2-(dietyyliamino)etyyli, 2-(metyyliamino)propyyli, 3-(etyyliamino)propyyli, 3-(isopropyyliamino)propyyli, 3-(t-butyylimino-~~amino~~)propyyli, 6-(heksyyliamino)heksyyli jne.), hydroksi- ja alempi alkyyliamino-substituoitu alempi alkyyli (esimerkiksi 2-hydroksi-3-metyyliaminopropyyli, 3-hydroksi-2-metyyliaminopropyyli, 2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropyyli, 3-butyylimino-2-hydroksipropyyli, 2-t-butyylimino-3-hydroksipropyyli, 3-t-butyylimino-2-hydroksipropyyli jne.) tai vastaava.

Sopivia esimerkkejä alkenyylistä R¹, R² ja R⁷ ovat vinyyli, allyyli, propenyli, isopropenyli, butenyli, pentenyli tai vastaavat.

Sopivia esimerkkejä fenyyli(alempi)alkyylistä R¹, R² ja R⁷ ovat bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, bentshydryyli, trietyyli tai vastaavat.

Fenyyli-ryhmä R³ voi olla valinnaisesti substituoitu alemmalla alkoksilla (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tert.-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi jne.), halogeenilla (esimerkiksi kloori, bromi, fluori, jodi) ja/tai edellä mainitulla alemmalla alkyylillä.

Sopivia esimerkkejä fenyyli-ryhmistä R³, joissa on tällainen substituentti (substituentteja) voivat olla alempi alkoksibutuoitu fenyyli (esimerkiksi 4-metoksifenyyli, 3,4-dimetoksifenyyli, 3,4,5-trimetoksifenyyli, 2,3,4-trimetoksifenyyli, 2-etoksifenyyli, 4-heksyylioksifenyyli jne.), halogenoitu fenyyli (esimerkiksi 2-kloorifenyyli, 4-kloorifenyyli, 2,4-dikloorifenyyli, 3,4-dikloorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 2-bromifenyyli, 2-bromi-4-kloorifenyyli jne.), alempi alkoksi- ja halogeeni-substituoitu fenyyli (esimerkiksi 3-kloori-4-metoksifenyyli, 4-kloori-2-metoksifenyyli, 3-kloori-4,5-dimetok-

sifenyyli, 2-bromi-4-etoksifenyyli jne.), alempi alkyylisubstituoitu fenyyli (esimerkiksi p-tolyyli, o-tolyyli, 4-etyyli-fenyyli, 4-heksyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 3,4-dimetyylifenyyli, 2,4,6-trimetyylifenyyli jne.), alempi alkyyli- ja halogeeni-substituoitu fenyyli (esimerkiksi 4-kloori-2-metyylifenyyli, 4-kloori-2-etyylifenyyli, 2-bromi-3-metyylifenyyli jne.), tai alempi alkoksi- ja alempi alkyyli-substituoitu fenyyli (esimerkiksi 2-metyyli-4-metoksifenyyli, 2-etyyli-4-metoksifenyyli, 3-etyyli-4-etoksifenyyli jne.).

Pyridyyliryhmä R^3 voi olla pyridyyli (esimerkiksi 2-pyridyyli, 3-pyridyyli ja 4-pyridyyli) ja pyridino. Nämä pyridyyliryhmät voivat olla valinnaisesti substituoituja edellä mainitulla alemmalla alkyylillä.

Sopivia esimerkkejä pyridyyliryhmästä R^3 , jossa on tällainen substituentti (substituentteja), ovat 2-metyylipyridyyli, 3-etyylipyridyyli, 3-etyyli-6-metyylipyridyyli, 1-metyyli-pyridinio, 1-etyylipyridinio, 1-heksyyli-pyridino tai vastaavat.

Fenyyli-ryhmä R^4 voi valinnaisesti olla substituoitu alemmalla alkoksiryhmällä. Sopivia esimerkkejä on mainittu alempi alkoksi-substituoimaton fenyylin R^3 yhteydessä.

Sopivia esimerkkejä syklo(alempi)alkyylistä R^6 ovat syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai vastaavat.

Fenyyli-ryhmä R^6 voi valinnaisesti olla substituoitu hydroksilla, alemmalla alkyylillä, halogeenilla ja/tai alemmalla alkoksilla, joissa alempi alkoksisubstituentti voi olla substituoitu epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyyliaminolla.

Sopivia esimerkkejä fenyyli-ryhmästä R^6 , jossa on tällainen substituentti (substituentteja), ovat alempi alkyylisubstituoitu fenyyli, halogenoitu fenyyli, alempi alkyylisubstituoitu fenyyli, alempi alkoksisubstituoitu fenyyli, josta esimerkkejä on annettu edellä ryhmän R^3 yhteydessä, tai hydroksisubstituoitu fenyyli (esimerkiksi 2-hydroksifenyyli, 3-hydroksifenyyli, 4-hydroksifenyyli jne.). Mainitun alempi alkoksisubstituoitun fenyyli-ryhmän alempi alkoksiosa voi lisäksi olla substituoitu epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyyliaminolla. Sopivia esimerkkejä alempi alkoksisubstituoitusta fenyylistä, jossa on tällainen lisäsubstituentti (substituentteja) ovat 4-(2,3-epoksi)fenyyli, 2-(hydroksimetoksi)fenyyli, 4-(3-metyyliaminopropoksi)fenyyli, 4-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)fenyyli, 4-(3-t-butyyliamino-2-hydroksipropoksi)fenyyli tai vastaavat.

Sopivia esimerkkejä fenyyli(alempi)alkyylistä R^6 ovat bentssyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, bentshydryyli, trityyli tai vastaavat. Nämä fenyyli(alempi)alkyyli-ryhmät voivat valinnaisesti olla substituoituja edellä mainitulla alemmalla alkoksilla. Sopivia esimerkkejä fenyyli(alempi)alkyyli-ryhmästä, jossa on tällainen substituentti (substituentteja) ovat alempi alkoksibustituoitu bentssyyli (esimerkiksi 4-metoksibentssyyli, 2-etoksibentssyyli, 3,4-dimetoksibentssyyli jne.), alempi alkoksisubstituoitu bentshydryyli (esimerkiksi 4-metoksi-bentshydryyli, 4,4'-dimetoksibentshydryyli jne.) tai vastaavat.

Sopivia esimerkkejä N-pitoisesta tyydyttymättömästä heterosyklisestä ryhmästä R^6 voivat olla 5- tai 6-jäseniset N-pitoiset tyydyttymättömät heterosykliset ryhmät, kuten pyrrolyyli, imidatsolyyli, imidatsolinyyli, pyratsinyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidyyli, pyridatsinyyli, tiatsolyyli, isotiatso-lyyli, tiaidatsolyyli (esimerkiksi 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli jne.) tai vastaavat.

Nämä N-pitoiset tyydyttymättömät heterosykliseät ryhmät voivat olla substituoituja alemmalla alkyylillä, joista edellä on annettu esimerkkejä. Sopivia esimerkkejä N-pitoisista tyydyttymättömistä heterosyklisistä ryhmistä, joissa on tällainen substituentti (substituentteja) ovat 4-metyylipyridyyli, 2,4,6-trimetyylipyridyyli, 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsolyyli tai vastaavat.

Sopivia esimerkkejä poistuvasta ryhmästä X voivat olla halogenidi (esimerkiksi kloridi, bormidi, jodidi jne.), sulfo-naatti (esimerkiksi metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.) tai vastaavat.

Yhdisteen (I) sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat tavanomaiset toksittomat suolat. Näihin kuuluvat metallisuolat, kuten alkalimetallisuola (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola jne.) ja maa-alkalimetallisuola (esimerkiksi kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.), ammoniumsuola, orgaanisen emäksen suola (esimerkiksi trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, pikoliinisuola, disyklisoheksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola jne.), orgaanisen hapon suola (esimerkiksi formaatti, asetaatti, trifluori-asetaat, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.), epäorgaanisen hapon suola (esimerkiksi hydrokloridi, hydrobormidi, sulfaatti, fosfaatti jne.), suola aminohapon kanssa (esimerkiksi arginiinisuola, ornitiinisuola jne.) ja vastaavat.

Tässä suhteessa on huomattava, että yhdsiteet (Ia) - (Im) sisältyvät yhdisteen (I) piiriin, ja siten näiden yhdisteiden (Ia) - (Im) sopivien suolojen suhteen viitataan kohdeyhdisteen (I) yhteydessä annettuihin esimerkkeihin.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti yhdisteen (I) ja sen suolojen valmistusmenetelmiä.

Menetelmä 1

Kohdeyhdiste (Ia) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteiden (II) ja (III) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Yhdisteen (II) sopiva reaktiivinen johdos karboksiryhmässä voi olla esteri, happohalogenidi, happoanhydridi ja vastaavat. Sopivia esimerkkejä reaktiivisista johdoksista ovat happohalogenidi (esimerkiksi happokloridi, happobromidi jne.); symmetrinen happoanhydridi; sekahappoanhydridi sellaisen hapon kuin alifaattinen karboksyylihappo (esimerkiksi etikkahappo, pivaliinihappo jne.), substituoitu fosforihappo (esimerkiksi dialkyylifosforihappo, difenyylifosforihappo jne.) kanssa; esteri, kuten alempi alkyyliesteri (esimerkiksi metyyliesteri, etyyliesteri, propyyliesteri, heksyyliesteri jne.), substituoitu tai substituoimaton Ar(alempi)alkyylimesteri (esimerkiksi bentsyyliesteri, bentsyhydriyliesteri, p-klooribentsyyliesteri jne.), substituoitu tai substituoimaton aryyliesteri (esimerkiksi fenyyliesteri, tolyyliesteri, 4-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, naftyyliesteri jne.) tai esteri N,N-dimetyylihydroksyyliamiinin, N-hydroksisukkinimidin, N-hydroksiftalimidin tai 1-hydroksi-6-kloori-1H-bentso-triatsoolin tai vastaavan kanssa. Nämä reaktiiviset johdokset voidaan valita käytetyn yhdisteen (II) laadun perusteella.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, tetraliinissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, kloroformissa, tolueenissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten hapon läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi epäorgaaninen happo (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, polyfosforihappo jne.), orgaaninen happo (esimerkiksi trifluorietikkahappo, bentseenisulfonihappo, tolueenisulfonihappo jne.) tai vastaavat.

Reaktio voidaan suorittaa myös dehydratoivissa olosuhteissa, kuten poistamalla vesi aseotrooppisesti, vedenpoistoaineen (esimerkiksi magnesiumsulfaatti, vedetön sinkkikloridi, fosforipentoksidi, zeoliitti, silikageeli jne.) läsnäollessa tai vastaavasti.

Siinä tapauksessa, että yhdistettä (II) käytetään vapaassa happomuodossa tai sen suolan muodossa, reaktio suoritetaan parhaiten tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa tai lämmittäen tai kuumentaen.

Menetelmä 2

Kohdeyhdiste (Ic) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ib) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (IV) tai sen suolan kanssa.

Sopivia esimerkkejä yhdisteistä (IV) voivat olla samat kuin mitä on annettu yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten emäksen läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi alkalimetallihydridi (esimerkiksi natriumhydridi, kaliumhydridi jne.), maa-alkalimetallihydridi (esimerkiksi kalsiumhydridi, magnesiumhydridi jne.), alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne.), alkalimetallikarbonaatti (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti jne.), alkalimetallibikarbonaatti (esimer-

kiksi natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti jne.), alkali-metallialkoksidi (esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium tert-butoksidi jne.) tai vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, metyleenikloridissa, kloroformissa, bentseenissä, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Nämä liuottimet voidaan valita lähtöyhdisteen (Ib), emäksen ja yhdisteen (IV), erityisesti käytettävän emäksen laadun perusteella.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa tai lämmittäen tai kuumentuen.

Menetelmä 3

Kohdeyhdiste (If) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ie) tai sen suola reagoimaan alemman alkyyliamiinin tai sen suolan kanssa.

Alemman alkyyliamiinin sopivia suoloja voivat olla yhdisteen (I) yhteydessä esimerkkeinä annetut happoadditiosuolat.

Sopivia esimerkkejä tässä reaktiossa käytetystä alemmasta alkyyliamiinista ovat primääriset ja sekundääriset amiinit, kuten metyyliamiini, etyyliamiini, propyyliamiini, butyyliamiini, t-butyliamiini, pentyyliamiini, heksyyliamiini, dimetyyliamiini, dietyyliamiini, dipropyyliamiini, di-isopropyyliamiini, dibutyliamiini, diheksyyliamiini ja vastaavat.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, tetrahydrofuraanissa,

dioksaanissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, bentseenissä, dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa tai lämmittäen tai kuumentaen.

Menetelmä 5

Kohdeyhdiste (Ih) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ig) tai sen suola reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, pyridiinissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti lämmittäen tai kuumentaen.

Menetelmä 6

Kohdeyhdiste (Ii) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ih) tai sen dioksoryhmässä sijaitseva reaktiivinen johdos tai sen suola reagoimaan yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (V) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mitä on annettu esimerkkeinä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, metyleenikloridissa, dimetyyli-formamidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Siinä tapauk-

sessä, että yhdiste /V/ on nestemäinen, myös sitä voidaan käyttää liuottimena.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa tai lämmittäen tai kuumentaan.

Siinä tapauksessa, että lähtöyhdisteen /Ih/ ryhmään 2 sisältyy ryhmä $-O-R^5$, alempi alkyyliosa R^5 voi tässä menetelmässä joskus poistua niin, että saadaan ketoniyhdiste.

Yhdisteen /Ih/ sopiva reaktiivinen johdos tioksoryhmässä voi olla S-alkyylijohdos /esimerkiksi S-metyylijohdos, S-etyylijohdos, S-oktyylijohdos jne./, S-ar(alempi)alkyylijohdos /esimerkiksi S-bentsyylijohdos jne./ tai vastaava. Nämä reaktiiviset johdokset voidaan valmistaa saattamalla yhdiste /Ih/ tai sen suola reagoimaan alkylointiaineen, kuten alkyylihalogenidin /esimerkiksi metyylijodidi, etyylijodidi, oktyylibormidi jne./, ar(alempi)alkyylihalogenidin /esimerkiksi bentsyylikloridi, bentsyylibromidi jne./ tai vastaavan kanssa. Tämä reaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmä 2. Tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden /esimerkiksi liuotin, reaktiolämpötila jne./ viitataan menetelmässä 2 esitettyihin esimerkkeihin.

Menetelmä 7

Kohdeyhdiste /Ik/ ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste /Ij/ tai sen suola reagoimaan yhdisteen /VI/ tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen /VI/ sopivia suoloja voivat olla yhdisteen /I/ yhteydessä esimerkkeinä annetut happoadditiosuolat.

Tämä reaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmä 2. Reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden

/esimerkiksi emäs, liuotin, reaktiolämpötila jne./ suhteen viitataan siten esimerkissä 2 annettuihin esimerkkeihin.

Menetelmä 8

Kohdeyhdiste /Im/ ja sen suola voidaan valmistaa aminoimalla yhdiste /Il/ tai sen suola.

Tämä reaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmä 4. Menetelmän reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden /esimerkiksi aminointiaine, liuotin, reaktiolämpötila jne./ suhteen viitataan siten menetelmässä 4 annettuihin esimerkkeihin.

Uudet lähtöyhdisteet /II/ voidaan saada millä tahansa alalla tunnetulla menetelmällä, jolla valmistetaan rakenteellisesti analogisia yhdisteitä.

Huomionarvoista on, että jokainen kohdeyhdiste /I/ ja lähtöyhdisteet /II/, /III/, /IV/, /V/ ja /VI/ käsittävät yhden tai useamman stereoisomeerin molekyylissä olevien asymmetristen hiiliatomien vuoksi. Myös kaikki tällaiset yhdisteiden /I/, /II/, /III/, /IV/, /V/ ja /VI/ isomeerit sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Uusilla pyrimidiinijohdoksilla /I/ ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on kardiotoninen aktiivisuus, verihiutaleiden vastainen aktiivisuus, serebrovaskulaarinen vasodilatoiva aktiivisuus ja antihypertensiivinen aktiivisuus. Ne ovat hyödyllisiä sydäntautien /esimerkiksi sydämen toimintavajavuus jne./, tromboosin, serebrovaskulaarisen taudin ja hypertension terapeuttisessa hoidossa.

Pyrimidiinijohdosten /I/ farmaseuttisen aktiivisuuden osoittamiseksi seuraavassa on annettu koetuloksia kardiotonisesta testistä, verihiutaleiden aggregoitumisen estämistä mittaavasta

testistä, serebrovaskulaarista vasodilatoivaa aktiivisuutta mittaavasta testistä ja antihypertensiivisestä testistä.

Koemenetelmä A (Kardiotoninen aktiivisuus):

Kumpaakin sukupuolta olevat sekarotuiset koirat anestetisoitiin natriumpentobarbitaalilla, 35 mg/kg, i.p. Eläinten annettiin hengittää spontaanisti. Vasen kaulavaltimo eristettiin, sen sisään laitettiin heparinisoidulla suolaliuoksella täytetty katetri (USCI, #8F) ja vietiin vasempaan kammioon. Vasemman kammion paine mitattiin katetriin yhdistetyllä painemuuntimella (Nihonkohden, MPU-0.5A) ja tästä saatiin analogisella laskentamenetelmällä dp/dt max. Systeemisen verenpaineen mittaamiseksi kanyloitiin vasen reisivaltimo. Sydämen lyöntinopeuden mittauslaite liipaistiin verenpaine-pulssin avulla. Toinen katetri sijoitettiin lääkkeiden injisointia varten oikean reisilaskimon läpi onttolaskimoon. Systeeminen verenpaine, vasemman kammion paine, dp/dt max ja sydämen lyöntinopeus tallennettiin samanaikaisesti polygram-laitteeseen (Nihonkohden, RJG-4008).

Testattava yhdiste liuotettiin tislattuun veteen (0,2 ml/kg) tai dimetyylisulfoksidiin (0,04 ml/kg) ja injisoitiin reislaskimoon. Annostuksen jälkeisiä muuttujia verrattiin muuttujiin ennen annostusta.

Koetulokset esitettiin prosentuaalisina dp/dt max-muutoksina (dp/dt M.C), joka laskettiin seuraavalla kaavalla ja jotka on esitetty taulukossa 1.

$$dp/dt \text{ M.C } (\%) = \left(\frac{dp/dt \text{ max annostuksen jälkeen}}{dp/dt \text{ max ennen annostusta}} - 1 \right) \times 100$$

Koetulokset A

Taulukko 1

Testattu yhdiste (esimerkki n:o)	Annos (mg/kg)	dp/dt M. C. (%)
Esimerkki 48	0,01	43,0
Esimerkki 49	0,1	68,0
Esimerkki 50	1,0	98,0
Esimerkki 56	0,1	44,0
	1,0	88,0
Esimerkki 57	0,1	60,0
	1,0	126,0
Esimerkki 58	0,1	84,0
	1,0	145,0
Esimerkki 59	0,1	57,0
	1,0	158,0
Esimerkki 62	1,0	102,0
Esimerkki 64	0,1	98,0
	1,0	93,0
Esimerkki 65	0,1	50,0
	1,0	206,0
Esimerkki 68	0,01	45,0
	0,1	42,0
Esimerkki 71	0,01	12,0
	0,1	95,0
Amrinoni*	0,1	9,0
	1,0	80,0

* 3-amino-5-(4-pyridyyli)-2(1H)-pyridinoni;
tunnettu yhdiste, jota todella käytetään kardiotonisena
lääkkeenä.

Koementelmä B (Verihiutaleiden vastainen aktiivisuus):

Runssasverihiutaleista plamaa (PRP), joka sisältää $6,5-7,5 \times 10^8$ verihutaleita ml:ssa, valmistettiin kaniinin verestä. 200 μ l:aan PRP-plasmaa lisättiin peräkkäin 5 μ l kalsiumkloridia (1 mM) ja 50 μ l pH 7,4 tri-asetatiliuosta (5 mM), joka sisälsi 120 mM natriumkloridia, ja testattavaa yhdistettä ja sen jälkeen sekoitettiin 2 minuuttia 37°C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin aggregointi-indusorina 5 μ l adensiinidifosfaattia (ADP) (2,5 μ M) tai kollageenia 82,5 μ g/ml). Aggregoituminen mitattiin käyttämällä aggregaattimittaria (NKK HEMA TRACER 1). ID₅₀ on esitetty taulukossa 2.

Koetulokset B

Taulukko 2

Testattu yhdiste (Esimerkki n:o)	ID ₅₀ (moolia)	
	ADP	Kollageeni
Esimerkki 48	$2,4 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$
Esimerkki 57	$3,0 \times 10^{-7}$	$4,2 \times 10^{-7}$
Esimerkki 58	$3,4 \times 10^{-7}$	$1,9 \times 10^{-7}$
Esimerkki 59	$3,6 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-7}$
Esimerkki 71	$7,9 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-7}$

Koemenetelmä C (Serebrovaskulaarinen vasodilatoiva aktiivisuus):

Kumpaakin sukupuolta olevat sekarotuiset koirat anestetisoitiin natriumpentobarbitaalilla (35 mg/kg i.p.). Ulkoinen kaulavaltimo ligtoitiin, minkä jälkeen yhteiseen kaulavaltimoon laitettiin virtausmittarin mittapää. Polyetyleenikanyylit laitettiin reisivaltimoon verenpaineen mittaamista varten ja jalkavarren iholaskimoon lääkeaineen injisointia varten. Verenpaine mitattiin painemuuntimella ja valtimopulssin

avulla liipäistiin myös sydämen lyöntinopeusmittari. Verenpaine, sydämen lyöntinopeus ja aivojen verenvirtaus (C.B.F.) tallennettiin polygraafiin.

Testattua yhdistettä liuotettiin suolahapon ekvimolaariseen liuokseen ja laimennettiin vedellä (0,2 ml/kg) ja injisoitiin laskimonsisäisesti. Annostuksen jälkeisiä muuttujia verrattiin muuttujiin ennen annostusta.

Koetulokset C

Keskimääräiset C.B.F.-suhteet on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Testattu yhdiste (Esimerkki n:o)	Annos (mg/kg)	C.B.F.:n kasvu (%)
Esimerkki 48	0,01	40,0
	0,1	57,0
Esimerkki 55	0,1	38,0
	1,0	77,0
Esimerkki 56	0,1	50,0
	1,0	52,0
Esimerkki 57	0,01	59,0
	0,1	57,0
Esimerkki 71	0,1	35,0
	1,0	59,0

Koemenetelmä D (Antihypertensiivinen aktiivisuus):

Viiden viikon ikäisiltä Wistar-koirasrotilta poistettiin anestesian alla toinen munuainen. Maapähkinäöljyyn suspendoitua deoksikortikosteroniasetaattia (DOCA) (30 mg/kg) injisoitiin subkutaanisti kaksi kertaa viikossa ja juomavesi korvattiin

1-prosenttisella suolaliuoksella. Kokeisiin käytettiin eläimiä, joiden keskimääräinen verenpaine oli 150-200 mmHg 5 ja 7 viikon välillä mainitun kirurgisen toimenpiteen jälkeen.

Testattavat yhdisteet annettiin suun kautta. Verenpaine mitattiin reisivaltimossa painemuuntimen avulla ja tallennettiin keskimääräisen valtimoverenpaineen sähköisesti integroituina arvoina.

Koetulokset D

Taulukossa 4 on esitetty verenpaineen suurimman laskun (mmHg) keskimääräiset suhteet.

Taulukko 4

Testattu yhdiste (Esimerkki n:o)	Annos (mg/kg)	Maks.-vaikutus (%)
Esimerkki 57	1,0	44,0
Esimerkki 71	1,0	38,0

Edellä olevien koetulosten perusteella on ilmeistä, että esillä olevan keksinnön mukaiset kohdeyhdisteet /I/ ovat hyödyllisiä kardiotonisina aineina, antihypertensiivisinä aineina, serebrovaskulaarisina vasodilatoivina aineina ja verihituleiden vastaisina aineina.

Terapeuttista antamista varten voidaan esillä olevan keksinnön mukaisia kohdeyhdisteitä /I/ ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja käyttää tavanomaisena farmaseuttisena valmisteena seoksena tavanomaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän ja oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen antamistapaan sopivan kantajan, kuten orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän tai nestemäisen apuaineen kanssa. Farmaseuttinen

valmiste voidaan tehdä kiinteään muotoon, kuten kapseliksi, tablettiksi, lääkerakeeksi tai lääkepuikoksi, tai nestemäiseen muotoon, kuten liuokseksi, suspensioksi tai emulsioksi.

Tähän valmisteeseen voidaan tarvittaessa laittaa mukaan apuainetta, stabilointiainetta, kostutus- tai emulgointiainetta, puskuria tai mitä tahansa muuta yleisesti käytettyä lisäainetta.

Tehokas ainesosa voidaan tavallisesti antaa 0,01 mg/kg - 500 mg/kg suuruisena yksikköannoksena 1 - 4 kertaa päivässä. Tätä annostusta voidaan kuitenkin suurentaa tai pienentää potilaan iästä, painosta ja tilasta tai antamistavasta riippuen.

Seuraavat esimerkit on annettu ainoastaan esillä olevan keksinnön yksityiskohtaisempaa havainnollistamista varten.

Esimerkki 1

Etyyliveratroyyliasetaatin (45 g) ja urean (11,7 g) seokseen lisättiin väkevää suolahappoa (5 pisaraa) ja etanolia (5 ml). Seosta kuumennettiin 16 tuntia alipaineessa 120°C:ssa. Jäännökseen lisättiin lisää väkevää suolahappoa (5 pisaraa) ja etanolia (5 ml) ja seosta kuumennettiin 2 tuntia 150°C:ssa alipaineessa. Saatu jäännös pestiin peräkkäin etyyliasetaatilla, etanolilla ja isopropyylieetterillä, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (12,2 g).

Sp.: 300°C

IR (Nujol): 1720, 1670 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 11,0 (1H, lev. s), 7,4 (1H, d, J=9Hz), 7,35 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=9Hz), 5,85 (1H, s), 5,4 (1H, lev. s), 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s)

Esimerkki 2

Etyyliveratroyyliasetaatin (10 g) ja N,N'-dimetyyliurean (3,84 g) seokseen lisättiin väkevää suolahappoa (1 pisara) ja etanolia (1 ml). Seosta kuumennettiin 3,5 tuntia 120°C:ssa. Jäännökseen lisättiin uudelleen väkevää suolahappoa (2 pisaraa) ja seosta kuumennettiin jälleen 4 tuntia 120°C:ssa alipaineessa. Jäännökseen lisättiin vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin isopropyylieetterin ja etyyliasetaatin kanssa, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifynyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (7,60 g).

Sp. 118-120°C

IR (Nujol): 1700, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7,24 (1H, s), 7,20 (2H, s), 5,72 (1H, s),
3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,28 (3H, s),
3,20 (3H, s)

Esimerkki 3

1,3-dimetyyli-6-(4-metoksi-2-metyylifenylyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (4,8 g) saatiin oleellisesti esimerkin 2 mukaisella tavalla etyyli 2-(4-metoksi-3-metyylibentsoyyli)asetaatista (5,0 g) ja N,N'-dimetyyliureasta (2,05 g).

IR (filmi): 1700, 1660, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,7-7,2 (3H, m), 5,62 (1H, s),
3,82 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,06 (3H, s),
2,20 (3H, s)

Esimerkki 4

6-(3,4-dikloorifynyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (5,27 g) saatiin oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 2 etyyli 2-(3,4-diklooribentsoyyli)asetaatista (10,0 g) ja N,N'-dimetyyliureasta (3,71 g).

Sp.: 172-175⁰C

IR (Nujol): 1695, 1660, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7,83 (1H, d, J=2Hz),
7,80 (1H, d, J=8Hz), 7,50 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz),
5,68 (1H, s), 3,23 (3H, s), 3,10 (3H, s)

Esimerkki 5

1,3-dimetyyli-6-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (5,58 g) saatiin oleellisesti esimerkin 2 mukaisella tavalla etyyli 2-(2,3,4-trimetoksibentsoyyli)-asetaatista (10,0 g) ja N,N'-dimetyyliureasta (3,75 g).

Sp.: 85-87⁰C

IR (Nujol): 1705, 1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,86 (1H, d, J=8Hz), 6,71 (1H, d, J=8Hz), 5,66 (1H, s), 3,9 (6H, s), 3,85 (3H, s),
3,40 (3H, s), 3,16 (3H, s)

Esimerkki 6

5-(3,4-dimetoksifenyyli)-(2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (0,52 g) saatiin oleellisesti esimerkin 2 mukaisella tavalla metyyli 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-formyyliasetaatista 81,2 g) ja ureasta (0,3 g).

Sp.: 180-185⁰C

NMR (DMSO-d₆, δ): 3,73 (3H, s), 3,80 (3H, s),
4,40 (1H, lev.s), 4,48 (lev.s), 6,60-7,15
(3H, m), 8,17 (1H, d, J=4Hz)

Esimerkki 7

5-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (0,78 g) saatiin oleellisesti esimerkin 2 mukaisella tavalla metyyli 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-formyyliasetaatista (1,2 g) ja N,N'-dimetyyliureasta (0,49 g).

Sp.: 146-148⁰C

IR (Nujol): 1685, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3,23 (3H, s), 3,37 (3H, s),
3,78 (6H, s), 6,85-7,20 (3H, m), 7,90 (1H, s)

Esimerkki 8

Etyyliveratroyyliasetaatin (100 g) liuokseen tolueenissa (1,0 l) lisättiin N-metyyliureaa (29,4 g) ja seosta refluksoitiin 1 päivä poistamalla vesi aseotrooppisesti Cope-laitteen avulla. Jäähdyttämisen jälkeen saatu sakka suodatettiin. Suodokseen lisättiin uudelleen N-metyyliureaa (10,0 g) ja seosta refluksoitiin samoissa olosuhteissa yksi päivä. Jäähdyttämisen jälkeen suodatettiin saatu sakka. Yhdistetyt sakat pestiin peräkkäin vedellä ja di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin alipaineessa.

Väkevää suolahappoa (1 ml) lisättiin edellä saatujen sakkojen suspensioon tolueenissa (250 ml) ja suspensiota refluksoitiin 5,5 tuntia poistamalla vesi aseotrooppisesti. Seos jäähdytettiin ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen kloroformin ja metanolin seoksesta (9:1), jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (24,9 g).

Suodos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen kloroformista, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (1,77 g).

a) 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Sp.: 262-263 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 1710, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 11,3 (1H, lev.), 6,9-7,6 (3H, m), 5,98 (1H, s), 3,84 (3H, s),
3,82 (3H, s), 3,17 (3H, s)

b) 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni

Sp.: 266-268°C

IR (Nujol): 1690, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 11,3 (1H, lev.), 7,04 (3H, s),
5,46 (1H, s), 3,80 (6H, s), 3,07 (3H, s)

Esimerkki 9

6-(4-metoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (18,7 g) saatiin oleellisesti esimerkin 8 mukaisella tavalla etyyli 2-(4-metoksibentsoyyli)asetaatista (100 g) ja N-metyyliureasta (33,3 g).

Sp.: 239-240°C

IR (Nujol): 1730, 1705, 1625, 1600, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,20 (3H, s), 3,84 (3H, s),
5,91 (1H, s), 7,04 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$),
7,75 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 11,18 (1H, lev., s)

Esimerkki 10

Etyyliveratroyyliasetaatin (10 g) ja N,N'-dietyyliurean (5,06 g) seokseen lisättiin väkevää suolahappoa (1 pisara) ja etanolia (1 ml). Seosta kuumennettiin 3,5 tuntia 120°C:ssa alipaineessa. Jäännökseen lisättiin lisää väkevää suolahappoa (2 pisaraa) ja seosta kuumennettiin 4 tuntia 120°C:ssa alipaineessa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyylieetterin ja etyyliasetaatin kanssa, jolloin saatiin 1,3-dietyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (3,20 g).

Sp.: 104-107°C

IR (Nujol): 1690, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6,8-7,0 (3H, m), 5,63 (1H, s),
 4,06 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 3,90 (3H, s),
 3,78 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,15
 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 11

1,3-dimetyyli-6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-
 pyrimidiinidioni (2,1 g) saatiin oleellisesti esimerkin
 10 mukaisella tavalla etyyli 2-(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)-
 asetaatista (2,82 g) ja N,N'-dimetyyliureasta (0,97 g).

Sp.: 176-177°C

IR (Nujol): 1705, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,17 (3H, s), 3,23 (3H, s),
 3,73 (3H, s), 3,81 (6H, s), 5,67 (1H, s),
 6,80 (2H, s)

Esimerkki 12

Etyylinikotinoyyliasetaatin (2,30 g) ja N,N'-dimetyyliurean
 (1,05 g) seokseen lisättiin väkevää suolahappoa (muutama
 pisara) ja etanolia (1 ml) ja seosta kuumennettiin 4 tuntia
 110-115°C:ssa alipaineessa (30 mmHg). Ympäristön lämpötilaan
 jäädyttämisen jälkeen liuos säädettiin pH-arvoon 7,0 nat-
 riumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla.
 Uute pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla
 ja haihdutettiin, jolloin aatiin 6-(3-pyridyyli)-1,3-dime-
 tyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (0,91 g).

Sp.: 120-122°C

IR (Nujol): 1705, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 8,68 (2H, m), 7,95 (1H, m),
 7,53 (1H, dd, $J=4,5\text{Hz}$), 5,70 (1H, s),
 3,23 (3H, s), 3,10 (3H, s)

Esimerkki 13

Etyyliveratroyyliasetaatin (8,0 g) liuokseen tetraliinissa (24 ml) lisättiin N-metyyliureaa (3,52 g) ja seosta kuumennettiin yksi tunti 170°C:ssa. 95°C:een jäähdyttämisen jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (33 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H9-pyrimidiinidionia (3,35 g).

IR (Nujol): 1710, 1640, 1610 cm^{-1}

Esimerkki 14

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (8,0 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml) lisättiin natriumhydridiä (50% öljyssä, 3,40 g) ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia 60°C:ssa samalla sekoittaen. Tähän seokseen, joka oli jäähdytetty ympäristön lämpötilaan, lisättiin metyylijodidia (40 ml) ja saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 90 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös laimennettiin vedellä (300 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin kloroformin ja metanolin seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (1,94 g).

Sp.: 118-120°C

IR (Nujol): 1700, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7,24 (1H, s), 7,20 (2H, s),
5,72 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,88 (3H, s),
3,28 (3H, s), 3,20 (3H, s)

Esimerkki 15

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,0 g)

suspensioon veden (5 ml) ja metanolin (5 ml) seoksessa lisättiin kaliumhydroksidia (0,57 g) ja melkein liuenneeseen seokseen metyylijodidia (5 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin peräkkäin vedellä, etanolilla ja di-isopropyyli-eetterillä, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (0,13 g).
 Sp.: 262-263°C

Esimerkki 16

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (3,0 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml) lisättiin natriumhydridiä (60% öljyssä, 0,5 g). Seosta kuumennettiin 20 minuuttia 60°C:ssa saamalla sekoittaen ja jäähdytettiin 0°C:een. Seokseen lisättiin sekoittaen n-propyylijodidia (15 ml) ja sekoittamista jatkettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Vesilisäyksen jälkeen reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyyli-eetterin kanssa ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin sivutuotteena 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2-propoksi-4(3H)-pyrimidinonia (1,15 g).

Suodos haihdutettiin kiteiksi, jotka otettiin talteen suodattamalla. Näin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-propyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionia (0,94 g).

- a) 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2-propoksi-4(3H)-pyrimidinoni
 Sp.: 131-133°C
 IR (Nujol): 1670, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl_3 , δ): 7,57 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$),
 7,50 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 6,50 (1H, s), 4,48 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,92 (6H, s),
 3,43 (3H, s), 1,91 (2H, tq, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$),
 1,06 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

b) 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-propyyli-2,4(1H,3H)-
 pyrimidiinidioni

Sp.: 103-105°C

IR (Nujol): 1705, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,75-7,0 (3H, m), 5,64 (1H, s),
 3,93 (6H, s), 3,5-3,9 (2H, m), 3,37 (3H, s),
 1,20-1,90 (2H, m), 0,74 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 17

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin
 (1,0 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin
 natriumhydridiä (60% öljyssä, 0,17 g). Seosta kuumennettiin
 sekoittaen 20 minuuttia 60°C:ssa ja jäähdytettiin ympäristön
 lämpötilaan. Seokseen lisättiin sekoittaen etyylijodidia
 (5 ml) ja sekoittamista jatkettiin ympäristön lämpötilassa
 3,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin
 etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivatettiin
 magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös
 hierrettiin etyyliasetaatin ja di-isopropyylieetterin seoksen
 kanssa ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin
 saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-etoksi-3-metyyli-4(3H)-
 pyrimidinonia (0,18 g) sivutuotteena.

Sp.: 137-139°C

IR (Nujol): 1675, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,58 (1H, s),
 7,03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,62 (1H, s), 4,55 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 3,82 (6H, s), 3,27 (3H, s), 1,41 (3H,
 t, $J=7\text{Hz}$)

Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jäähdytettiin -10°C:een

ja hierrettiin etyyliasetaatin ja di-isopropyylieetterin kanssa. Näin saatu 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (0,8 g); sp. 110-120°C, kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja di-isopropyylieetterin seoksesta, jolloin haluttu yhdiste saatiin kiteinä, sp. 111-114°C.

IR (Nujol): 1695, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 7,06 (3H, s), 5,56 (1H, s),
3,82 (6H, s), 3,69 (2H, q, $J=6,5\text{Hz}$), 3,21 (3H, s),
1,05 (3H, t, $J=6,5\text{Hz}$)

Esimerkki 18

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-(2,3-epoksipropyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (4,02 g) saatiin oleellisesti esimerkin 17 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (6,9 g), natriumhydridistä (60% öljyssä, 1,16 g) ja epikloorihydriinistä (30 ml).

Sp.: 98-103°C /uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatin ja di-isopropyylieetterin seoksesta (1:1 tilavuus/tilavuus)/

IR (Nujol): 1700, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,93 (3H, s), 5,68 (1H, s),
3,93 (6H,), 3,7-4,1 (2H, m), 3,4 (3H, s),
3,1-3,6 (1H, m), 2,77 (1H, t, $J=4,5\text{Hz}$), 2,40
(1H, dd, $J=4,5\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$)

Esimerkki 19

1-allyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (2,66 g) saatiin oleellisesti esimerkin 17 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionistas (3,0 g), natriumhydridistä (50% öljyssä, 0,6 g) ja allyylibromidista (4,9 ml).

Sp.: 88-92°C

IR (Nujol): 1700, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3,24 (3H, s), 3,77 (3H, s),
3,81 (3H, s), 4,27 (2H, m), 5,11 (2H, m),
5,50-6,14 (1H, m), 5,61 (1H, s), 7,02 (3H, s)

Esimerkki 20

1-bentyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (3,4 g) saatiin oleellisesti esimerkin 17 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (3,0 g), natriumhydridistä (50% öljyssä, 0,6 g) ja bentsyylibromidista (6,8 ml).

Sp.: 87-95°C

IR (Nujol): 1700, 1660, 1615, 1685 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3,27 (3H, s), 3,48 (3H, s),
3,76 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,74-7,70
(8H, m)

Esimerkki 21

1,3-dimetyyli-6-(4-metoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidioni (3,1 g) saatiin oleellisesti esimerkin 17 mukaisella tavalla 6-(4-metoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (5,0 g), natriumhydridistä (50% öljyssä, 1,1 g) ja metyylijodidista (6,7 ml).

Sp.: 76-79°C

IR (Nujol): 1690, 1655, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3,17 (3H, s), 3,26 (3H, s),
3,87 (3H, s), 5,62 (1H, s), 7,07 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$),
7,50 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$)

Esimerkki 22

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino-2(1H)-pyrimidinonin (0,63 g) suspensioon N,N-dimetyyliformamidissa (15 ml) lisättiin

kaliumhydroksidia (0,16 g) ja etyylijodidia (0,66 ml) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia ympäristön lämpötilassa. Seos kaadettiin veteen (100 ml) ja uutettiin kloroformilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin sili-kageelillä eluoimalla kloroformilla, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (0,39 g).

Sp.: 112-114⁰C

IR (Nujol): 1685, 1660, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,6-6,9 (5H, m), 5,07 (1H, s),
3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, q, J=7Hz),
3,57 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02 (6H, s), 1,12
(3H, t, J=7Hz)

Edellä saatu yhdiste kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden seoksesta (3:1), jolloin saatiin haluttu yhdiste kiteinä, sp. 116-118⁰C.

Esimerkki 23

Etyylijodidia (1,2 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidoniin (2,73 g) ja kalium tert-butoksidin (1,0 g) seokseen dimetyyliformamidissa (27 ml) ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin uudelleen kalium tert-butoksidia (1,1 g) ja etyylijodidia (0,57 ml). Seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia ja kaadettiin veteen. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja lisättiin 1N suolahappoon (15 ml). Seosta refluksoitiin 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja säädettiin sen jälkeen vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 8,5. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja lisättiin di-isopropyylieetteriin (50 ml). Saatu seos suodattettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden seoksesta (3:1), jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-

(2,4,6-tri-metyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (1,6 g),
sp. 116-118°C

IR (Nujol): 1685, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-6,9 (5H, m), 5,07 (1H, s), 3,85
(3H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
3,57 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02 (6H, s),
1,12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 24

Kalium tert-butoksidia (0,38 g) ja metyylijodidia (0,33 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonin (1,0 g) suspensioon N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin uudelleen kalium tert-butoksidia (0,38 g) ja metyylijodidia (0,17 ml) ja seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia ympäristön lämpötilassa. Seos kaadettiin veteen (100 ml) ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla. Sakka kiteytettiin uudelleen metanolin ja veden seoksesta (5:1), jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (0,83 g).

Sp. 96-98°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,8(4H, s), 6,7(1H, s), 5,13(1H, s),
3,87(3H, s) 3,85(3H, s), 3,57(3H, s),
3,14(3H, s), 2,20(3H, s), 2,00(6H, s)

Esimerkki 25

Metyylijodidia (0,1 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonin (300 mg) ja kalium tert-butoksidin (0,12 g) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml).

Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia ja

sen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen (150 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen metanolin ja veden seoksesta (5:1), jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (90 mg).

Sp.: 96-98°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,8(4H, s), 6,7(1H, s), 5,13(1H, s),
3,87(3H, s), 3,85(3H, s), 3,57(3H, s),
3,14(3H, s), 2,20(3H, s), 2,00(6H, s)

Esimerkki 26

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiini-dionin (3,0 g) liukseen N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml) lisättiin natriumhydridiä (60% öljysuspensio, 0,50 g).

Seosta kuumennettiin 20 minuuttia sekoittaen 60°C:ssa ja jäädytettiin ympäristön lämpötilaan. Seokseen lisättiin sekoittaen isopropylibromidia (15 ml) ja sekoittamista jatkettiin 5 tuntia ympäristön lämpötilassa ja 25 tuntia 50°C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyylieetterissä, jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-isopropoksi-3-metyyli-4(3H)-pyrimidinonia (2,73 g).

Sp.: 124-126°C

IR (Nujol): 1680, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7,5-7,8 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,4 (1H, sep. $J=6\text{Hz}$), 3,83 (6H, s),
3,27 (3H, s), 1,42 (6H, d, $J=6\text{Hz}$)

Esimerkki 27

Kaliumhydroksidia (5,5 g) ja etyylijodidia (6,0 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-

trimetyylifenyyli-imino)-2-(1H)pyrimidinonin (14,2 g) suspensioon N,N-dimetyyliformamidissa (142 ml) ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin uudelleen kalium tert-butoksidia (5,0 g) ja etyyli-jodidia (3,0 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa vielä 2 tuntia. Seos kaadettiin jääveteen (1500 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, kuivattiin ilmassa ja pylväskromatografoitiin silikageelillä käyttämällä eluointiaineena dikloorimetaanin ja metanolin seosta. Näin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-etoksi-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino-pyrimidiiniä (0,135 g).

Sp. 116-119°C

IR (Nujol): 1640, 1650, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 7,15-7,55 (2H, m), 6,7-7,0 (3H, m), 5,83 (1H, s), 4,56 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,85 (6H, s), 3,56 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,04 (6H, s), 1,13 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Muut jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden seoksesta (4:1), jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (8,9 g), sp. 116-118°C

IR (Nujol): 1685, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-6,9 (5H, m), 5,07 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,57 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02 (6H, s), 1,12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 28

Tert-butyylimiinia (2 ml) lisättiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-(2,3-epoksiopropyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (0,6 g) liuokseen etanolissa (20 ml). Seosta refluksoitettiin 2,5 tuntia ja haihdutettiin tyhjiössä. Saatu siirappi hierrettiin dietyylieetterin ja di-isopropyylieetterin seoksessa,

Tu

jolloin saatiin 1-(3-tert-butyylimino-2-hydroksi-1-propyyli)-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)pyrimidiinidionia (0,66 g).

Sp.: 123-125°C

IR (Nujol): 1700, 1655 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,93 (3H, lev. s), 5,68 (1H, s),
3,92 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,77 (2H, lev. s),
3,7-4,0 (1H, m), 3,37 (3H, s), 2,1-2,8 (2H, m),
2,0 (2H, lev. s), 1,00 (9H, s)

Esimerkki 29

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,57 g) ja fosforipentasulfidin (3,3 g) seosta pyridiinissä (33 ml) refluksottiin sekoittaen 15 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös pestiin 1N suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyylietterissä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonia (1,58 g).

Sp.: 146-148°C

IR (Nujol): 1685, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,95 (2H, s), 6,86 (1H, s),
6,60 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,90 (3H, s),
3,84 (3H, s), 3,30 (3H, s)

Esimerkki 30

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-fenyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (3,0 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-fenyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (4,0 g) ja fosforipentasulfidista (4,7 g).

Sp.: 101-103°C

IR (Nujol): 1680, 1615 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7,53 (5H, s), 6,44 (1H, s),
3,68 (3H, s), 3,15 (3H, s)

Esimerkki 31

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(3-pyridyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (0,69 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-(3-pyridyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (0,78 g) ja fosforipentasulfidista (0,92 g).

Sp.: 136-139°C

IR (Nujol): 1680, 1650, 1615 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 8,87 (2H, m), 8,03 (1H, m),
7,58 (1H, dd, $J=4,5\text{Hz}$), 6,54 (1H, s),
3,71 (3H, s), 3,18 (3H, s)

Esimerkki 32

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (3,51 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-2,4(1H,3H)pyrimidiinidionista (4,80 g) ja fosforipentasulfidista (8,17 g).

Sp.: 117-119°C

IR (Nujol): 1690, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,3 (3H, m), 6,55 (1H,),
3,84 (6H, s), 3,12 (3H, s), 2,22 (3H, s)

Esimerkki 33

3,4-dihydro-6-(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (4,57 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 6-(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (5,20 g) ja fosforipentasulfidistas (10,0 g).

Sp.: 126-127°C

IR (Nujol): 1690, 1620, 1100 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7,85 (1H, d, $J=2$ Hz),
 7,80 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J=2$ Hz, 8Hz),
 6,50 (1H, s), 3,68 (3H, s), 3,14 (3H, s)

Esimerkki 34

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-4-tiokso-6-(2,3,4-trimetoksi-fenyyli)-2(1H)-pyrimidinoni (4,13 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (5,0 g) ja fosforipentasulfidista (7,25 g).

Sp.: 135-137 $^{\circ}$ C

IR (Nujol): 1710, 1690, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl $_3$, δ): 6,87 (1H, d, $J=9$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=9$ Hz), 6,57 (1H, s), 3,88 (6H, s),
 3,84 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,18 (3H, s)

Esimerkki 35

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (2,4 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-(4-metoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (3,0 g) ja fosforipentasulfidista (8.1 g).

Sp.: 119-121 $^{\circ}$ C

IR (Nujol): 1690, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,20 (3H, s), 3,69 (3H, s),
 3,84 (3H, s), 6,44 (1H, s), 7,08 (2H, d, $J=9,0$ Hz),
 7,49 (2H, d, $J=9,0$ Hz)

Esimerkki 36

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidioni (1,95 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (2,0 g) ja fosforipenta-

sulfidista (3,39 g).

Sp.: 243-248°C (amorfinen)

/Sp. 247-249°C: Kiteitä (kiteytetty uudelleen etanolista)/

IR (Nujol): 1685, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 8,6-9,0 (1H, lev.s), 7,3-7,6
(2H, m), 7,06 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,88 (1H, s),
3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,63 (3H, s)

Esimerkki 37

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-propyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (1,86 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-propyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (2,23 g) ja fosforipentasulfidista (3,26 g).

Sp.: 115-120°C

IR (Nujol): 1680, 1620 cm^{-2}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,8-7,0 (3H, m), 6,57 (1H, s),
3,93 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s),
3,6-4,0 (2H, m), 1,4-1,9 (2H, m), 1,76 (3h, t,
 $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 38

1-allyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (2,0 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1-allyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (2,5 g) ja fosforipentasulfidista (5,5 g).

Sp.: 103-107°C

IR (Nujol): 1680, 1615, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s),
3,80 (3H, s), 4,29 (2H, m), 5,14 (2H, m),
5,52-6,26 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,03 (3H, s)

Esimerkki 39

1-bentsyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (2,9 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 1-bentsyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (3,2 g) ja fosforipentasulfidista (6,1 g).

Sp.: 134-139°C

IR (Nujol): 1700, 1605, 1575 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3,48 (3H, s), 3,70 (3H, s),
3,76 (3H, s), 4,94 (2H, s), 6,49 (1H, s),
6,79-7,46 (8H, m)

Esimerkki 40

3,4-dihydro-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (2,45 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 5-(3,4-dimetoksi)-1,3-dimetyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (3,0 g) ja fosforipentasulfidista (2,78 g).

Sp.: 164-165°C

IR (Nujol): 1700, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3,38 (3H, s), 3,68 (3H, s),
3,72 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,90-7,10 (3H, m),
7,78 (1H, s)

Esimerkki 41

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (2,42 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 5-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (3,5 g) ja fosforipentasulfidista (3,0 g).

Sp.: 192-195°C

IR (Nujol): 1690, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 10,65 (1H, lev. s), 6,8-7,1 (3H, m), 6,42 (1H, s), 3,90 (6H, s), 3,27 (3H, s)

Esimerkki 42

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (0,63 g) saatiin oleellisesti esimerkin 29 mukaisella tavalla 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (1,09 g) ja fosforipentasulfidista (1,00 g).
Sp.: 285-288°C

IR (Nujol): 1720, 1610, 1140 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 12,12 (1H, lev), 11,40 (1H, lev), 7,1 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=7Hz), 6,49 (1H, s), 3,77 (3H, s), 3,74 (3H, s)

Esimerkki 43

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiindionin (0,80 g) ja fosforipentasulifidin (1,8 g) seosta pyridiinissä (18 ml) refluksoitiin sekoittaen 15 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös pestiin 1N suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyylieetterissä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonia (0,60 g).

Sp.: 147-150°C

IR (Nujol): 1685, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,8-7,0 (3H, m), 6,57 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,85 (2H, q, J=7Hz), 1,18 (3H, t, J=7Hz)

Esimerkki 44

1,3-dietyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-tiokso-

2(1H)-pyrimidinoni (1,74 g) saatiin oleellisesti esimerkin 43 mukaisella tavalla 1,3-dietyyli-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (2,0 g) ja fosforipentasulfidista (4,0 g).

Sp.: 161-164°C

IR (Nujol): 1680, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,8-7,0 (3H, m), 6,52 (1H, s),
4,60 (2H, q, J=7Hz), 3,79 (2H, q, J=7Hz),
3,93 (3H, s), 3,89 (3H, s), 1,36 (3H, t, j=7Hz),
1,18 (3H, t, J=7Hz)

Esimerkki 45

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni (0,65 g) saatiin oleellisesti esimerkin 43 mukaisella tavalla 1,3-dimetyyli-6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionista (0,72 g) ja fosforipentasulfidista (0,60 g).

Sp.: 165-166°C

IR (Nujol): 1685, 1120 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3,20 (3H, s), 3,68 (3H, s),
3,73 (3H, s), 3,82 (6H, s), 6,51 (1H, s),
6,84 (2H, s)

Esimerkki 46

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-isopropoksi-3-metyyli-4(3H)-pyrimidinonin (2,5 g) ja fosforipentasulfidin (3,5 g) seosta pyridiinissä (50 ml) refluksoitiin sekoittaen 13 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös pestiin 1N suolahapolla ja uutettiin kloroformilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin etanolissa ja saatu sakka hierrettiin jälleen kloroformissa ja otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonia (0,27 g).

Suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin di-isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-isopropoksi-3-metyyli-4-tiokso-pyrimidiiniä (0,88 g).

a) 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-isopropoksi-3-metyyli-4-tioksopyrimidiini.

Sp.: 128-131°C

IR (Nujol): 1600, 1580 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 7,64 (1H, dd, J=2Hz, J=9Hz),
7,57 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=2Hz), 6,91 (1H, d,
J=9Hz), 5,48 (1H, sep. J=6Hz), 3,90 (6H, s),
3,86 (3H, s), 1,46 (6H, d, J=6Hz)

b) 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni

Sp.: 245-248°C

IR (Nujol): 1685, 1610 cm⁻¹

Esimerkki 47

Fosforipentasulfidia (1,27 g) lisättiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-2,4(1H,3H)-pyrimidiinidionin (1,5 g) suspensioon dioksaanissa (15 ml) ja seosta refluksoitiin 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin etanolia (15 ml) ja seosta refluksoitiin jälleen 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin peräkkäin etanolilla ja di-isopropyylieetterillä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonia (0,85 g).

Sp.: 247-249°C

IR (Nujol): 1685, 1610 cm⁻¹

Esimerkki 48

Metyylijodidia (30 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonin (1,51 g) liuoseen tetrahydrofuraanissa (150 ml) ja seosta refluksoitiin

90 minuuttia. Sakka lisättiin 2,4,6-trimetyylianiiliiniin (6 g) ja seosta kuumennettiin 3 tuntia 110-120°C:ssa. Reaktioseos pestiin heksaanin ja di-isopropyylieetterin seoksella ylimääräisen 2,4,6-trimetyylianiiliinin poistamiseksi. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin sen jälkeen kloroformiin. Liuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa puhdistamattomaksi tuotteeksi. Tämä puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikageelissä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (1,44 g); sp. 68-70°C. Näin saatu yhdiste kiteytettiin uudelleen metanolin ja veden seoksesta (5:1), jolloin saatiin haluttu yhdiste kieinä. Sp. 96-98°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,8 (4H, s), 6,7 (2H, s),
5,13 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,85 (3H, s),
3,57 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,20 (3H, s),
2,00 (6H, s)

Esimerkki 49

4-(4-kloori-2-metyylifenyyli-imino)-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2(1H)-pyrimidinoni (0,17 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (0,2 g), metyylijodidista (4 ml) ja 4-kloori-2-metyylianiiliinista (0,4 g).

Sp.: 61-66°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 7,3-6,6 (6H, m), 5,13 (1H, s),
3,75 (6H, s), 3,22 (3H, s), 3,09 (3H, s),
2,05 (3H, s)

Esimerkki 50

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(3-pyridyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (1,1 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 3-aminopyridiistä (4,0 g).

Saatu yhdiste liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuokseen lisättiin suolahapon ja etyyliasetaatin seosta. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin di-isoporpyylieetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(3-pyridyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni-di-hydrokloridia (1,30 g).

Sp.: 145-148°C

IR (Nujol): 1710, 1610, 1580 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ): 9,2-8,6 (3H, m), 8,30 (1H: dd, J=5,5, 8Hz), 7,15 (3H, s), 6,23 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,90 (6H, s), 3,53 (3H, s)

Esimerkki 51

4-(t-butyli-imino)-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2,3-dimetyyli-2(1H)-pyrimidinoni (0,57 g) saatiin oleellisesti samalla tavoin kuin esimerkissä 48 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja t-butyliamiinista (10 ml).

Sp.: 153-155°C

IR (Nujol): 1680, 1650, 1605, 1595 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7,04 (3H, s), 5,66 (1H, s), 3,85 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,04 (3H, s), 1,25 (9H, s)

Esimerkki 52

4-sykloheksyyli-imino-3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(3,4-

dimetoksifenyyli)-2(1H)-pyrimidinoni (0,98 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja sykloheksyyliamiinista (4,0 g).

Sp.: 116-118^oC

IR (Nujol): 1680, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7,02 (3H, s), 5,83 (1H, s),
3,80 (6H, s), 3,2 (3H, s), 3,1-3,2 (1H, lev.),
3,03 (3H, s), 1,0-2,0 (10H, m)

Esimerkki 53

3,4-dihydro-4-(3,4-dimetoksibentsyyli-imino)-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2(1H)-pyrimidinoni (1,08 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 3,4-dimetoksibentsyyliamiinista (3,0 g).

Sp.: 141-144^oC

IR (Nujol): 1660, 1640, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,7-7,1 (6H, m), 5,7 (1H, s),
4,25 (2H, s), 3,9 (3H, s), 3,87 (3H, s),
3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,47 (3H, s),
3,15 (3H, s)

Esimerkki 54

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-fenyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,81 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-fenyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (22,7 ml) ja 2,4,6-trimetyylaniliinista (3,6 g).

Sp.: 136-139^oC

IR (Nujol): 1680, 1650 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7,40 (5H, m), 6,10 (2H, s),
4,76 (1H, s), 3,46 (3H, s), 3,04 (3H, s),
2,13 (3H, s), 1,93 (6H, s)

Esimerkki 55

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-fenyyli-imino-2(1H)-pyrimidinoni (0,64 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja aniliinista (3,0 g).

Sp.: 60-64°C

IR (Nujol): 1670, 1655, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,5 (8H, m), 5,50 (1H, s),
3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,53 (3H, s),
3,16 (3H, s)

Esimerkki 56

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(3,4,5-trimetoksifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,63 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 3,4,5-trimetoksianiliinista (3,0 g).

Sp.: 185-188°C

IR (Nujol): 1680, 1675, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,7-6,95 (3H, m), 6,10 (2H, s),
5,60 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s),
3,80 (9H, s), 3,52 (3H, s), 3,18 (3H, s)

Esimerkki 57

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetoksifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (1,19 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-

6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 2,4,6-trimetoksianiliinista (3,20 g).

Sp.: 173-177°C

IR (Nujol): 1680, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,0 (3H, m), 6,18 (2H, s),
5,26 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,85 (3H, s),
3,77 (9H, s), 3,62 (3H, s), 3,15 (3H, s)

Esimerkki 58

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,6-dimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,75 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 2,6-dimetyyllianiliinista (2,0 g).

Sp.: 100-104°C

IR (Nujol): 1690, 1675, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,2 (6H, m), 5,15 (1H, s),
3,91 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,65 (3H, s),
3,20 (3H, s), 2,10 (6H, s)

Esimerkki 59

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(4-hydroksifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (3,05 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (3,0 g), metyylijodidista (60 ml) ja 4-hydroksianiliinista (4,5 g).

Sp.: 104-108°C

IR (Nujol): 1660, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,82 (3H, s), 6,70 (4H, s),
3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,50 (3H, s),
3,16 (3H, s)

Esimerkki 60

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,06 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 2-amino-5-metyyli-1,3,4-tiadiatsolistista (3,0 g).

Sp.: 206-209°C

IR (Nujol): 1680, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 7,05 (3H, lev.s), 6,50 (1H, s),
3,80 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,43 (3H, s),
3,25 (3H, s), 2,50 (3H, s)

Esimerkki 61

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,75 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-4-tiokso-6-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (35 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (2,5 g).

Sp.: 48-53°C

IR (Nujol): 1690, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,81 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
6,60 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,12 (1H, s), 3,85 (6H, s),
3,80 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,08 (3H, s),
2,22 (3H, s), 2,04 (6H, s)

Esimerkki 62

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (2,6 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (2,1 g), metyylijodidista (40 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista

(9 ml).

Sp.: 50-54°C

IR (Nujol): 1690, 1650, 1610, 1590 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2,00 (6H, s), 2,16 (3H, s),
3,08 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,78 (3H, s),
4,88 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,00 (2H, d, J=9Hz),
7,27 (2H, d, J=9Hz)

Esimerkki 63

TVA
3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyyli-~~imino~~^{enyyli})-2(1H)-pyrimidinoni (1,67 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,5 g), metyylijodidista (25 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (4,0 g).

Sp.: 57-60°C

IR (Nujol): 1690, 1650, 1610, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 7,1-6,6 (5H, m), 5,08 (1H, s),
3,80 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,01 (3H, s),
2,22 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,03 (3H, s),
2,01 (3H, s)

Esimerkki 64

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksisfenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (1,71 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksisfenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,80 g), metyylijodidista (36 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (5,0 g).

Sp.: 300°C

IR (Nujol): 1685, 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ): 6,7-7,2 (5H, m), 5,36
(1H, s), 3,86 (6H, s), 3,50 (3H, s), 2,26
(3H, s), 2,03 (6H, s)

Esimerkki 65

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-n-propyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,5 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-1-n-propyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (20 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiilista (3,0 g).

Sp.: 44-48°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,65-6,9 (5H, m), 5,07 (1H, s),
3,67 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,57 (3H, s),
3,57 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,20 (3H, s), 2,01 (6H, s),
1,3-1,9 (2H, m), 0,71 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 66

1-allyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (1,48 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 1-allyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,8 g), metyylijodidista (30,6 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (6,4 ml).

Sp.: 63-67°C

IR (Nujol): 1685, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2,01 (6H, s), 2,19 (3H, s),
3,53 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s),
4,23 (2H, m), 4,81-5,02 (2H, m), 4,91 (1H, s),
5,60-6,08 (1H, m), 6,75-7,04 (5H, m)

Esimerkki 67

1-bentyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,9 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 1-bentsyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-

metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (2,8 g), metyylijodidista (41,2 ml) ja 2,4,6-trimetyyli-aniliinista (8,5 ml).

Sp.: 144-146°C

IR (Nujol): 1695, 1640, 1600, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2,02 (6H, s), 2,16 (3H, s),
3,44 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,73 (3H, s),
4,85 (2H, s), 4,95 (1H, s), 6,61-7,40 (10H, m)

Esimerkki 68

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,74 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (0,74 g), metyylijodidista (18 ml) ja 2,4,6-trimetyyli-aniliinista (3,9 g).

Sp.: 91-93°C

IR (Nujol): 1680, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,92 (6H, s), 2,20 (3H, s),
3,23 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6,82 (2H, s), 7,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 69

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,82 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (3,5 ml) ja 2,4,6-trimetyyli-aniliinista (1,51 ml).

Sp.: 233-236°C

IR (Nujol): 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 + CD_3OD , δ): 6,55-6,9 (5H, m), 5,08 (1H, s),
3,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,23
(3H, s), 2,23 (3H, s), 2,17 (6H,
s)

Esimerkki 70

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,54 g) saatiin oleellisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-isopropoksi-3-metyyli-4-tioksopyrimidiinistä (0,8 g), metyylijodidista (10 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (2,0 g).

Sp.: 300°C

IR (Nujol): 1685, 1645, 1600 cm⁻¹

Esimerkki 71

Metyylijodidia (20 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonin (1,0 g) liuokseen tolueenissa (100 ml) ja seosta refluksoitiin 3 tuntia. Lisättiin uudelleen metyylijodidia (20 ml) ja seosta refluksoitiin vielä 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos haihdutettiin alipaineessa. Saatuun öljyyn lisättiin 2,4,6-trimetyyllianiliinia (3,0 g) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia 120°C:ssa. Saatu öljy liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin peräkkäin natriumbikarbonaatin ja veden vesiliuoksella. Magnesiumsulfaatin kuivaamisen jälkeen liuos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä eluoimalla kloroformilla, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (0,56 g).

Sp.: 194-198°C

IR (Nujol): 1700, 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 7,42 (1H, d, J=8Hz), 7,28 (1H, d, J=2Hz), 7,02 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 6,80 (2H, lev.s), 5,10 (1H, s), 3,57 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02 (6H, s)

Esimerkki 72

Metyylijodidia (10 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dime-

toksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonin (0,59 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja seosta refluksoitiin 90 minuuttia. Sakka lisättiin 2,4,6-trimetyyllianiliiniin (2 g) ja seosta kuumennettiin 3 tuntia 110-120°C:ssa. Reaktioseoksesta poistettiin ylimääräinen 2,4,6-trimetyyllianiliini pesemällä heksaanin ja di-isopropyylieetterin seoksella. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin sen jälkeen kloroformiin. Liuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Saatu raakatuote puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikageelillä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (0,29 g); sp. 57-61°C. Näin saatu yhdiste kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden seoksesta (3:1), jolloin haluttu yhdiste saatiin kiteinä. Sp. 116-118°C

IR (Nujol): 1685, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-6,9 (5H, m), 5,07 (1H, s),
3,85 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
3,57 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,02 (6H, s),
1,12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

Esimerkki 73

1,3-dietyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,69 g) saatiin oleellisesti esimerkin 72 mukaisella tavalla 1,3-dietyyli-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (1,0 g), metyylijodidista (40 ml) ja 2,4,6-trimetyyllianiliinista (3,0 g) paitsi, että tetrahydrofuraanin asemesta käytettiin liuottimena tolueenia.

Sp.: 122-124°C

IR (Nujol): 1680, 1650, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,85-6,9 (5H, m), 5,06 (1H, s),
4,32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,87 (6H, s),
3,68 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,21 (3H, s),
2,03 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),

1,12 (3H, t, J=7Hz)

³
Esimerkki 74

3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,39 g) saatiin oleellisesti esimerkin ⁷¹~~72~~ mukaisella tavalla 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-4-tiokso-6-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-2(1H)-pyrimidinonista (0,59 g), metyylijodidista (2,2 ml) ja 2,4,6-trimetyylianiiliinista (2,1 g).

Sp. 128-131°C

IR (Nujol): 1675, 1640 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,97 (6H, s), 2,16 (3H, s),
3,07 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,66 (3H, s),
3,73 (6H, s), 4,88 (1H, s), 6,67 (2H, s),
6,80 (2H, s)

⁴
Esimerkki 75

Suolahapon ja etyyliasetaatin seosta lisätiin 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(3-pyridyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonin (1,2 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (12 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (25 ml). Liuokseen lisättiin metyylijodidia (10 ml) ja sekoitettiin 40 minuuttia 60°C:ssa. Saatu liuos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös lisättiin 2,4,6-trimetyylianiiliiniin (10 ml). Seosta kuumentettiin 2 tuntia 120°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(1-metyyli-3-pyridinio)-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni-jodidia (1,75 g).

IR (Nujol): 1680, 1645, 1630, 1080, 860 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,93-2,30 (9H,m), 3,05 (3H,s), 3,45
(3H,s), 4,33 (3H,s), 6,66 (1H,s), 6,78 (2H,s), 8,20
(1H,m), 8,67 (1H,m), 9,10 (2H,m)

⁵
Esimerkki 76

Mettyyliodidia (12 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-mettyyli-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonin (2,7 g) seokseen tetrahydrofuraanissa (24 ml) ja seosta refluksoitettiin 3 tuntia. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja lisättiin 2,4,6-trimettylianiliiniin (4,1 ml). Seosta sekoitettiin 5 tuntia 90°C:ssa ja lisättiin heksaania (10 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin peräkkäin heksaani-
nilla, vesipitoisella natriumhydroksidilla, etanolilla ja di-isopropyylieetterillä, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-mettyyli-4-(2,4,6-trimettyli-
fenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonia (2,75 g).
IR (Nujol): 1685, 1645, 1600 cm⁻¹

⁶
Esimerkki 77

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimettyli-
fenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni (0,62 g) saatiin oleel-
lisesti esimerkin 48 mukaisella tavalla 3,4-dihydro-6-(3,4-
dimetoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinonista (0,6 g),
mettyyliodidista (3 ml) ja 2,4,6-trimettylianiliinista
(3 ml).

Sp.: 258-261°C

IR (Nujol): 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 6,5-7,4 (5H, m), 5,32 (1H, s),
3,83 (3H, s), 3,77 (3H, s), 2,26 (3H, s),
2,14 (6H, s)

⁷
Esimerkki 78

Kaliumkarbonaattia (0,56 g) ja epikloorihydriiniä (0,32
ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-
dimettyyli-4-(4-hydroksifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonin
(1,5 g) liuokseen asetonissa (30 ml). Seosta refluksoitettiin
7 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin uudelleen epikloori-

hydriiniä (1,6 ml) ja seosta refluksoitiin vielä 38 tuntia. Saatu seos haihdutettiin ja kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla kloroformilla. Näin saatiin puhdistamatonta 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-/4-(2,3-epoksi-propoksi)fenyyli-imino/-2(1H)-pyrimidinonia, joka kiteytettiin uudelleen dietyylieetteristä.

Sp.: 155-157°C

IR (Nujol): 1680, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,0 (7H, m), 5,51 (1H, s),
3,9-4,3 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s),
3,50 (3H, s), 3,2-3,4 (1H, s), 3,16 (3H, s),
2,6-3,0 (2H, m)

Esimerkki 79

Isopropyyliamiinia (2,0 ml) lisättiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-/4-(2,3-epoksi-propoksi)fenyyli-imino/-2(1H)-pyrimidinonin (1,0 g) liuokseen etanolissa (30 ml). Seosta refluksoitiin 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen saatu seos haihdutettiin ja hierrettiin di-isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-/4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksi-propoksi)fenyyli-imino/-2(1H)-pyrimidinonia (1,13 g).

Sp.: 120-132°C

IR (Nujol): 1685, 1645, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 6,6-7,1 (7H, m), 5,53 (1H, s),
3,9-4,1 (3H, m), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s),
3,53 (3H, s), 3,17 (3H, s), 2,6-3,0 (3H, m),
2,4 (2H, lev.s), 1,08 (6H, d, $J=6\text{Hz}$)

Esimerkki 80

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli-1-etyyli-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinonin (11,3 g) suspensioon vedessä (20 ml) lisättiin väkevää suolahappoa (3,1 ml) ja seos haihdutettiin alipaineessa. Jäännökseen

lisättiin etanolia (20 ml) ja haihdutettiin jälleen alipaineessa. Jäännös kiteytettiin di-isopropyylieetterin ja metanolin (1:1) seoksesta, jolloin saatiin 3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni-hydrokloridia (9,9 g).

Sp.: 132-134°C

IR (Nujol): 1720, 1700, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6,6-7,3 (5H, m), 5,13 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,60 (2H, q, J=7Hz), 2,24 (9H, s), 1,20 (3H, t, J=7Hz)

Esimerkki 81

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-(1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni-hydrokloridi saatiin oleellisesti esimerkin ⁷⁹80 mukaisella tavalla. Sp. 100-110°C

IR (Nujol): 1710, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6,8-7,3 (5H, m), 5,15 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,31 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,20 (6H, s)

Esimerkki 82

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 2 mukaisella tavalla.

- 1) 1,3-dimetyyli-6-(4-etoksi-3-metoksifenyyli)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidiinidioni.

Sp. 148-150^oC
 IR(Nujol) 1705, 1655 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) 6,8-7,1(3H, m), 5,74(1H, s)
 4,21(2H, q, J=7Hz), 3,92(3H, s),
 3,40(3H, s), 3,28(3H, s),
 1,50(3H, t, J=7Hz),

- 2) 6-(4,5-dimetoksi-2-fluorifenyyli)-1,3-dimetyyli-2,4-(1H,3H)-pyrimidiinidioni.

Sp. 154-155^oC
 IR(Nujol) 1710, 1670, 1620 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) 6,67(1H, d, J=9Hz),
 6,64(1H, d, J=7Hz),
 5,67(1H, s), 3,90(3H, s),
 3,85(3H, s), 3,37(3H, s),
 3,22(3H, d, J=2Hz)

Esimerkki 83

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 29 mukaisella tavalla.

- 1) 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-etoksi-3-metoksifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni.

Sp. 183-185^oC
 IR(Nujol) 1685 cm⁻¹
 NMR(CDCl₃, δ) 7,0-6,8(3H, m), 6,61(1H, s)
 4,16(2H, q, J=7Hz),
 3,87(3H, s), 3,76(3H, s),

3,29(3H, s),
1,49(3H, t, J=7Hz)

- 2) 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4,5-dimetoksi-2-fluorifenyyli)-4-tiokso-2(1H)-pyrimidinoni.

Sp. 163-165°C
IR(Nujol) 1690, 1625 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) 6,78(1H, d, J=9Hz),
6,77/1H, d, J=7Hz), 6,67(1H, s),
3,95(3H, s), 3,90(3H, s),
3,87(3H, s), 3,32(3H, d, J=2Hz)

3
Esimerkki 84

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 48 mukaisella tavalla.

- 1) 3,4-dihydro-1,3-dimetyyli-6-(4-etoksi-metoksifenyyli)-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni.

Sp. 65-75°C
IR(Nujol) 1695, 1650 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) 7,1-6,7(5H, m), 4,84(1H, s),
4,02(2H, q, J=7Hz), 3,73(3H, s),
3,44(3H, s), 3,06(3H, s),
2,14(3H, s), 1,92(6H, s),
1,30(3H, t, J=7Hz)

- 2) 3,4-dihydro-6-(4,5-dimetoksi-2-fluorifenyyli)-1,3-dimetyyli-4-(2,4,6-trimetyylifenyyli-imino)-2(1H)-pyrimidinoni.

Sp. 80-90°C
IR(Nujol) 1695, 1655 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) 6,77(2H, s), 6,60(1H, d, J=11Hz),
6,52(1H, d, J=7Hz), 5,14(1H, s),
3,83(3H, s), 3,78(3H, s),
3,56(3H, s), 3,11(3H, s),
2,18(3H, s), 2,02(6H, s),

Esimerkki 85

TVK

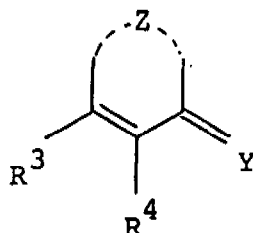
Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 27 mukaisella tavalla.

3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metoksi-3-metyyli-4-(2,4,6-trimetyyllifenyyli-imino)pyrimidiini

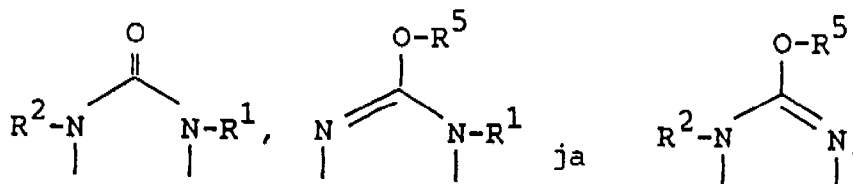
Sp.	139-140°C
IR(Nujol)	1640 cm ⁻¹
NMR(CDCl ₃ , δ)	7,42(1H, d, J=2Hz), 7,27(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 6,84(2H, s), 6,79(1H, d, J=9Hz), 5,84(1H, s), 4,10(3H, s), 3,87(3H, s), 3,86(3H, s), 3,56(3H, s), 2,26(3H, s), 2,03(6H, s)

Patenttivaatimus

Menetelmä farmakologisesti aktiivisen pyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Z on valittu ryhmästä



joissa R¹ ja R² ovat kukin vety, alkenyyli, fenyyl(alempi)-alkyyli tai alempi alkyyli valinnaisesti substituotuna epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyylaminolla ja R⁵ on alempi alkyyli,

R³ on vety, fenyyl valinnaisesti substituotuna alemmalla alkyylilla, alemmalla alkoksilla ja/tai halogeenilla, tai pyridyyl valinnaisesti substituotuna alemmalla alkyylilla, R⁴ on vety tai fenyyl valinnaisesti substituotuna alemmalla alkoksilla, ja

Y on =O, =S tai =N-R⁶,

jossa R⁶ on alempi alkyyli;

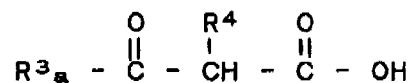
syklo(alempi)alkyyli; fenyyl(alempi)alkyyli valinnaisesti substituotuna alemmalla alkoksilla; N-pitoinen tyydyttymätön heterosyklinen ryhmä valinnaisesti substituotuna alemmalla alkyylilla; tai fenyyl valinnaisesti substituotuna hydroksilla, alemmalla alkyylilla, halogeenilla ja/tai alemmalla alkoksilla, jossa alempi alkoksisubstituentti voi olla substituoitu epoksilla, hydroksilla ja/tai alemmalla alkyylaminolla,

edellyttäen, että R^3 ei ole vety kun R^4 on vety, ja
 Y on $=S$ tai $=N-R^6$, kun R^1 ja R^2 ovat kukin vety tai alempi
 alkyyli ja

R^3 on fenyyli,

ja ~~sen~~ ^{niiden} farmaseuttisesti hyväksyttävien ^{en} suoloja, ^{en} valmistamiseksi, tunnettu
 siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa

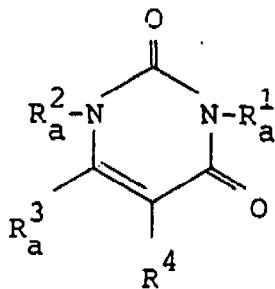
R^3_a on vety, fenyyli valinnaisesti substituoituna alemmalla
 alkyylillä, alemmalla alkoksilla ja/tai halogeenilla, tai pydi-
 fyli, ja

R^4 on edellä määritelty tai sen reaktiivinen johdos karboksi-
 ryhmässä tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka
 kaava on



jossa

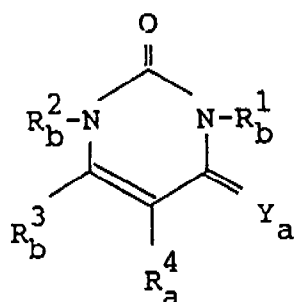
R^1_a ja R^2_a kukin on vety tai alempi alkyyli tai sen suolan
 kanssa yhdisteeksi, jonka kaava on



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, jolloin

R^1_a , R^2_a , R^3_a ja R^4 tarkoittavat ~~näissä kaaveissa kukin~~ samaa
 kuin edellä; tai

b) yhdiste, jonka kaava on



jossa toinen ryhmistä

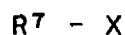
R^1_b ja R^2_b on vety, ja toinen on vety tai alempi alkyyli,

R^3_b on fenyyli valinnaisesti substituoituna alempi alkoksilla,

R^4_a on vety, ja

$Y_a = O$ tai $=NR^6_a$,

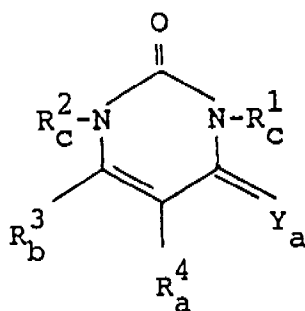
jossa R^6_a on fenyyli valinnaisesti substituoituna alempialkyyllillä, tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on



jossa

R^7 on alkenyyli, fenyyli(alempi)alkyyli tai alempialkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla, ja

X on poistuva ryhmä tai sen suolan kanssa yhdisteeksi, jonka kaava on

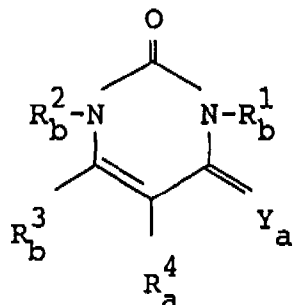


jossa toinen ryhmistä R^1_c ja R^2_c on alkenyyli, fenyyli(alempi)-alkyyli tai alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla, ja toinen on vety tai alempi alkyyli,

R^3_b , R^4_a ja Y_a kukin on edellä määritelty,

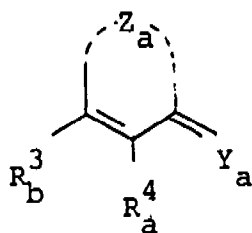
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai

c) alkyloidaan yhdiste, jonka kaava on

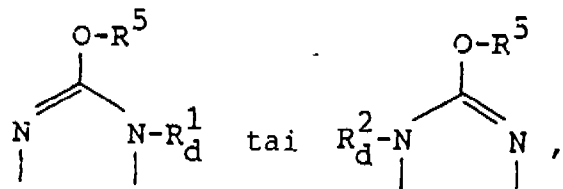


jossa

R^1_b , R^2_b , R^3_b , R^4_a ja Y_a on määritelty edellä tai sen suola yhdisteeksi, jonka kaava on

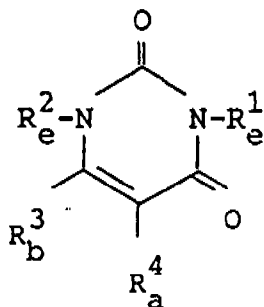


jossa Z_a on ryhmä, jonka kaava on

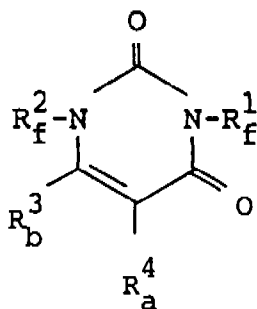


joissa

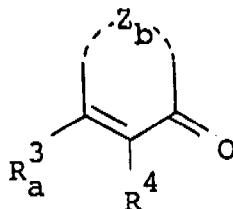
R^1_d ja R^2_d kukin on alempi alkyyli ja R^3_b ja R^4_a ja R^5 ja Y_a tarkoittavat kukin samaa kuin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai d) aminoidaan yhdiste, jonka kaava on



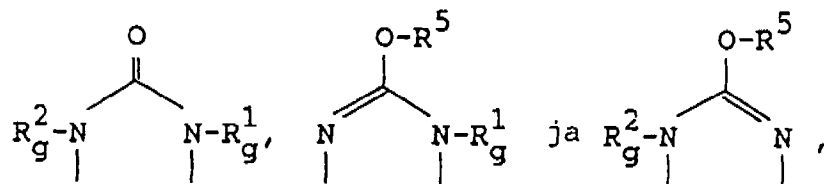
jossa toinen ryhmistä R^1_a ja R^2_a on alempi alkyyli, joka on substituoitu epoksilla, ja toinen on alempi alkyyli tai sen suola yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa toinen ryhmistä R^1_f ja R^2_f on alempi alkyyli, joka on substituoitu hydroksilla tai alemmalla alkyyliaminolla, ja toinen on alempi alkyyli, ja R^3_b ja R^4_a tarkoittavat kukin samaa kuin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai e) yhdiste, jonka kaava on



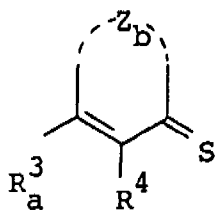
jossa Z_b on jokin seuraavista ryhmistä



jossa

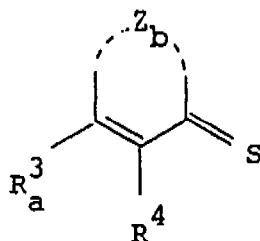
R^1_g ja R^2_g kukin on vety, alkenyyli, fenyyl(alempi)alkyyli tai alempi alkyyli, ja R^3_a , R^4 ja R^5 on edellä määritelty, tai sen suola saatetaan reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa

yhdisteeksi, jonka kaava on



jossa

R^3 , R^4 ja Z_b tarkoittavat kukin samaa kuin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai f) yhdiste, jonka kaava on



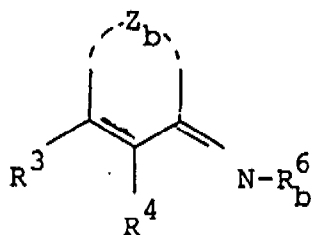
jossa

R^3 , R^4 ja Z_b tarkoittavat kukin samaa kuin edellä tai sen reaktiivinen johdos tioksoryhmässä tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on

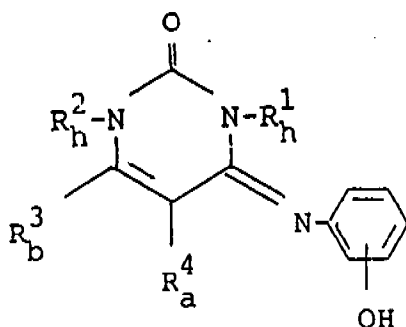


jossa

- 1) R^6_b on alempi alkyyli, syklo(alempi)alkyyli, fenyyl(alempi)-alkyyli valinnaisesti substituoitu alemmalla alkoksilla,
 - 2) N-sisältävää tyydyttymätön heterosyklinen ryhmä valinnaisesti substituoituna alempi alkyylillä, tai fenyyl valinnaisesti substituoituna hydroksilla, alempi alkyylillä, halogeenilla ja/tai alempi alkoksilla,
- tai sen suolan kanssa yhdisteeksi, jonka kaava on



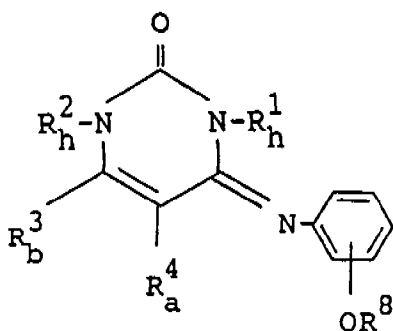
Z_B, R³, R⁴ ja R⁶_B tarkoittavat samaa kuin edellä tai sen farma-
seuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, *tai*
g) yhdiste, jonka kaava on



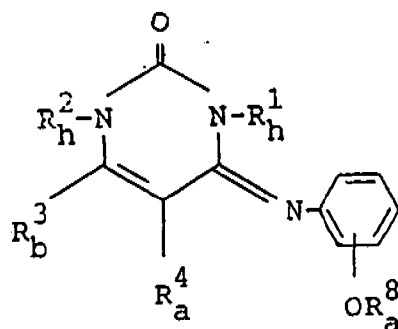
R^1_n ja R^2_n kukin on alempi alkyyli, ja R^3_n ja R^4_n kukin on edellä määriteltä, tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



R⁸ on alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna epoksilla, ja X on edellä määritelty, tai sen suola yhdisteeksi, jonka kaava on

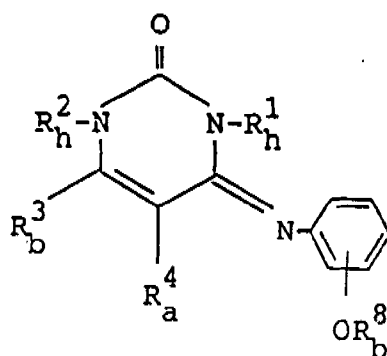


R¹_h, R²_h, R³_b, R⁴_a ja R⁸ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai h) aminoidaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^8_a on alempi alkyyli substituoituna epoksilla, ja R^1_h , R^2_h , R^3_b ja R^4_a tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola yhdisteeksi, jonka kaava on

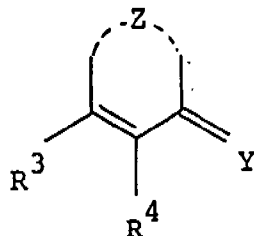


jossa

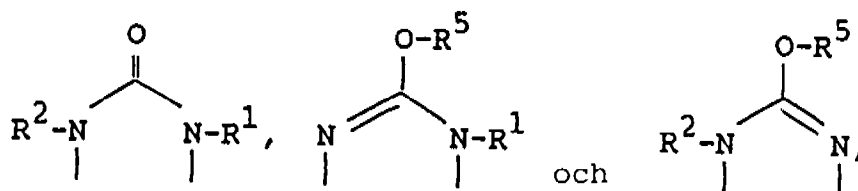
R^8_b on alempi alkyyli substituoituna hydroksilla ja alempi alkyyliaminolla, ja R^1_h , R^2_h , R^3_b ja R^4_a tarkoittavat samaa kuin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva pyrimidinderivat med formeln



där Z är vald ur gruppen



där R¹ och R² är båda väte, alkenyl, fenyl(lägre)-alkyl eller lägre alkyl eventuellt substituerad med epoxi, hydroxi och/eller lägre alkylamino och

R⁵ är lägre alkyl,

R³ är väte, fenyl eventuellt substituerad med lägre alkyl, lägre alkoxi och/eller halogen, eller

pyridyl eventuellt substituerad med lägre alkyl,

R⁴ är väte eller fenyl eventuellt substituerad med lägre alkoxi, och

Y är =O, =S eller =N-R⁶,

där R⁶ är lägre alkyl;

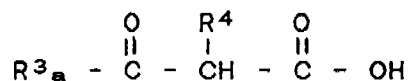
cyklo(lägre)alkyl; fenyl(lägre)alkyl eventuellt substituerad med lägre alkoxi; N-haltig omättad heterocyklisk grupp

eventuellt substituerad med lägre alkyl; eller fenyl eventuellt substituerad med hydroxi, lägre alkyl, halogen och/eller lägre alkoxi, där lägre alkoxisubstituenten kan vara substituerad med epoxi, hydroxi och/eller lägre alkylamino,

förutsatt, att R³ inte är väte då R⁴ är väte, och Y är =S eller =N-R⁶, då R¹ och R² är båda väte eller lägre alkyl och

R³ är fenyl,

TVK och ^{ras} dess farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att
a) en förening med formeln



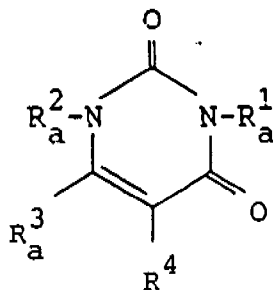
där

TVK R^3_a är väte, fenyl eventuellt substituerad med lägre alkyl,
lägre alkoxi och/eller halogen, eller pyridyl, och
 R^4 är ovan definierad eller dess reaktiva derivat i karboxi-
gruppen eller dess salt omsätts med en förening med formeln

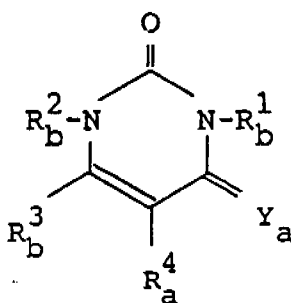


där

R^1_a och R^2_a båda är väte eller lägre alkyl eller dess salt till
en förening med formeln



- II eller till ^L dess farmaceutiskt godtagbara salt, varvid
II R^1_a , R^2_a , R^3_a och R^4 i ~~dess~~ ^{av} dessa former avser det samma som ovan;
eller
b) en förening med formeln



TVR

där den ena av

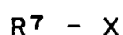
R^1_b och R^2_b är väte, och den andra är väte eller lägre alkyl,

R^3_b är fenyl eventuellt substituerad med lägre alkoxi,

R^4_a är väte, och

$Y_a = O$ eller $=NR^6_a$,

där R^6_a är fenyl eventuellt substituerad med lägre alkyl, eller dess salt omsätts med en förening med formeln

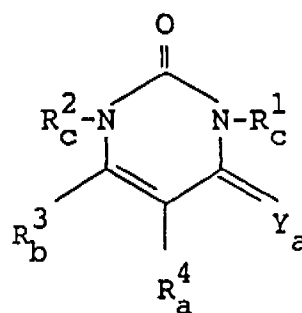


där

R^7 är alkenyl, fenyl(lägre)alkyl eller lägre alkyl eventuellt substituerad med epoxi, och

X är avgående grupp

eller dess salt till en förening med formeln

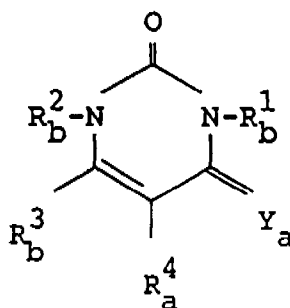


där den ena av grupperna R^1_c och R^2_c är alkenyl, fenyl(lägre)-alkyl eller lägre alkyl eventuellt substituerad med epoxi, och den andra är väte eller lägre alkyl,

R^3_b , R^4_a och Y_a var och en är ovan definierad,

|| eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller

c) en förening med formeln

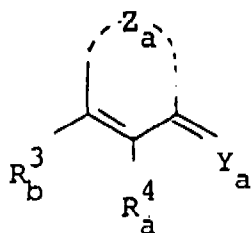


där

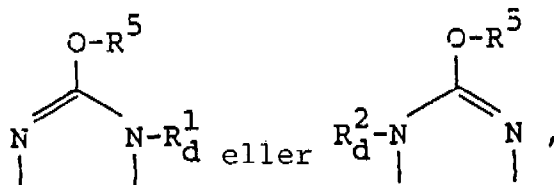
R^1_b , R^2_b , R^3_b , R^4_a och Y_a är definierade ovan

eller dess salt alkyleras till en förening med formeln

6
77



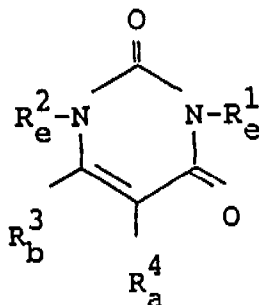
där Z_a är en grupp med formeln



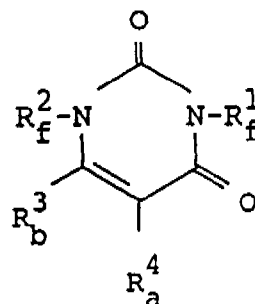
där

R_d^1 och R_d^2 båda är lägre alkyl och

R_b^3 och R_a^4 och R^5 och Y_a var och en avser det samma som ovan eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller
d) en förening med formeln



där den ena av grupperna R_e^1 och R_e^2 är lägre alkyl, som är substituerad med epoxi, och den andra är lägre alkyl eller dess salt aminerat till en förening med formeln

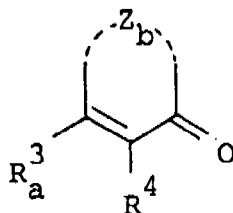


där den ena av grupperna R_f^1 och R_f^2 är lägre alkyl, som är substituerad med hydroxi eller lägre alkylamino, och den andra är lägre alkyl och

R_b^3 och R_a^4 båda avser det samma som ovan eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller

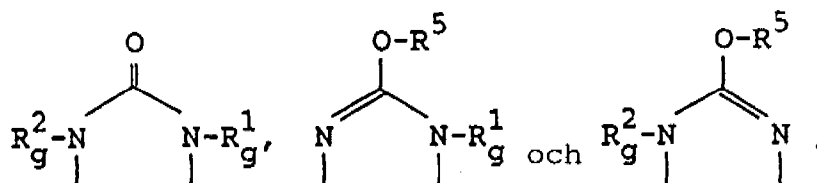
7
78

e) en förening med formeln



där Z_b är någon av följande grupper

TVK

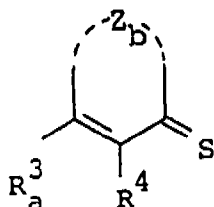


där

R¹_g och R²_g båda är väte, alkenyl, fenyl(lägre)alkyl eller lägre alkyl, och

R³_a, R⁴ och R⁵ är ovan definierad,

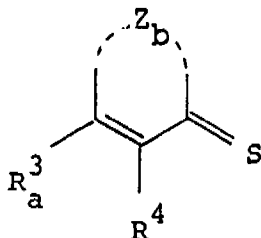
eller dess salt omsätts med fosforpentasulfid ~~en~~ till en förening med formeln



där

R³_a, R⁴ och Z_b var och en avser det samma som ovan eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller

f) en förening med formeln



där

R³_a, R⁴ och Z var och en avser det samma som ovan eller dess

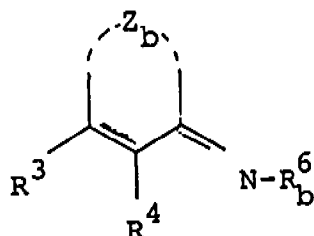
8
78

reaktiva derivat i tioxogruppen eller dess salt omsätts med en förening med formeln



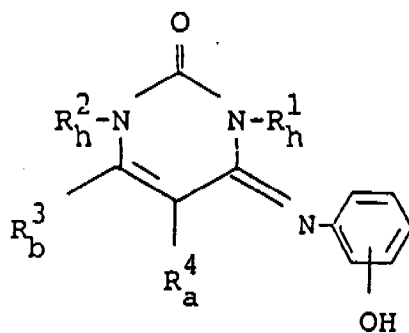
där

R^{6b} är lägre alkyl, cyklo(lägre)alkyl, fenyl(lägre)-alkyl eventuellt substituerad med lägre alkoxi, N-haltig omättad heterocyklisk grupp eventuellt substituerad med lägre alkyl, eller fenyl eventuellt substituerad med hydroxi, lägre alkyl, halogen och/eller lägre alkoxi, eller dess salt till en förening med formeln



där

TVK
11 Z_b , R^3 , R^4 och R^{6b} avser det samma som ovan eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt, *eller*
g) en förening med formeln

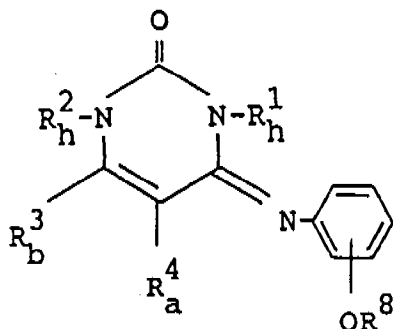


där

R^{1h} och R^{2h} båda är lägre alkyl, och R^{3b} och R^{4a} båda är ovan definierad, eller dess salt omsätts med en förening med formeln

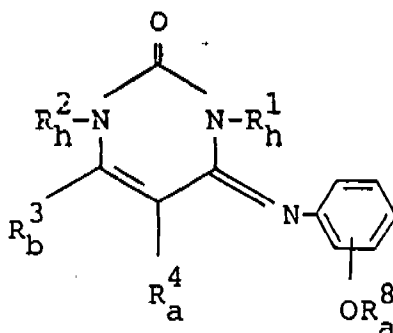


där R^8 är lägre alkyl eventuellt substituerad med epoxi, och X är ovan definierad, eller dess salt till en förening med formeln



där

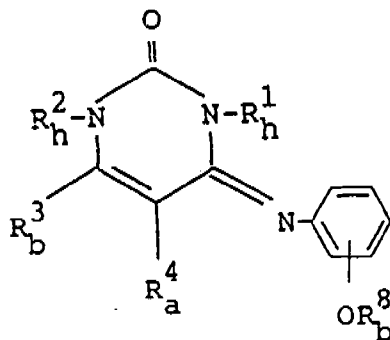
765' R^1_h , R^2_h , R^3_b , R^4_a och R^8 avser det samma som ovan, eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt eller h) en förening med formeln



där

R^8_a är lägre alkyl substituerad med epoxi, och

|| R^1_h , R^2_h , R^3_b och R^4_a avser det samma som ovan, eller dess salt amineras till en förening med formeln



där

R^8_b är lägre alkyl substituerad med hydroxi och lägre alkylamino, och

TVK R^1_h , R^2_h , R^3_b och R^4_a avser det samma som ovan eller till dess farmaceutiskt godtagbara salt.