



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62310

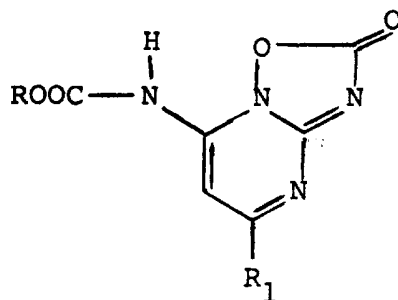
c (45) Patentti myönnetty 10.12.1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 498/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	780344
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.02.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	02.02.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	05.08.78
(44) Nähtävöksiäminen ja kuulutusjulkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.02.77
Itävalta-Österrike(AT) A 745/77	
05.12.77 Luxemburg(LU) 78640	

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (72) Jean-Claude Muller, Rixheim, Ranska-Frankrike(FR), Henri Ramuz, Birsfelden, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Analogiamenetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaattien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av farmaceutiskt användbara 2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolopyrimidin-7-karbamat

Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä kaavan I mukaisten farmaseuttisesti käyttökelpoisten 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaattien sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi



I

jossa R merkitsee C₁-C₈-alkyyliä, ω, ω, ω-trihalogeeni-C₁-C₈-alkyyliä tai bentsyyliä ja R₁ di-C₁-C₈-alkyyliamino, piperidiiniä, atsabisyklononyyliä, 3-pyrrolin-1-yyliä, 3-hydroksi-1-piperidinyyliä tai 4-hydroksi-1-piperidinyyliä, jolloin siinä tapauksessa, että R

merkitsee bentsyyliä, R_1 voi lisäksi merkitä 1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-1-yyliä.

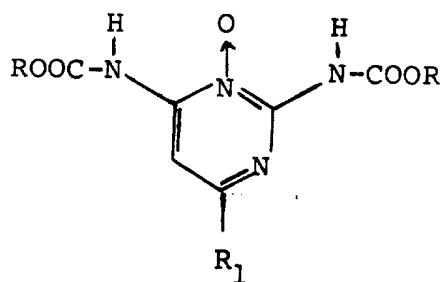
Kaavan I mukaisista yhdisteistä pidetään edullisina yhdisteitä, joissa R merkitsee alkyyliä. Erikoisen edullisia ovat yhdisteet, joissa R merkitsee alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia. Edelleen ovat edullisia ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee piperidiiniä tai atsabisyklononyyliä, lähinnä 3-atsabisyklo[3,2,2]non-3-yyliä. Erityisen edullinen R_1 on piperidiinin merkityksessä.

Täten erikoisen edullisia ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R merkitsee alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja R_1 merkitsee piperidiiniä tai 3-atsabisyklo[3,2,2]-non-3-yyliä.

Erikoisen edullisia ovat etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H-[1,2,4]oksadiatsolo[2,3-a]-pyridiini-7-karbamaatti ja butyyli-5-piperidiini-2-okso-2H-[1,2,4]oksadiatsolo[2,3-a]-pyrimidiini-7-karbamaatti.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden suolat valmistetaan keksinnön mukaan siten, että

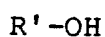
a) yleisen kaavan II mukainen 2,4-pyrimidin-dikarbamaatti-3-oksidi



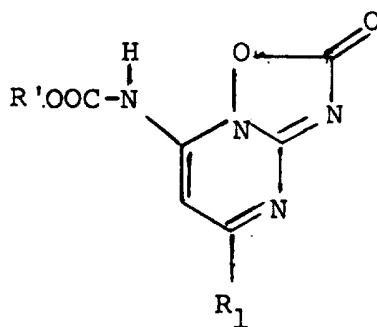
II

jonka kaavassa R:llä ja R_1 :llä on yllämainittu merkitys, syklisoidaan, tai että

b) kaavan I mukainen yhdiste vaihtoesteröidään alkoholin kanssa, jonka yleinen kaava on



jossa R' merkitsee C_1 - C_8 -alkyyliä, ω, ω, ω -trihalogeeni- C_1 - C_8 -alkyyliä tai bentsyyliä, mutta on kuitenkin erilainen kuin R, seuraavan yleisen kaavan mukaiseksi yhdisteeksi



IA

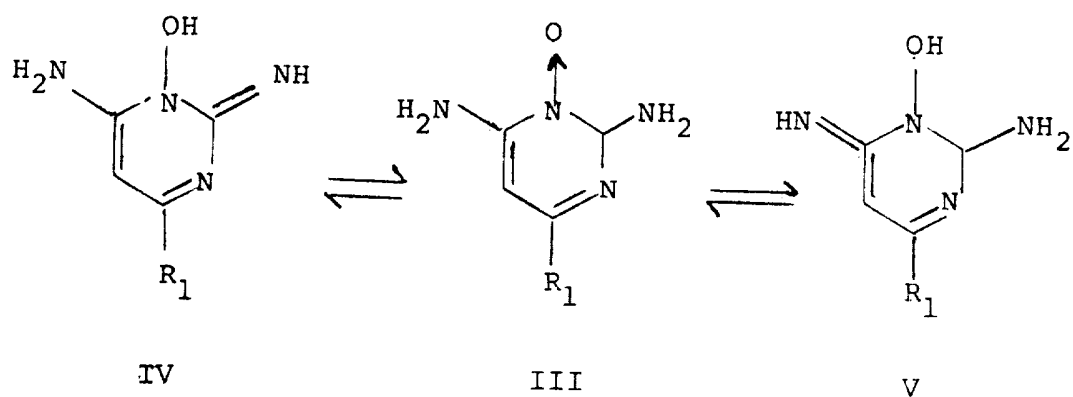
jossa R' merkitsee samaa kuin edellä, ja

c) haluttaessa näin valmistettu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi suolaksi tai suola toiseksi farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi suolaksi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen syklistointi suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla kuumentamalla lähtöainetta noin 50° - 200°C :n lämpötilassa, edullisesti noin 100° - 150°C :ssa. Reaktio voidaan suorittaa joko liuottimessa tai liuotinseoksessa, tai ilman liuotinta tai liuotinseosta. Jos reaktio suoritetaan liuottimessa tai liuotinseoksessa, liuottimina tulevat kysymykseen aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, klooratut hiilivedyt, kuten kloroformi, alkoholit, kuten butanoli tai isobutanoli, eetterit, kuten dibutyylieetteri, dioksaani tai dietyleeniglykoli-dimetyylieetteri, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi jne. tai niiden seokset. On selvää, että voidaan käyttää joko liuotinta, jonka kiehumispiste on korkeampi kuin reaktiolämpötila, tai että voidaan käyttää jotain edellämäinitulla lämpötila-alueella kiehuvaa liuotinta sen palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttäen liuottimena dimetyyliformamidia tai tolueenia. Reaktioaika riippuu käytetystä reaktiolämpötilasta ja on $1/4$ ja 18 tunnin välillä. Työskenneltäessä edullisella lämpötila-alueella, noin 100 - 150°C :n välillä, reaktioaika pitenee noin $1/4$:sta 12 tuntiin, edullisesti $1/4$:sta 2 tuntiin. Jos alkoholia käytetään liuottimena, niin on selvää, että - jos ei haluta aiheuttaa vaihtoesterointiä - on käytettävä alkoholia, joka vastaa käytetyn lähtöaineen alkoholikomponenttia. Eräässä toisessa, erikoisen edullisessa suoritussuodossa, reaktio suoritetaan jonkin emäksen läsnäollessa, jolloin reaktiolämpötila voidaan pitää olennaisesti matalampana. Tässä tapauksessa työskennellään edullisesti lämpötilassa, joka on 0° :n ja 80°C :n välillä, tarkoituksenmukaisesti huoneenlämpötilassa. Sopivat emäkset ovat epäorgaanisia emäksiä, kuten alkalimetallihydroksideja, esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkali-

Kaavan I mukaisen yhdisteen vaihtoesteröinti tapahtuu samoin sinänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukaisen yhdisteen ja jonkin alkoholin välisen vaihtoreaktion kautta kuumentamalla reaktioseosta noin 25° :n ja 150°C :n välisessä lämpötilassa. Edullisesti vaihtoesteröinti suoritetaan jonkin emäksen läsnäollessa Tähän tarkoitukseen sopivia emäksiä ovat alkalimetallialkoholaatit, alkalimetallihydroksidit, karbonaatit jne. On itsestään selvää, että käytettäessä alkoholaattia se vastaa substituoitua alkoholia. Vaihtoesteröinti suoritetaan jossakin inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä tai ksyleenissä, eetterissä, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai etyleeni-glykolidimetyylieetterissä, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa jne. Jos käytetty alkoholi on nestemäistä reaktiolämpötilassa, ylimääräinen alkoholi voi toimia reaktioväliaineena.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet ovat uusia. Niitä voidaan valmistaa esimerkiksi yleisen kaavan III mukaisista yhdisteistä tai niiden tautomeereistä, jotka ovat yleisten kaavojen IV ja V mukaisia,



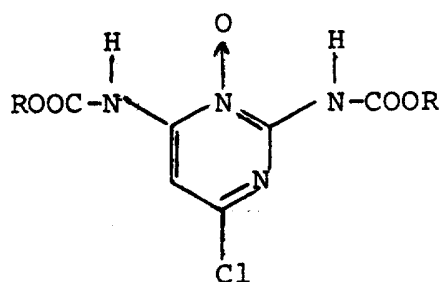
joissa R_1 :llä on yllämainittu merkitys, antamalla niiden reagoida yleisen kaavan VI mukaisen kloorimuuraishapon esterin kanssa



VI

jossa R:llä on yllä esitetty merkitys. Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa tai liuotinseoksessa hapon sitojan läsnäollessa. Tähän tarkoitukseen sopivia liuottimia ovat klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi, eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, dimetyyliformamidi jne. tai niiden seokset. Reaktio voidaan suorittaa myös jossakin vettä sisältävässä liuottimessa tai veden läsnäollessa jossakin kaksifaasijärjestelmässä, kuten esim. metyleenikloridi/vesi-seoksessa. Hapon sitoijina tulevat kysymykseen emäkset, kuten trietyyliamiini, etyyli-di-isopropyliamiini, dimetyyliamiini, pyridiini, alkalimetallihydroksidit jne. Jos reaktio suoritetaan nestemäisen emäksen läsnäollessa, se voi toimia myös liuottimena. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa, jotka ovat noin $-10^{\circ}C$:n ja huoneenlämpötilan välillä, edullisesti noin $0^{\circ}C$:n ja $10^{\circ}C$:n välillä.

Erään vaihtoehtoisen menettelytavan mukaisesti voidaan kaavan II mukaiset lähtöaineet valmistaa myös antamalla yleisen kaavan VII mukaisen dialkyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidin,



VII

jossa R:llä on yllä esitetty merkitys, reagoida (vaihtoreaktion) kaavan VIII mukaisen amiinin kanssa



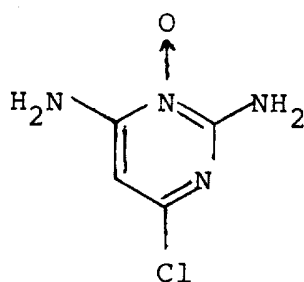
VIII

jossa R_1 :llä on yllämainittu merkitys. Vaihtoreaktio suoritetaan inertissä liuottimessa tai liuotinseoksessa. Mainittuun tarkoitukseen soveltuvat liuottimet ovat kloorattuja hiilivetyjä, kuten metyleenikloridi tai kloroformi, aromaattisia hiilivetyjä, kuten tolueni tai ksyleeni jne. tai niiden seoksia. Vaihtoreaktio suoritetaan edullisesti inertissä kaasussa, ensisijaisesti argonissa tai typessä, lämpötilan ollessa noin $0^{\circ}C$:n ja $50^{\circ}C$:n välillä, edullises-

ti huoneenlämpötilassa. Inertin liuottimen tilalla voidaan käyttää myös kaavan VIII mukaisen amiinin ylimäärää. Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee 3-hydroksi-1-piperidinyyliä tai 4-hydroksi-1-piperidinyyliä, valmistetaan ensisijaisesti näiden vaihtoehtoisten menettelytapojen mukaan, koska menetelmässä, jossa lähtöaineena ovat kaavan III mukaiset yhdisteet tai niiden tautomeerit, jotka ovat kaavojen IV ja V mukaisia, myös hydroksyyli-ryhmä voisi karbamoloitua, mikä ymmärrettävästi pelkistäisi kaavan II mukaisesta yhdisteestä saadun lopputuotteen.

Kaavan III mukainen yhdiste tai sen tautomeerit, joita vastaavat kaavat IV ja V, ovat tunnettuja tai voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden valmistamisen kanssa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat uusia, ja ne voidaan valmistaa kaavan



IX

mukaisen 2,4-diamino-6-klooriprimidiini-3-oksidin vaihtoreaktiolla yllä esitetyn kaavan VI mukaisen kloorimuurahaishapon esterin kanssa. Vaihtoreaktio suoritetaan kaavan III mukaisten yhdisteiden tai sen tautomeerien, jotka ovat kaavojen IV tai V mukaisia, muurahais-happoesterin kanssa tapahtuvalle vaihtoreaktiolle ilmoitetuissa reaktio-olosuhteissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa suoloiksi, esim. käsittelemällä niitä epäorgaanisella emäksellä, kuten jollakin alkalimetallihydroksidilla, esim. natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla, jollakin maa-alkalimetallihydroksidilla, esim. kalsiumhydroksidilla, tai jollakin orgaanisella emäksellä, kuten jollakin monoalkyyliamiinilla, esim. metyyliamiinilla, jollakin dialkyyliamiinilla, esim. dimetyyliamiinilla, jollakin trialkyyliamiinilla, esim. trietyyliamiinilla, jollakin emäksisellä aminohapolla esim. orginiinilla, piperidiinillä, jollakin atsabisyklo-oktaanilla tai -nonaanilla esim. 3-atsabisyklo[3,2,1]oktaanilla tai 3-atsabisyklo[3,2,2]nonaanilla ja yms. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa myös jonkin sopivan suolan kanssa tapahtuvan suolan-

vaihtoreaktion avulla.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla on pitkävaikutteisia, arvokkaita verisuonia laajentavia ja/tai verenpainetta alentavia ominaisuuksia, ja niillä voi sentähden olla käyttöä verenpainetaudin hoidossa tai myös verisuonien laajentajina perifeerisissä verenkiertohäiriöissä.

Verenpainetta alentava vaikutus voidaan määrittää seuraavalla menetelmällä käyttäen hereillä olevia, spontaanisti hypertonisia rottia:

Systolinen verenpaine ja sydämen lyöntitaajuus mitataan kaksi kertaa ennen yhdisteen antamista. Yhdiste annetaan nielusondin avulla päivittäin kaksi kertaa, aamuisin ja iltapäivisin. Molemmat parametrit mitataan 1,3,6 ja 24 tunnin kuluttua annoksen antamisesta ja lasketaan prosentuaaliset muutokset vertailuarvoihin nähden.

Systolinen verenpaine mitataan epäsuorasti rotan hännän valtimosta Gerold'n et al. esittämän menetelmän mukaisesti (Helv. Physiol. Acta 24: 58-69, 1966; Argneimittelforschung 18: 1285-1287, 1968).

Taulukossa I on saadut tulokset esitetty yhteenvetona, jossa kulloinkin on ilmoitettu suurimmat prosentuaaliset poikkeamat vertailuarvoista sekä vaikutusaika ilmaistuna tunneissa, mikä on laskettu 5 kokeesta.

Taulukko I

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aiheuttama %-muutos veren-
paineessa ja sydämen lyöntitaajuudessa

Yhdiste	Annos mg/kg p.o.	$\Delta\%$ veren- paineessa	vaikutus- aika tun- neissa	$\Delta\%$ sydämen lyönti- taajuu- dessa	vaikutusaika tunneissa
A	3	-26	>24	+15	>24
	10	-35	>24	+20	>24
B	1	-11	>24	-5	>24
	10	-32	>24	+21	>24
C	3	-22	>24	-15	>24
	10	-29	>24	+13	>24
D	10	-15	>24	+12	6
E	10	-8	<24	-6	<24
	30	-18	24	+10	6

A = Etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ -
 pyrimidiini-7-karbamaatti,

B = Isobutylyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ -
 pyrimidiini-7-karbamaatti,

C = Butylyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ -
 pyrimidiini-7-karbamaatti,

D = Etyyli-5- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ non-3-yyli $\sqrt{7-2}$ -okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -
 oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaatti,

E = Bentsyyli-5- $\sqrt{3,6}$ -dihydro-1(2H)-pyridyyli $\sqrt{7-2}$ -okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -
 oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaatti.

Kuten jo aikaisemmin on mainittu, kaavojen III, IV ja V mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai tunnettujen yhdisteiden analogeja. Nämä yhdisteet, niiden valmistus sekä antihypertensiiviset ominaisuudet on kuvattu esim. US-patenttijulkaisuissa 3 461 461 ja 3 910 928. Esillä olevan keksinnön mukaisesti havaittiin yllättäen, että karbamyloimalla vapaa aminoryhmä ja lisäämällä edellä mainittuun rakenteeseen oksadiatsolirengas yhdisteen antihypertensiiviset ominaisuudet säilyvät, kun sitä vastoin sivuvaikutuksena esiintynyt sydämen tiheälyöntisyys saatiin eliminoiduksi tai ainakin vähennetyksi.

Esillä olevan hakemuksen mukaisten yhdisteiden edullisten ominaisuuksien osoittamiseksi suoritettiin terapeuttisia vertailukokeita, joissa keksinnön mukaisten yhdisteiden aiheuttamaa verenpaineen muutosta sekä sydämen lyöntitaajuuden muutosta verrattiin US-patenttijulkaisuista 3 461 461 ja 3 910 928 tunnetun erikoisen edullisen yhdisteen, 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroksi-2-imino-4-piperidiinipyrimidiinin (tai 6-piperidiini-2,4-diaminopyrimidiini-3-oksidin) vastaaviin ominaisuuksiin. Viimeksi mainittu yhdiste tunnetaan myös nimellä minoksidiili. Vertailukokeiden tulokset on esitetty taulukossa II (yhdisteet A, B, C ja D merkitsevät samaa kuin taulukossa I, ja F tarkoittaa minoksidiiliä, BP tarkoittaa verenpainetta ja HR sydämen lyöntitaajuutta). Kuten tuloksista ilmenee, neljä esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä aiheuttavat suunnilleen samalla verenpaineen aleneman arvolla huomattavasti vähemmän sydämen tiheälyöntisyyttä tai vieläpä jonkin verran sydämen harvallyöntisyyttä. Tuloksista ilmenee lisäksi, että esillä olevien yhdisteiden mahdollisesti aiheuttama sydämen tiheälyöntisyys kokeen edetessä vähenee, kun taas minoksidiilillä sydämen tiheälyöntisyys ajan kuluessa lisääntyy, mikä lääkehoidon ollessa pitkäaikainen (kroonista verenpainetautia hoidettaessa) ei ole toivottavaa.

Keksinnön mukailsten yhdisteiden ja minoksidilinin veriallu
 (%-muutos verenpaineessa ja sydämen lyöntitaajuudessa)

Koe päivä	Lääkkeen anto	Vaikutusaika (tunneissa)	$\Delta\%$ BP	$\Delta\%$ HR	$\Delta\%$ BP	$\Delta\%$ HR	$\Delta\%$ BP	$\Delta\%$ HR	$\Delta\%$ BP	$\Delta\%$ HR					
1	1 2	1 3 6	-1,7	+9,2	-3,5	+5,5	-5,3	-0,9	-1,2	-5,2					
			-4,1	+9,6	-11,7	+9,8	-9,4	-6,1	-6,9	+2,1	-9,9	+2,3			
			-	-	-18,8	+12,6	-7,9	+0,3	-0,6	-1,7	-11,4	-1,3			
2	3 4	16 1 3 6	-13,8	+9,0	-27,5	+8,9	-13,0	+3,7	-6,4	-2,2	-6,5	-5,1			
			-22,1	+9,1	-31,0	+13,6	+3,0	-11,5	-7,8	-6,6	-11,4	+7,3			
			-25,1	+13,7	-32,1	+17,1	-9,6	-7,3	-9,3	-3,0	-16,4	+2,2			
			-	-	-27,0	+18,7	-2,9	-10,2	-14,0	-2,5	-15,4	+9,7			
			3	5	16 1 3 6	-17,8	+1,3	-23,9	+11,2	-16,4	-6,7	-9,5	+6,3	-8,0	-1,3
						-22,7	+8,1	-30,5	+6,7	-14,8	-2,3	-8,8	+5,3	-13,4	+10,7
-25,6	+7,9	-31				+21,4	-22,4	-12,2	-10,2	+12,2	-17,4	+16,8			
			-24,2	+7,5	-	-	-21,5	-14,7	-15,0	-2,6	-16,3	+18,4			
			4		16	-14,3	+10,0	-	-	-17,3	-6,5	-9,6	+2,6	-	-
						Annos mg kg ⁻¹ p.o.			3,0		10,0		3,0		10,0
Yhdiste						A		B		C		D		F	

Keksinnön mukaisia tuotteita tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää lääkeaineina esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät mainittuja tuotteita tai niiden suoloja seoksena jonkin, suoliston kautta tai parenteraalisesti annettavaksi soveltuvan farmaseuttisen, orgaanisen tai epäorgaanisen inertin kantajan kanssa, joka voi olla esim. vesi, gelatiini, arabikumi, maitosokeri, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvisöljy, polyalkyleeniglykoli, vaseliini yms. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, sokeroituina lääkerakeina, peräpuikkoina, kapseleina, tai juoksevasa muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Ne on mahdollisesti steriloitu ja/tai ne sisältävät apuaineita, säilöntäaineita, stabilointiaineita, detergenttejä tai emulgaattoreita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskureita. Ne voivat sisältää myös vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Päivittäinen annos suun kautta annettaessa on noin 10 ja 500 mg:n välillä. Esitetyt annokset on kuitenkin vain esimerkkejä, ja ne voidaan muuttaa aina käsiteltävän tapauksen ja hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina. Sulamispisteet ovat korjaamattomat.

Esimerkki 1

Etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H/1,2,4/oksadiatsolo/2,3-a7-piperidiini-7-karbamaatti

4,5 g (13 mmoolia) dietyyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia sekoitetaan argonatmosfäärissä 60 ml:aan tolueenia, ja seosta palautusjäähdytetään 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, ja sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään eetteristä, jolloin saadaan puhdasta etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H/1,2,4/oksadiatsolo/2,3-a7pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 209-210°C (haj.).

Analogisella tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Käyttäen 4 g (10 mmoolia) di-isobutylyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia saadaan isobutylyli-5-piperidiini-2-okso-2H-1,2,4/oksadiatsolo/2,3-a7pyrimidiini-7-karbamaattia, sulamispiste 187-190°C.

Käyttäen lähtöaineena 10,6 g (26 mmoolia) dibutylyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia saadaan butyyli-5-piperidiini-2-okso-2H-1,2,4/oksadiatsolo/2,3-a7pyrimidiini-7-

karbamaattia, sulamispiste 187-190°C.

12 g:sta (0,0253 moolia) dibentsyyli-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia valmistetaan bent-syyli-5- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia, sulamispiste 218°C.

Lähtöaineena käytettyä dietyyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

Seos, jossa on 8 g 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroksi-2-imino-4-piperidiini-1-pyrimidiiniä 100 ml:ssa metyleenikloridia ja 20 ml:ssa trietyleeniamiinia, jäähdytetään sekoittaen 5°C:seen. Seokseen lisätään 20 ml kloorimuurahaishapon etyyliesteriä. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia 5°C:ssa ja sitten 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Seosta uutetaan 100 ml:lla metyleenikloridia, pestään 50 ml:lla vettä, kuvataan magnesiumsulfaatilla ja tislataan tyhjössä. Uudelleenkitettessä metyleenikloridieetteristä saadaan dietyyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, sulamispiste 161-162°C.

Analogisella tavalla saadaan käyttämällä lähtöaineena kloorimuurahaishapon butyyliesteriä dibutyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, sulamispiste 187-190°C, ja käyttämällä lähtöaineena kloorimuurahaishapon isobutyliesteriä di-isobutyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, sulamispiste 138-139°C.

Samoin lähtöaineena käytettyä dibentsyyli-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia voidaan valmistaa seuraavasti:

A) 144,5 g (1 moolia) 2,4-diamino-6-klooripyrimidiiniä suspendoidaan 2000 ml:aan etanolia. Sekoittaen lämmitetään suspensio 35°C:seen (n. 15 minuuttia), jolloin suurin osa aineesta liukenee. Tämä seos jäähdytetään sitten 6-8°C:seen ja tässä lämpötilassa noin 40 minuutin kuluessa lisätään 175 ml (noin 1 mooli) 40-% peretikkahappoa jääetikassa. Lisäyksen jälkeen sekoitetaan seosta vielä 30 minuuttia 6-8°C:ssa. Tämän jälkeen seoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan, ja sekoitetaan kolme tuntia tässä lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 2000 ml petrolieetteriä, sekoitetaan edelleen yhden tunnin ajan ja annetaan seoksen seisoa yli yön. Erottunut sakka suodatetaan, pestään 200 ml:lla petrolieetteriä ja tislataan tyhjössä, jolloin saadaan 2,4-diamino-6-klooripyrimidiini-3-oksidia. Uudelleenkitettämällä saadaan analyysipuhdas tuote, jonka sulamispiste on 193°C.

B) 75 g (0,52 moolia) 2,4-diamino-6-klooripyrimidiiniä liuotetaan 35°C:ssa 1500 ml:aan etanolia. Tämä liuos jäädytetään -10°C:seen ja lisätään hitaasti tiputtaen yhden tunnin aikana liuos, jossa on 100 g (0,57 moolia) 3-kloori-perbentsoehappoa 500 ml:ssa etanolia. Sen jälkeen suspensiota sekoitetaan 7 tunnin ajan -10°C:ssa, ja sen annetaan seistä yli yön 5°C:ssa. Suspensio neutraloidaan 24 g:lla natriumhydroksia 100 ml:ssa vettä. Kiinteä aine suodatetaan ja uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan puhdasta 2,4-diamino-6-klooripyrimidiini-3-oksidia.

155 g (0,967 moolia) 2,4-diamino-6-klooripyrimidiini-3-oksidia sekoitetaan argonatmosfäärissä 640 ml:aan ksyleeniä ja 260 ml:aan (2,83 moolia) 1,2,5,6-tetrahydropyridiiniä ja sekoitetaan. Tätä seosta palautusjäädytetään sitten 30 minuuttia, jolloin seoksen lämpötila nousee 115-123°C välille. Seos jäädytetään sitten 5°C:seen ja lisätään liuos, jossa on 40 g natriumhydroksidia 400 ml:ssa vettä ja sekoitetaan yksi tunti 5°C:ssa. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään 200 ml:lla vettä ja uudelleenkiteytetään 3000 ml:sta vettä, jolloin saadaan puhdasta 2,4-diamino-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-7-pyrimidiini-3-oksidia, jonka sulamispiste on 263-265°C (haj.).

20 g (0,0965 moolia) 2,4-diamino-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-7-pyrimidiini-3-oksidia suspendoidaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja 50 ml:aan N-etyylidi-isopropyyliamiinia ja jäädytetään 5°C:seen. 30 minuutin kuluessa tiputetaan 50 ml:aa (0,352 moolia) kloorimuuraishaapon bentsyyliesteriä, ja seosta sekoitetaan tämän jälkeen edelleen 15 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten siihen tiputetaan 200 ml vettä, faasit erotetaan ja vesifaasia estrahoidaan metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja tislataan tyhjössä 30°C:ssa. Jäännös uudelleenkiteytetään eetteristä/etanolistä, jolloin saadaan dibentsyyli-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-7-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 172°C.

Esimerkki 2

Etyyli-5-dimetyyliamino-2-okso-2H- $\sqrt{1}$,2,4-oksadiatsolo/2,3-a/-pyrimidiini-7-karbamaatti

1 g (32 mmoolia) dietyyli-6-dimetyyliamino-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia kuumennetaan 10 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia argonatmosfäärissä 30 minuutin kuluessa 140°C:seen. Tämän jälkeen liuos jäädytetään ja liuotin tislataan tyhjössä. Kiteinen jäännös uudelleenkiteytetään metyleenikloridietanolista, jolloin

saadaan puhdasta etyyli-5-dimetyyliamino-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ oksa-diatsolo $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 230-240°C.

Lähtöaineena käytetty dietyyli-6-dimetyyliamino-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia voidaan valmistaa seuraavasti:

4 g (23,8 mmoolia) 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroksi-2-imino-4-dimetyyliamino-1-pyrimidiiniä 100 ml:ssa metyleenikloridia ja 15 ml trietyyliamiinia jäähdytetään sekoittaen 5°C:seen. Seokseen lisätään 10 ml kloorimuuraishapon etyyliesteriä, ja edelleen sekoitetaan huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseosta ekstrahoidaan sitten 100 ml:lla metyleenikloridia, pestään 60 ml:lla vettä, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja tislataan tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytetään eetteristä, jolloin saadaan dietyyli-6-dimetyyliamino-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 237-238°C.

Esimerkki 3

Etyyli-5- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -non-3-yyli $\sqrt{7}$ -2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaatti

4,1 g (10,4 mmoolia) dietyyli-6- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -non-3-yyli $\sqrt{7}$ -2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia suspendoidaan 50 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia ja argonatmosfäärissä lämmitetään 140°C:seen. Liuos jäähdytetään, dimetyyliformamidi tislataan tyhjössä ja jäännös suodatetaan silikageelin läpi. Eluoimalla kloroformilla ja etanolilla saadaan etyyli-5- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -non-3-yyli $\sqrt{7}$ -2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 210-215°C (haj.). Analyysipuhdasta tuotetta saadaan uudelleenkiteyttämällä metyleenikloridieetteristä.

Lähtöaineena käytettyä dietyyli-6- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -non-3-yyli $\sqrt{7}$ -2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia voidaan valmistaa seuraavasti:

4 g:aa 3-(2',4'-diamino-6'-pyrimidinyyli)-3-atsabisyklo- $\sqrt{3,2,2}$ -nonaani-3'-oksidia 150 ml:ssa metyleenikloridia ja 10 ml:ssa trietyyliamiinia jäähdytetään sekoittaen 5°C:seen. Reaktioseokseen lisätään sitten 8 ml kloorimuuraishapon etyyliesteriä, sekoitetaan ensin 5°C:ssa 30 minuuttia ja sitten yli yön huoneenlämpötilassa. Liuosta pestään sitten 120 ml:lla vettä, ekstrahoidaan 200 ml:lla metyleenikloridia, kuivataan kaliumkarbonaatilla ja tislataan tyhjössä. Uudelleenkiteytettäessä metyleenikloridieetteristä saadaan dietyyli-6- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo- $\sqrt{3,2,2}$ -non-3-yyli $\sqrt{7}$ -2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia, sulamispiste 158°C.

Esimerkki 4

(2-trikloorietyyli)-5- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3}$ -a7pyrimidiini-7-karbamaatti

10 g (0,018 moolia) bis-(2-trikloorietyyli)-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-7-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia kuumennetaan argonatmosfäärissä 20 minuuttia 120°C:ssa. Tämän jälkeen liuos tislataan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan, jolloin saadaan (2-trikloorietyyli)-5- $\sqrt{3}$,6-dihydro-(2H)-pyridyyli-7-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3}$ -a7-pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 205-207°C (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

10 g (0,0484 moolia) 2,4-diamino-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-(2H)-pyridyyli-7-pyrimidiini-3-oksidia suspendoidaan 100 ml:aan metyleenikloridia ja 20 ml:aan etyyliidi-isopropyyliamiinia. Suspensio jäähdytetään 0°C:seen, ja siihen tiputetaan sekoittaen 20 ml kloorimuuraishaishapon trikloorietyyliesteriä. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 3 tunnin ajan 5°C:ssa. Reaktioseos ekstrahoidaan seuraavaksi metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislataan tyhjössä. Jäännös uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan puhdasta bis-(2-trikloorietyyli)-6- $\sqrt{3}$,6-dihydro-1(2H)-pyridyyli-7-2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 210°C (haj.).

Esimerkki 5

Metyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3}$ -a7pyrimidiini-7-karbamaatti

5 g (0,015 moolia) dimetyyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia liuotetaan 200 ml:aan metyleenikloridia ja sekoitetaan 100 ml:aan vettä. Voimakkaasti sekoittaen säädetään reaktioseoksen pH arvoon 12,5 väkevällä natriumhydroksidilla, ja sekoitetaan tässä pH-arvossa 3 tuntia. Senjälkeen erotetaan faasit toisistaan, ja vesifaasin pH säädetään arvoon 4 väkevällä suolahappoliuoksella. Muodostunut valkea sakka suodatetaan, pestään vedellä, kuivataan kevyesti ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta metyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3}$ -a7pyrimidiini-7-karbamaattia, sulamispiste 210-214°C (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

56 g (0,349 moolia) 2,4-diamino-6-klooripyrimidiini-3-oksidia 500 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 100 ml:aa trietyyliamiinia jääh-

dytetään 0°C:seen. Sen jälkeen seokseen tiputetaan sekoittaen yhden tunnin aikana 80 ml (1,015 moolia) kloorimuuraishaishapon metyyliesteriä. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 48 tunnin ajan. Sen jälkeen sakka suodatetaan ja lietetään seokseen, jossa on 2500 ml metyleenikloridia ja 500 ml metanolia, ja sekoitetaan 80 minuuttia. Liukenematon jäännös suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan puhdasta dimetyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, sulamispiste 204°C (haj.).

Orgaaninen faasi pestään vedellä ja väkevöidään, jolloin saadaan lisää puhdasta ainetta.

Suspensioon, jossa on 7,5 g (0,027 moolia) dimetyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia 35 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 14,5 ml (0,146 moolia) piperidiiniä, ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonatmosfäärissä 18 tunnin ajan. Muodostunut valkea sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta dimetyyli-6-piperidiini-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 202°C (haj.).

Esimerkki 6

Metyyli-5- $\sqrt{3}$ -pyrroliini-1-yyli $\sqrt{7}$ -2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ pyrimidiini-7-karbamaatti

4,5 g (0,0145 moolia) dimetyyli-6- $\sqrt{3}$ -pyrroliini-1-yyli $\sqrt{7}$ -2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia suspendoidaan seokseen, jossa on 200 ml metyleenikloridia ja 200 ml vettä, seoksen pH säädetään 12,5:teen väkevällä natriumhydroksidiliuoksella, ja seosta sekoitetaan tässä pH:ssa 3 tunnin ajan. Sen jälkeen faasit erotetaan, ja vesifaasin pH säädetään 3:een väkevällä suolahappoliuoksella. Erottunut valkea sakka suodatetaan, kuivataan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta metyyli-5- $\sqrt{3}$ -pyrroliini-1-yyli $\sqrt{7}$ -2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 230-234°C (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 12,5 g (0,045 moolia) dimetyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 15 g (0,217 moolia) 3-pyrroliinia, ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonatmosfäärissä 26 tunnin ajan. Muodostunut valkea sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta dimetyyli-6- $\sqrt{3}$ -pyrroliini-1-yyli $\sqrt{7}$ -2,4-pyrimidiinidikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 206°C (haj.).

Esimerkki 7

ras-5-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksa-
diatsolo $\sqrt{2,3}$ -a $\sqrt{7}$ pyrimidiini-7-karbamaatti

3,1 g (9 mmollia) dimetyyli-ras-6-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia suspendoidaan seokseen, jossa on 100 ml metyleenikloridia ja 100 ml vettä ja seoksen pH säädetään 12,6:teen väkevällä natriumhydroksidilla, ja sekoitetaan tässä pH:ssa 3,5 tuntia. Sen jälkeen faasit erotetaan, ja vesifaasin pH säädetään 3,2:teen väkevällä suolahappoliuoksella. Erottunut valkea sakka suodatetaan, kuivataan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridista ja metanolista, jolloin saadaan puhdasta metyyli ras-5-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3}$ -a $\sqrt{7}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 250-260°C (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 2,5 g (9 mmoolia) dimetyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 10 g (99 mmoolia) 4-hydroksipiperidiiniä, ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa argonatmosfäärissä 70 tuntia. Erottunut sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta dimetyyli-ras-6-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 265-266°C.

Esimerkki 8

Metyyli-ras-5-(3-hydroksi-1-piperidinyyli)-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -
oksadiatsolo $\sqrt{2,3}$ -a $\sqrt{7}$ pyrimidiini-7-karbamaatti

5,6 g (0,172 moolia) dimetyyli-ras-6-(3-hydroksi-1-piperidinyyli)-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia suspendoidaan seokseen, jossa on 100 ml metyleenikloridia ja 100 ml vettä, ja seoksen pH säädetään 12,7:ään väkevällä natriumhydroksidilla. Seosta sekoitetaan yhden tunnin ajan, sitten erotetaan faasit ja vesifaasin pH säädetään 3:een väkevällä suolahappoliuoksella, jolloin saostuu valkoinen sakka. Tämä sakka suodatetaan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta metyyli-ras-5-(3-hydroksi-1-piperidinyyli)-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo $\sqrt{2,3}$ -a $\sqrt{7}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia, jonka sulamispiste on 244-247°C (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensioon, jossa on 5,2 g (0,019 moolia) dimetyyli-6-kloori-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia 300 ml:ssa metyleeniklo-

ridia, lisätään 124 g (0,12 moolia) 3-hydroksi-piperidiiniä ja sekoitetaan 60 tuntia argonatmosfäärissä. Sen jälkeen suodatetaan liukenematon jäännös ja reaktioliuos väkevöidään, jolloin saostuu valkea sakka. Tämä suodatetaan ja uudelleenkiteytetään metyleenikloridin ja metanolin seoksesta, jolloin saadaan puhdasta dimetyyli-ras-6-(3-hydroksi-1-piperidinyyli)-2,4-pyrimidiini-dikarbamaatti-3-oksidia, jonka sulamispiste on 255°C (haj.).

Esimerkki 9

Etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaatti

1 g (2,98 millimoolia) butyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia liuotetaan 50 ml:aan etanolia, joka sisältää 50 mg natriumia. Seosta sekoitetaan 70 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen se tehdään happameksi suolahapolla, ja liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja pestään vedellä. Vesi- ja orgaaninen faasi erotetaan toisistaan, ja orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla sekä haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään uudestaan etanoli/eetteristä, jolloin saadaan etyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaatti, sp. 209-211°C (haj.).

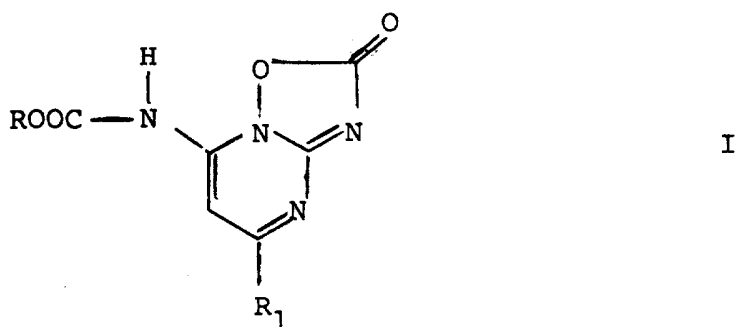
Esimerkki 10

Butyyli-5- $\sqrt{3}$ -atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -nonyyli-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaatti

1 g (2,98 millimoolia) butyyli-5-piperidiini-2-okso-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oksadiatsolo- $\sqrt{2,3-a}$ -pyrimidiini-7-karbamaattia lietetään asetonitriiliin, ja lietteeseen lisätään 0,6 g (5 millimoolia) 3-atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -nonaania 10 ml:ssa asetonitriiliä. Ensin muodostuu kirkas liuos, josta kuitenkin vastaava 3-atsabisyklo $\sqrt{3,2,2}$ -nonaanisuo-la nopeasti saostuu. Uudelleenkiteytettäessä saadaan puhdas suola, sp. 110-112°C.

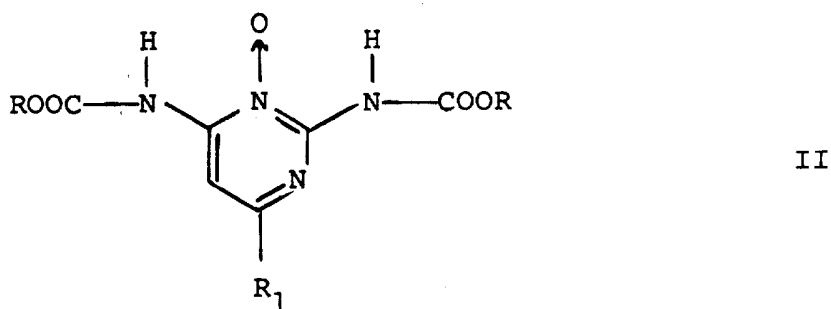
Patenttivaatimukset:

1. Analogiamenetelmä kaavan I mukaisten farmaseuttisesti käyttökelpoisten 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaattien sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi



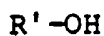
jossa R merkitsee C_1 - C_8 -alkyyliä, ω, ω, ω -trihalogeeni- C_1 - C_8 -alkyyliä tai bentsyyliä ja R_1 di- C_1 - C_8 -alkyyliaminoa, piperidiiniä, atsabisyklononyyliä, 3-pyrrolin-1-yyliä, 3-hydroksi-1-piperidinyyliä tai 4-hydroksi-1-piperidinyyliä, jolloin siinä tapauksessa, että R merkitsee bentsyyliä, R_1 voi lisäksi merkitä 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yyliä, t u n n e t t u siit, että

a) yleisen kaavan II mukainen 2,4-pyrimidin-dikarbamaatti-3-oksidi

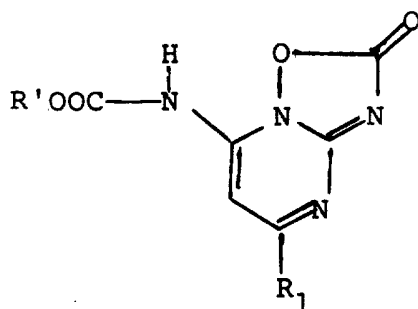


jonka kaavassa R:llä ja R_1 :llä on yllämainittu merkitys, syklisoidaan, tai että

b) kaavan I mukainen yhdiste vaihtoesteröidään alkoholin kanssa, jonka yleinen kaava on



jossa R' merkitsee C_1 - C_8 -alkyyliä, ω, ω, ω -trihalogeeni- C_1 - C_8 -alkyyliä tai bentsyyliä, mutta on kuitenkin erilainen kuin R, seuraavan yleisen kaavan mukaiseksi yhdisteeksi



IA

jossa R' merkitsee samaa kuin edellä, ja

c) haluttaessa näin valmistettu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi suolaksi tai suola toiseksi farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa sellaisia kaavan I mukaisia 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaatteja joissa R merkitsee C₁-C₈-alkyyliä, ω, ω, ω-trihalogeeni-C₁-C₈-alkyyliä tai bentsyyliä ja R₁ merkitsee C₁-C₈-dialkyyliaminoa, piperidiiniä tai atsabisyklonyyliä, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaista kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R on C₁-C₈-alkyyli, ω, ω, ω-trihalogeeni-C₁-C₈-alkyyli tai bentsyyli ja R₁ merkitsee C₁-C₈-dialkyyliaminoa, piperidiiniä tai atsabisyklo-nyyliä, jolloin siinä tapauksessa, että R merkitsee bentsyyliä R₁ voi lisäksi merkitä 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yyliä.

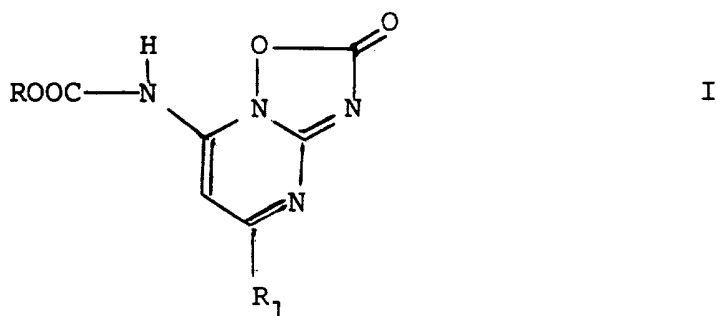
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa sellaisia kaavan I mukaisia 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaatteja, joissa R merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä ja R₁ merkitsee piperidiiniä tai 3-atsabisyklo[3,2,2]non-3-yyliä, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaista kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä ja R₁ merkitsee piperidiiniä tai 3-atsabisyklo[3,2,2]non-3-yyliä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä valmistaa sellaisia kaavan I mukaisia 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaatteja, joissa R on etyyli ja R₁ on piperidiini, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaista kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R on etyyli ja R₁ on piperidiini.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä valmistaa sellaisia kaavan I mukaisia 2-okso-2H-[1,2,4]-oksadiatsolopyrimidiini-7-karbamaatteja, joissa R on butyyli ja R₁ on piperidiini, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaista kaavan II mukaista lähtöainetta, jossa R on butyyli ja R₁ on piperidiini.

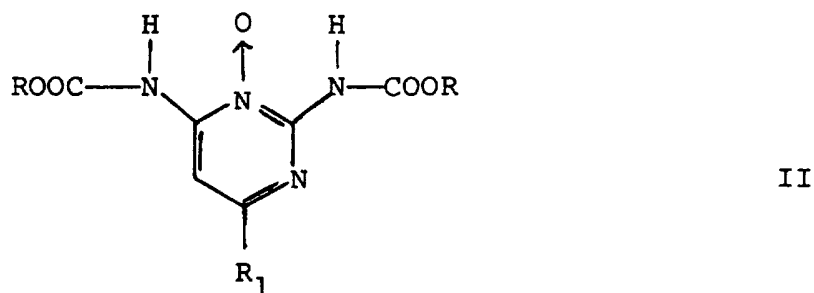
Patentkrav:

1. Analogiförfarande för framställning av farmaceutiskt användbara 2-oxo-2H- $\sqrt{1,2,4}$ -oxadiazolopyrimidin-7-karbat med den allmänna formeln I samt farmaceutiskt användbara salter därav,



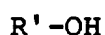
vari R betyder C_1 - C_8 -alkyl, ω, ω, ω -trihalogen- C_1 - C_8 -alkyl eller bensyl och R_1 di- C_1 - C_8 -alkylamino, piperidin, azabicyklononyl, 3-pyrrolin-1-yl, 3-hydroxi-1-piperidinyll eller 4-hydroxi-1-piperidinyll, varvid ifall R betyder bensyl, R_1 ytterligare kan betyda 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) cykliserar en 2,4-pyrimidin-dikarbat-3-oxid med den allmänna formeln II

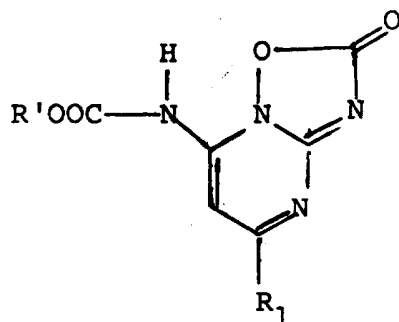


vari R och R_1 har ovan angivna betydelse, eller att man

b) omförestrar föreningen med formeln I med en alkohol med den allmänna formeln



vari R' betyder C_1 - C_8 -alkyl, ω, ω, ω -trihalogen- C_1 - C_8 -alkyl eller bensyl, men dock är olik R, till en förening med den allmänna formeln



IA

vari R' har ovan angivna betydelse, och

c) ifall önskvärt, överför en så erhållen förening med formeln I i ett farmaceutiskt användbart salt eller ett salt i ett annat farmaceutiskt användbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att R betyder C₁-C₈-alkyl, ω, ω, ω-trihalogen-C₁-C₈-
alkyl eller bensyl och R₁ är C₁-C₈-dialkylamino, piperidin eller
azabicyklononyl, varvid ifall R betyder bensyl, R₁ ytterligare
kan betyda 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl.

3. Förfarande enligt något av patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R är alkyl med 1-4 kolatomer
och R₁ piperidin eller 3-azabicyklo[3,2,2]non-3-yl.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer etyl-5-piperidin-2-oxo-2H-[1,2,4]-
oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-karbat.

5. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer butyl-5-piperidin-2-oxo-2H-
[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-karbat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 54 121 (C 07 D 487/04).