



FI000094953B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 94953
(15) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 11 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 239/42

(21) Patentihakemus - Patentansökning	906408
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.12.90
(24) Alkuperä - Löpdag	27.12.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	29.06.91
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.08.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
28.12.89 FR 8917304 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Synthelabo, 58, rue de la Glacière, 75621 Paris Cedex 13, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. George, Pascal, 19, rue des Quatre Vents, 78730 St Arnoult en Yvelines, Belgium, (BE)
 2. Manoury, Philippe, L'Orée de Verrières, 38, Avenue des Vaupépins, 91370 Verrieres Le Buisson, France, (FR)
 3. Froissant, Jacques, Cidex 981, Brevainville, 41160 Moree, France, (FR)
 4. Merly, Jean-Pierre, 11, Avenue Jules Guesde, 92330 Sceaux, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

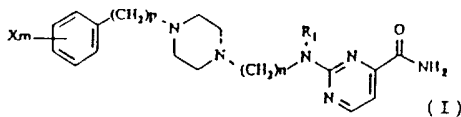
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aminopyrimidin-4-karboxamidderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2139083 (C 07d 51/36)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistusta,

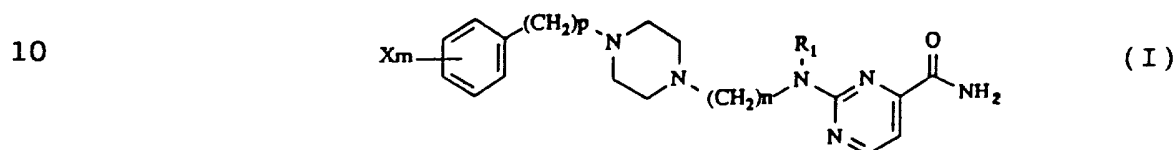


jossa kaavassa on luku 2, 3, 4 tai 5, p on luku 0 tai 1, R₁ on vety tai metyyli ja X_m on yksi tai useampi atomi tai radikaali ryhmästä vety, fluori, kloori, metoksi, isopropyyli ja syklopropyyli. Näillä yhdisteillä on mm. antihypertensiivinen vaikutus.

Uppfinningen avser framställning av nya 2-aminopyrimidin-4-karboxamidderivat med formeln I och deras syraadditionssalter, i vilken formel n är talet 2, 3, 4 eller 5, p är talet 0 eller 1, R₁ är väte eller metyl och X_m är en eller flera atomer eller radikaler ur gruppen väte, fluor, klor, metoxi, isopropyl och cyklopropyl. Dessa föreningar har bland annat en anti-hypertensiv aktivitet.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdannaisten valmistamiseksi vapaina emäksinä tai happoadditiosuoloinaan,



jossa kaavassa

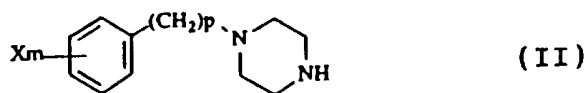
n on luku 2, 3, 4 tai 5,
 15 p on luku 0 tai 1,
 R₁ on vetyatomi tai metyylliryhmä,
 X_m on yksi tai useampi seuraava atomi tai ryhmä:
 vety, fluori, kloori, metoksi, isopropyyli ja syklopropyyli.

20 Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan patenttivaatimuksessa kuvatun menetelyn mukaan, jota havainnollistetaan jäljempänä esitetysssä kaaviossa 1.

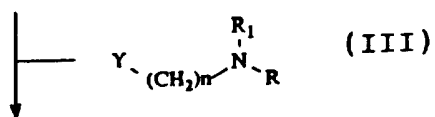
25 Mahdollisesti substituoitu piperatsiini, jonka yleinen kaava on (II) (jossa X_m ja p määritellään kuten edellä), saatetaan reagoimaan halogeenireagenssin kanssa, jonka yleinen kaava on (III) (jossa Y on halogeeniatomi, n määritellään kuten edellä, ja R₁ joko määritellään kuten edellä, jolloin R on amiinin suojaryhmä, esimerkiksi trifenyylimetyyliryhmä, tai R₁ ja R muodostavat yhdessä suojaryhmän kuten ftalimidoryhmän, kuten kuvataan julkaisuissa J.Med.Chem. 31:10 (1988) 1968 - 1971; J.Med.Chem. 32:8 (1989) 1921 - 1926; ja Chem.Pharm.Bull. 37:1 (1989) 100 - 105). Reaktio suoritetaan aproottisessa liuottime-
 30 sa, kuten dimetyyliformamidissa, emäksen läsnä ollessa, joka voi olla joko orgaaninen, kuten trietyyliamiini, tai epäorgaaninen, kuten kaliumkarbonaatti, lämpötilassa 40 -
 35 80 °C.

Kaavio 1

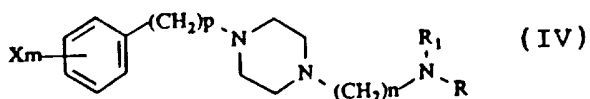
5



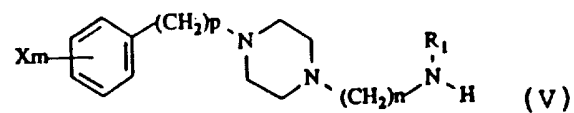
10



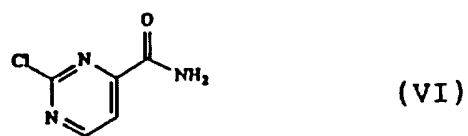
15



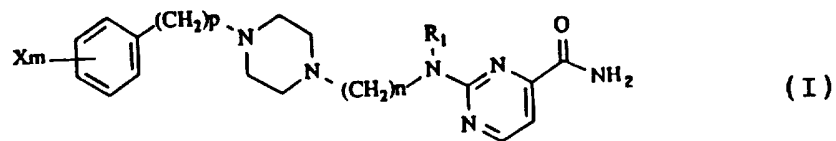
20



25



30



35

Tällöin saadaan yleisen kaavan (IV) mukainen pi-peratsiini, josta sitten poistetaan päässä sijaitsevan alkyyliamiinin suojaryhmä: jos R on trifenyylimetyyliryhmä, suoritetaan käsittely kaasumaisella kloorivetyhapolla alifaattisessa alkoholissa, esimerkiksi metanolissa, lämpötilassa 0 - 60 °C, kun taas jos R ja R₁ muodostavat yhdessä ftalimidiryhmän, suoritetaan edellä referoidussa kirjallisuuslähteessä kuvattuun nähden analoginen käsittely käyttäen esimerkiksi hydratsiinia.

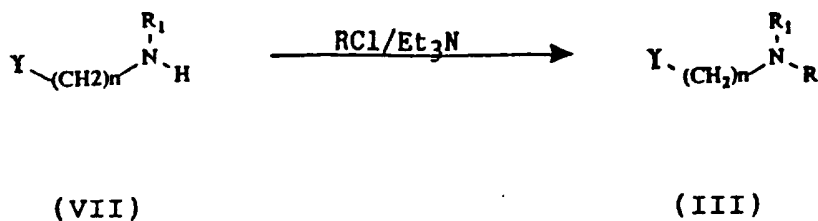
Näin saadaan amiini, jonka yleinen kaava on (V) ja joka saatetaan reagoimaan 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidin kanssa, jonka yleinen kaava on (VI), aproottisessa liuottimessa - esimerkiksi dimetyyliformamidissa - emäksen - esimerkiksi kaliumkarbonaatin - läsnä ollessa lämpötilassa 20 - 40 °C, jolloin saadaan yleisen kaavan (I) mukainen 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdannainen.

Tiettyjä yleisen kaavan (V) mukaisia yhdisteitä, joissa p = 0, kuvataan patenttijulkaisuissa DE-2 143 730, DE-2 314 114, DE-3 524 635, US-3 398 151 ja US-4 748 240. Läheistä tekniikan tasoa edustaa myös DE-A 2 139 083.

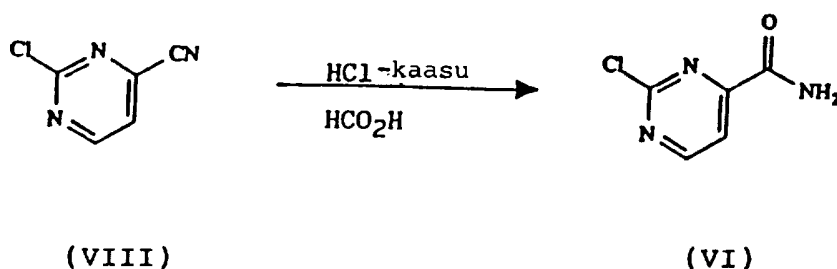
Yleisen kaavan (III) mukainen halogeenireagenssi on joko R₁:n ja R:n muodostaessa yhdessä ftalimidiryhmän kaupallinen tuote tai sitten R₁:n ollessa H tai CH₃ se voidaan valmistaa jäljempänä esitetyn kaavion 2 mukaan, jolloin omega-halogeenialkyyliamiini, jonka yleinen kaava on (VII), saatetaan reagoimaan kaavan RCl mukaisen yhdisteen kanssa, tässä tapauksessa trityylikloridin kanssa, inertissä halogenoidussa liuottimessa, kuten dikloorimetaanisessa, orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa lämpötilassa 20 - 80 °C.

Kaavan (VI) mukainen 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidi voidaan valmistaa jäljempänä esitetyn kaavion 3 mukaan, jolloin lähtöaineena käytetään kaavan (VIII) mukaista 2-klooripyrimidiini-4-karbonitriiliä, jota käsitellään kaasumaisella kloorivetyhapolla muurahaishapossa.

Kaavio 2



Kaavio 3



20 2-klooripyrimidiini-4-karbonitriili valmistetaan menetelmän mukaan, jota kuvataan julkaisussa J.Het.Chem. 1 (1964) 130 - 133.

25 Seuraavat esimerkit havainnollistavat yksityiskohdaisesti joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta. Esimerkkien otsikoissa sulkeisiin merkityt numerot vastaavat jäljempänä esitettyssä taulukossa käytettyä numerointia.

Saatujen yhdisteiden rakenteista varmistuttiin alkuainemikroanalyysillä sekä IR- ja nmr-spektreillä.

30 **Esimerkki 1**

(Yhdiste nro 5)

2-[[2-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

a) 2-bromi-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiini

35 Kahden litran pyöröpohjakolviin mitataan typpisuo- jakaasussa 272,1 g (976 mmol) trifenyylikloorimetaania,

800 ml dikloorimetaania ja 200 g (976 mmol) 2-bromietanamiini-hydrobromidia. Seosta sekoitetaan ja siihen lisätään tipoitain 300 ml trietyyliamiinia, minkä jälkeen sekoittamista jatketaan 48 tunnin ajan. Saostunut trietyyliamiini-hydrokloridi suodatetaan eroon ja suodokseen lisätään vettä, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla sekä poistetaan liuotin haihduttamalla. Näin saadaan öljy, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa. Dikloorimetaanin ja sykloheksaanin seoksesta uudelleenki-

5
10
15
20
25
30
35

Sulamispiste: 108 - 109 °C.
b) 2-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiini

500 ml:n pyöröpohjakolviin, joka on varustettu palautusjäähdyttimellä ja sijoitettu typpi-suojakaasuun, mitataan 10 g (27,3 mmol) 2-bromi-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiinia, 200 ml asetonitriiliä, 5,15 g (27,3 mmol) 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinia, 5,6 g kidevedetöntä kaliumkarbonaattia, muutama kide natriumjodidia ja 1 ml dimetyyliformamidia. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 15 tunnin ajan, minkä jälkeen liuottimet poistetaan haihduttamalla ja jäännökseen lisätään vettä ja dikloorimetaania, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla sekä poistetaan liuotin haihduttamalla. Näin saadaan raskasliikkeinen öljy, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonnissa eluoiden etyyliasetaatin ja dikloorimetaanin seoksella, jolloin saadaan 9,24 g lopputuotetta.

c) 2-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etanamiini, tri(hydrokloridi)

Edeltävään yhdisteeseen lisätään 400 ml metanolia ja saatu seos homogenoidaan, minkä jälkeen liuokseen kuplitetaan kaasumaista kloorivetyhappoa 10 minuutin ajan. Muodostunut sakka suodatetaan eroon, huuhdotaan metano-

lilla ja kuivataan tyhjöissä, jolloin saadaan 5,33 g valkeaa kiinteää ainetta.

d) 2-[[2-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti
5 500 ml:n pyöröpohjakolviin, joka on varustettu palautusjäähdyttimellä ja sijoitettu typpi-suojakaasuun, mitataan 5,33 g (15,36 mmol) 2-[4-(2-metoksifenyyli)piperatsin-1-yyli]etanamiini-tri(hydrokloridia), 2,44 g (15,36 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia, 200 ml
10 asetonitriiliä ja 12 ml trietyyliamiinia. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 12 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä, liuotin poistetaan haihduttamalla ja jäännökseen lisätään vettä ja dikloorimetaania, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan
15 natriumsulfaatilla sekä poistetaan liuotin haihduttamalla, minkä jälkeen edelleen jäännös lietetään etyyliasetaattiin, epäpuhtaus erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 1,86 g kiinteää ainetta.

20 Sulamispiste: 185 - 187 °C (hajaantuu).

1,85 g (5,19 mmol) saatua yhdistettä mitataan 1 litran pyöröpohjakolviin ja kolviin lisätään 0,602 g (5,19 mmol) fumaarihappoa, minkä jälkeen seos liuotetaan kuumaan metanoliin. Saatu liuos suodatetaan, suodosta kon-
25 sentroidaan ja se jätetään jäähtymään. Muodostunut sakka suodatetaan eroon, uudelleenkiteytetään metanolista ja kuivataan lopuksi tyhjöissä, jolloin saadaan eristetyksi 1,58 g haluttua fumaraattia.

Sulamispiste: 224 - 225 °C.

30 **Esimerkki 2**

(Yhdiste nro 11)

2-[[2-[4-(2-syklopropyylifenyli)piperatsin-1-yyli]etyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

a) 2-kloori-N-metyyli-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiini

Kahden litran pyöröpohjakolviin mitataan 138,95 g (1,85 mol) 2-(metyyliamino)etanolia ja 500 ml dikloorimetaania, minkä jälkeen seokseen kuplitetaan kahteen kertaan 30 minuutin väliaikaa käyttäen 5 minuutin ajan kaasumaista kloorivetyhappoa. Liuos haihdutetaan osittain, minkä jälkeen siihen lisätään hitaasti 1,5 tunnin aikana 145 ml (1,98 mol) tionyylikloridia. Seosta sekoitetaan 10 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen sitä kuumennetaan 50 °C:ssa 2 tunnin ajan. Seoksen annetaan jäähtyä, liuotin haihdutetaan pois ja jäännöstä lietetään kahteen kertaan tolueenilla, joka haihdutetaan kulloinkin pois. Jäännös huuhdotaan dietyylieetterin ja pentaanin seoksella, minkä jälkeen se kuivataan tyhjässä fosforihappoanhydridin läsnä ollessa. Tällöin saadaan 230,18 g 2-kloori-N-metyylietanamiini-hydrokloridia. Siitä mitataan 46,17 g (355,1 mmol) 1 litran pyöröpohjakolviin, joka on sijoitettu typpi-suojakaasuun ja varustettu bromilukolla ja johon sitten lisätään 100 g (358,7 mmol) trifenylikloorimetaania ja 400 ml dikloorimetaania, minkä jälkeen seokseen lisätään hitaasti 100 ml trietyyliamiinia. Seosta sekoitetaan edelleen 2 päivän ajan, minkä jälkeen siihen lisätään vettä, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan liuotin pois. Jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonissa eluoiden dikloorimetaanin ja sykloheksaanin seoksella, minkä jälkeen tuote sykloheksaanista uudelleenkiteyttämällä saadaan 79 g haluttua yhdistettä.

Sulamispiste: 161 - 163 °C.

b) 2-[4-(2-syklopropyylifenyylipiperatsin-1-yyli]-N-metyylietanamiini, tri(hydrokloridi)

500 ml:n pyöröpohjakolviin, joka on varustettu palautusjäähdyttimellä ja sijoitettu typpi-suojakaasuun,

mitataan 9,0 g (44,4 mmol) 1-(2-syklopropyylyfenyyli)piperatsiinia, 200 ml dimetyyliformamidia, 15 g (44,4 mmol) 2-kloori-N-metyyli-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiinia ja 9 g kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen seos kuumennetaan 3 kertaan 6 tunnin aikana 96 °C:seen. Liuotin haihdutetaan pois ja jäännös lietetään veteen ja dikloorimetaaniin, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan pois. Tällöin saadaan 4,17 g 2-[4-(2-syklopropyylyfenyyli)piperatsin-1-yyli]-N-metyyli-N-(trifenyyylimetyyli)etanamiinia öljynä, joka liuotetaan 200 ml:aan metanolia, minkä jälkeen saatuun liuokseen kuplitetaan kaasumaista kloorivetyhappoa 10 minuutin ajan, seosta konsentroidaan ja seisoitetaan sitten 2 päivän ajan, minkä jälkeen edelleen muodostunut sakka eroon suodattamalla saadaan 2,94 g haluttua yhdistettä.

c) 2-[[2-[4-(2-syklopropyylyfenyyli)piperatsin-1-yyli]etyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

500 ml:n pyöröpohjakolviin, joka on varustettu palautusjäähdyttimellä ja sijoitettu typpi-suojakaasuun, mitataan 2,7 g (7,31 mmol) 2-[4-(2-syklopropyylyfenyyli)piperatsin-1-yyli]-N-metyylietanamiini-tri(hydrokloridia), 1,15 g (7,31 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia, 8 g kaliumkarbonaattia ja 200 ml asetonitriiliä, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen 12 tunnin ajan. Seoksen annetaan jäähtyä ja liuotin poistetaan haihduttamalla, minkä jälkeen jäännös lietetään veteen ja dikloorimetaaniin, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan pois ja jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonissa. Uudelleenkiteyttämällä saadaan 2,223 g haluttua yhdistettä vapaana emäksenä.

Sulamispiste: 162,5 - 163,5 °C.

Fumaraatti valmistetaan lisäämällä saatuun yhdisteeseen 0,678 g (5,84 mmol) fumaarihappoa ja sen jälkeen metanolia 80 °C:ssa, kunnes seos liukenee, minkä jälkeen sitä konsentroidaan ja sen annetaan jäähtyä. Muodostunut sakka suodatetaan eroon, huuhdotaan ensin metanolilla ja sitten dietyylieetterillä sekä uudelleenkiteytetään sitten metanolista, jolloin saadaan eristetyksi 1,67 g haluttua fumaraattia.

Sulamispiste: 177 - 180 °C.

10 **Esimerkki 3**

(Yhdiste nro 14)

2-[[3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti
a) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidi

15 Yhden litran pyöröpohjakolviin, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja johon on mitattu 131,9 g (946 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karbonitriiliä, lisätään 338 g 98-%:ista muurahaishappoa, minkä jälkeen seokseen kuplitetaan hitaasti kaasumaista kloorivetyhappoa 1,5 tunnin ajan. Seos jätetään yöksi seisomaan, minkä jälkeen muodostunut kiinteä aine eristetään lasisintterillä suodattamalla ja sitä puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä kuumana suodattaen nitrometaanin ja etyyliasetaatin seoksesta. Näin eristetään kolmessa erässä, kuivatuksen tyhjössä ja kuumassa jälkeen 107,03 g harmaata kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 152,5 - 154 °C.

b) 3-bromi-N-(trifenyylimetyyli)propanamiini

30 Liuokseen, jossa on 153,3 g (0,7 mol) 3-bromipropyliamiini-hydrobromidia 200 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään liuos, jossa on 139,5 g (0,5 mol) klooritriphenylimetaania 200 ml:ssa dikloorimetaania. Seokseen lisätään sitten hitaasti 3 tunnin aikana 132,0 g tai 180,8 ml (1,3 mol) trietyyliamiinia, jolloin saadaan vaalea heterogeeninen seos, jota sekoitetaan 14 tunnin ajan.

Seos kaadetaan veteen, muodostunut orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan sekä poistetaan liuotin haihduttamalla, jolloin saadaan 220,5 g öljyistä tuotetta. Tämä jäännös lietetään sykloheksaanin ja toluenin 1:1-seokseen ja liukenematon aines erotetaan dekanttoimalla. Orgaanisen faasin tilavuus pienennetään puoleen ja lisätään hitaasti petrolieetteriä. Sen jälkeen trituroimalla saadaan 111,2 g valkeaa kiinteää ainetta.

Sulamispiste: 100 - 102,5 °C.

10 c) 3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-N-(trifenyyylimetyyli)propanamiini

Seosta, jossa on 5,9 g (30 mmol) 1-(3-kloorifenyyli)piperatsiinia, 12,55 g (33 mmol) 3-bromi-N-(trifenyyylimetyyli)propanamiinia, 6,2 g (45 mmol) kaliumkarbonaattia ja 60 ml dimetyyliformamidia, sekoitetaan 90 °C:ssa 15 6,5 tunnin ajan argon-suojakaasussa. Sen jälkeen seos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan sekä poistetaan liuotin haihduttamalla. Tällöin saadaan 20 15,7 g öljyistä jäännöstä, jota puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonissa eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin 99:1-seoksella, jolloin saadaan 11,8 g vaalean keltaista öljyä.

25 d) 3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]propanamiini

Pyöröpohjakolviin, jossa on 11,2 g (22,6 mmol) 3-[4-(3-kloorifenyyli)piperatsin-1-yyli]-N-(trifenyyylimetyyli)propanamiinia ja 300 ml metanolia, kuplitetaan kaasumaista kloorivetyhappoa 10 minuutin ajan jäähdyttäen 30 seosta samalla jäävesihauteessa. Seoksen annetaan lämmitä ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen sitä keitetään palautusjäähdyttäen 5,5 tunnin ajan. Liuoksen tilavuus pienennetään puoleen ja sen annetaan jäähtyä. Saostunut kiinteä aine suodatetaan eroon ja siihen lisätään vettä ja 35 ammoniakkaa, minkä jälkeen seosta uutetaan etyyliasetaa-

tilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan sekä poistetaan liuotin haihduttamalla. Tällöin saadaan 3,9 g vaalean keltaista öljyä.

5 e) 2-[[3-[4-(3-kloorifenylyli)piperatsin-1-yyli]-propyyli]amino]pyrimidiini-4-karboksamidi, fumaraatti

10 100 ml:n pyöröpohjakolviin mitataan argon-suoja-kaasussa 3,9 g (15,4 mmol) 3-[4-(3-kloorifenylyli)piperatsin-1-yyli]propanamiinia, 2,42 g (15,4 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia, 70 ml dimetyyliformamidia ja katalyyttinen määrä natriumjodidia. Seokseen lisätään vielä 2,34 g (16,9 mmol) kaliumkarbonaattia ja seosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 19 tunnin ajan. Sitten seokseen lisätään vettä ja sitä uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan sekä poistetaan liuotin haihduttamalla. Tällöin saadaan oranssin värinen öljy, jota etyyliasetaatissa trituroimalla saadaan suodatuksen ja kuivauksen jälkeen eristetyksi 2,2 g valkeaa kiinteää ainetta.

20 Saadusta yhdisteestä valmistetaan fumaraatti liuottamalla se 100 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuokseen lisätään liuos, jossa on 0,68 g fumaarihappoa 100 ml:ssa etanolia, ja sitten 100 ml etanolia. Reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan, etanoli poistetaan haihduttamalla ja jäännöksenä saatua öljyä trituroidaan etyyliasetaatissa, minkä jälkeen saatu kiinteä aine etanolista uudelleenkiteyttämällä saadaan lopulta eristetyksi 2,3 g haluttua fumaraattia.

Sulamispiste: 187 - 189 °C.

30 **Esimerkki 4**

(Yhdiste nro 12)

2-[[3-[4-(2-syklopropyylylifenylyli)piperatsin-1-yyli]propyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi

35 a) 3-[4-(2-syklopropyylylifenylyli)piperatsin-1-yyli]-N-metyylipropanamiini

Menetellään samoin kuin kuvattiin esimerkissä 2 (a ja b) käyttäen lähtöaineena 3-(metyyliamino)propanolia.

b) 2-[[3-[4-(2-syklopropyylylifenyylipiperatsin-1-yyli]propyyli]metyyliamino]pyrimidiini-4-karboksamidi

5

250 ml:n pyöröpohjakolviin, joka on varustettu palautusjäähdyttimellä ja kalsiumkloridilukolla, mitataan 1,25 g (4,09 mmol) 3-[4-(2-syklopropyylylifenyylipiperatsin-1-yyli]-N-metyylipropanamiinia, 150 ml asetonitriiliä, 0,645 g (4,09 mmol) 2-klooripyrimidiini-4-karboksamidia ja 1 g kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan, se haihdutetaan osittain ja lisätään vettä ja dikloorimetaania. Muodostunut orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja poistetaan liuotin haihduttamalla, minkä jälkeen saatua jäännöstä puhdistetaan kromatografisesti silikageelikolonissa. Saatu öljyinen tuote kiteytyy asetonitriilistä, josta se sitten suodatetaan eroon, huuhdotaan dietyylieetterillä ja kuivataan kuumassa ja tyhjöissä. Näin saadaan eristetyksi 0,97 g haluttua yhdistettä.

10

15

20

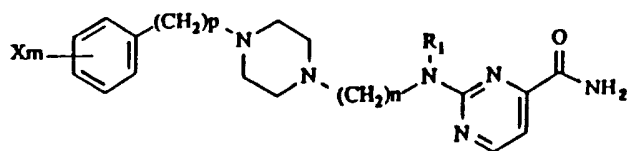
Sulamispiste: 169,5 - 170,5 °C.

Seuraavassa taulukossa esitetään joidenkin keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenteita ja fysikaalisia ominaisuuksia.

25

Taulukko

5



(I)

10

15

20

25

30

35

N°	X _m	n	p	R ₁	suola/ emäs	sp (°C)
1	H	3	0	H	fum.	192-193
2	H	2	1	H	2fum.	243-244
3	H	2	1	CH ₃	2fum.	224-225
4	H	3	1	H	2fum.	219-220, 5
5	2-OCH ₃	2	0	H	fum.	224-225
6	2-OCH ₃	3	0	H	½fum.	192, 5-195
7	2-OCH ₃	2	0	CH ₃	fum.	203-205
8	2-OCH ₃	3	0	CH ₃	emäs	148, 5-150, 5
9	2-cC ₃ H ₅	2	0	H	2HCl	238-240
10	2-cC ₃ H ₅	2	0	H	fum.*	207-210
11	2-cC ₃ H ₅	3	0	H	fum.	196-198
12	2-cC ₃ H ₅	2	0	CH ₃	fum.	177-180
13	2-cC ₃ H ₅	3	0	CH ₃	emäs	169, 5-170, 5
14	3-Cl	2	0	H	2HCl	225-227
15	3-Cl	3	0	H	fum.	227, 5-228, 5
16	3-Cl	3	0	H	fum.	187-189
17	3-Cl	4	0	H	emäs	136-138
18	3-Cl	2	0	H	fum.	155-160
19	2-OCH ₃ , 3-Cl	2	0	CH ₃	fum.	207-208
20	2-OCH ₃ , 3-Cl	3	0	CH ₃	fum.	190-192
21	2-OCH ₃ , 5-Cl	3	0	H	fum.	196-198, 5
22	2-OCH ₃ , 5-Cl	3	0	H	fum.	211-212
23	2-OCH ₃ , 5-Cl	2	0	H	fum.	222-223, 5

Taulukko (jatkuu)

N°	X _m	n	p	R ₁	suola/ emäs	Sp (°C)
21	2-OCH ₃ , 5-Cl	2	0	CH ₃	fum.	174-175
22	H	3	0	CH ₃	½fum	179-180
23	2-Cl	3	0	H	fum.	190-192
24	2, 5-(OCH ₃) ₂	3	0	H	fum.	158-160
25	2, 4-(OCH ₃) ₂	3	0	H	½fum.	169, 5-171, 5
26	2-iC ₃ H ₇	3	0	H	½fum.	215-217, 5
27	2-OCH ₃ , 5-F	3	0	H	fum.	202, 5-205
28	3-Cl, 4-F	3	0	H	fum.*	208-209, 5
29	4-F	3	0	H	½fum.	185-187, 5
30	2, 4-(OCH ₃) ₂ , 5-Cl	3	0	H	fum.	177-179, 5
31	3-Cl	5	0	H	½fum.	148-151

Huomautus: iC₃H₇ merkitsee isopropyyliryhmää;
 cC₃H₇ merkitsee syklopropyylliryhmää;
 fum. merkitsee fumaraattia;
 fum.* merkitsee puolihydratoitua fuma-
 raattia;
 ½fum. merkitsee puolifumaraattia;
 2fum. merkitsee difumaraattia;
 2HCl merkitsee hydrodikloridia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on suoritettu joukko farmakologisia kokeita, jotka ovat osoittaneet näiden yhdisteiden kiinnostavuuden aineina, joilla on terapeuttisia aktiivisuuksia.

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden liian korkeaa verenpainetta alentavaa aktiivisuutta tutkittiin rotilla, joiden verenpaine oli itsestään korkea.

10 Rotat, jotka olivat urospuolisia ja noin 10 kuukauden ikäisiä, sijoitetaan 20 minuutiksi 28 °C:seen temperoituun tilaan, jossa ilman suhteellinen kosteus on 60 %, ja niiden systolinen valtimoverenpaine ja niiden sydämen syketaajuus mitataan pulssin painosähköisellä sieppauksella häntävaltimosta. Valtimopaineen stabiilisuus tarkastetaan moneen kertaan ennen tutkittavien yhdisteiden antamista, ja viimeisten neljän paine- ja sykemitauksen keskiarvoja käytetään verrokkilukemina.

15 Eläimille annetaan tutkittavia yhdisteitä ihonalaisesti liuoksina annos 0,03 - 30 mg/kg, tai pelkkää liuotinta, ja mitataan valtimopaine sekä sydämen syketaajuus ajankohtina 30 minuuttia, 1 tunti, 3 tuntia ja 5 tuntia ruiskutuksesta.

Minimiannokset, jotka alensivat valtimopainetta, ovat 0,1 -30 mg/kg.

25 Niinikään tutkittiin keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuutta tyyppiä α_1 edustavien asetyylikoliini-luonteisten reseptorien antagonistina alemmissa virtsateissä. Niiden aktiivisuutta in vitro tutkittiin käyttäen kaniinin eristettyä virtsaputkea.

30 Täysikasvuisen kaniinin virtsaputkesta valmistetaan pieniä renkaita menetelmän mukaan, jota kuvaavat Ueda et al., Eur.J.Pharmacol. 103 (1984) 249 - 254, minkä jälkeen elin herkistetään noradrenaliinille ja määritetään pitoisuus-vastekuvaaja fenylefriinille, kun tutkittavaa yhdistettä joko ei ole läsnä tai on läsnä.

Kunkin yhdisteen α_1 -asetyylikoliiniantagonismin aste määritetään laskemalla pA_2 , joka on antagonistin sen moolipitoisuuden logaritmin vastaluku, jonka läsnä ollessa agonistin pitoisuus on kaksinkertaistettava saman vaikutuksen saamiseksi kuin antagonistin puuttuessa.

Yhdisteiden pA_2 -arvot ovat suuruusluokkaa 5,5 - 9.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuutta in vivo tutkittiin suhteessa niiden vaikutukseen virtsaputken liian korkeaan jännitykseen, joka on saatu aikaan stimuloimalla nukutetun kissan vatsan ala-keskiosaherhoa. Täysikasvuiset urospuoliset kissat nukutetaan natriumpentobarbitaalilla ja ne valmistellaan kokeeseen menetelmän mukaan, jota kuvaa J. Theobald, Auton.Pharmac. 3 (1983) 235 - 239, virtsaputken liian korkean jännityksen saamiseksi stimuloimalla vatsan ala-keskiosahermon sympaattisia säikeitä. Virtsaputken supistusvasteet vatsan ala-keskiosahermon sähköiseen stimulointiin merkitään muistiin ennen tutkittavien yhdisteiden antoa sekä sen jälkeen, kun niitä on annettu laskimonsisäisesti kumulatiivisesti kasvava annos 1 - 1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Kunkin yhdisteen α_1 -asetyylikoliiniantagonismin aste määritetään laskemalla ID_{50} -arvo, joka on pitoisuus, joka estää 50 % virtsaputken liian korkeasta jännityksestä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ID_{50} -arvot ovat suuruusluokkaa 0,01 - 3 mg/kg .

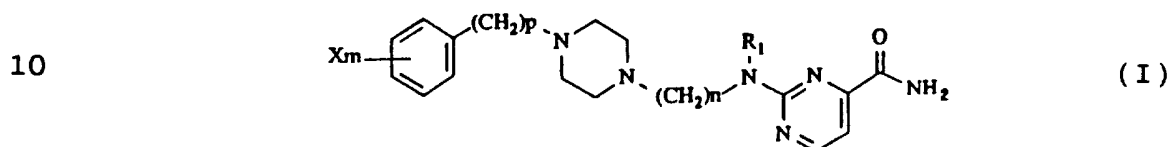
Kokeiden tulokset osoittavat, että tietyillä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on liian korkeaa verenvainetta alentavaa aktiivisuutta. Samoin tuloksista ilmenee, että in vitro nämä yhdisteet osoittavat α_1 -asetyylikoliinireseptori-antagonistiaktiivisuutta alempien virtsateiden (virtsaputken) sileisiin lihaksiin, joita stimuloidaan α_1 -asetyylikoliiniagonistilla (fenylefriini). In vivo ne estävät virtsaputken liian korkeaa jännitystä, joka on saatu stimuloimalla sympaattista hermostoa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan siis käyttää sydänverisuonitautien, kuten liian korkean valtimoverenpaineen, hoitamiseksi. Niitä voidaan niinikään käyttää sellaista sairauksien ja häiriöiden oireenmukaisessa hoidossa, joihin liittyy α -asetyylikoliinijärjestelmän liiallista aktiivisuutta alemmissa virtsateissä, ja erityisesti eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun, virtsausvaikeuksien ja liian tiheän virtsaamistarpeen hoitamiseksi.

10 Näissä tarkoituksissa keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa käyttöön kaikissa antomuodoissa, jotka soveltuvat annettaviksi ruoansulatuskanavan kautta tai sen ulkopuolisesti, yhdistettyinä farmaseuttisiin täyteaineisiin, jolloin ne voivat olla esimerkiksi tabletteina, rakeina, 15 gelatiinikapseleina, kapseleina, liuoksina tai suspensioina, jotka ovat juotavia tai annetaan ruiskeena, peräpuikkoina, joiden eri muotojen annostus on sellainen, että saadaan päiväannos 0,5 - 100 mg vaikuttavaa ainetta.

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
 käyttökelpoisten 2-aminopyrimidiini-4-karboksamidijohdan-
 5 naisten valmistamiseksi vapaina emäksinä tai happoadditio-
 suoloinaan,



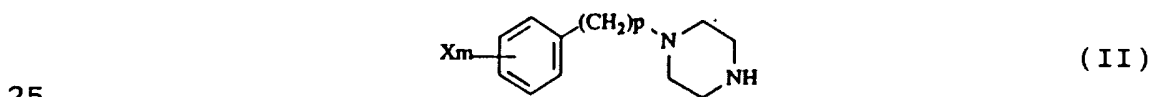
jossa kaavassa

15 n on luku 2, 3, 4 tai 5,

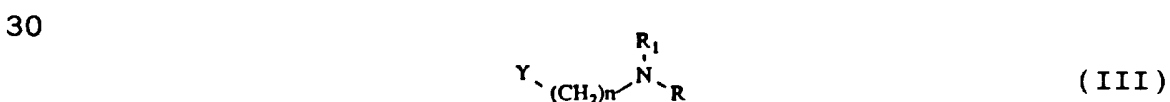
p on luku 0 tai 1,

R₁ on vetyatomi tai metyyyliryhmä,

X_m on yksi tai useampi seuraava atomi tai ryhmä:
 vety, fluori, kloori, metoksi, isopropyyli ja syklopropyy-
 20 li, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka yleinen
 kaava on (II):



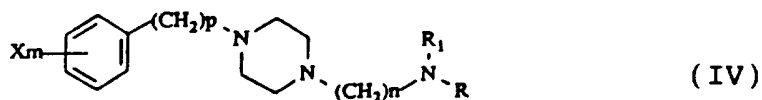
(jossa X_m ja p on määritelty edellä), saatetaan reagoimaan
 halogeenireagenssin kanssa, jonka yleinen kaava on (III):



(jossa Y on halogeeniatomi, n on määritelty edellä ja R₁
 merkitsee samaa kuin edellä, jolloin R on aminosuojaryh-
 35 mä, esimerkiksi trifenyylimetyyliryhmä, tai R₁ ja R muodos-

tavat yhdessä suojaryhmän, kuten ftalimidoryhmän) aprottisessa liuottimessa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnä ollessa lämpötilassa 40 - 80 °C yhdisteen saamiseksi, jonka yleinen kaava on (IV):

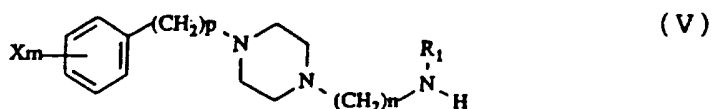
5



10

jonka pääteasemassa olevasta alkyyliamiinista poistetaan sen jälkeen suojaryhmä siten, että jos R on trifenyylimetyyliryhmä, suoritetaan käsittely kaasumaisella kloorivetyhapolla alifaattisessa alkoholissa lämpötilassa 0 - 40 °C, ja jos R ja R₁ muodostavat yhdessä ftalimidoryhmän, suoritetaan käsittely hydratsiinilla, yhdisteen saamiseksi, jonka yleinen kaava on (V):

20



joka saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VI):

25

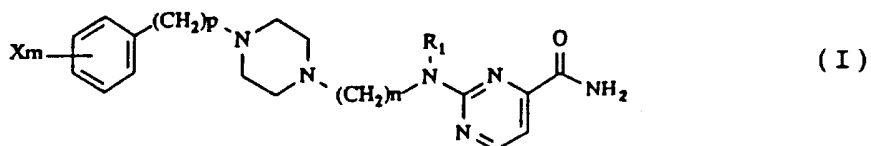


30

aprottisessa liuottimessa emäksen läsnä ollessa lämpötilassa 20 - 80 °C.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aminopyrimidin-4-karboxamidderivat med formeln (I) som fria baser eller syraadditionssalter,



i vilken formel

n är ett tal 2, 3, 4 eller 5,

p är ett tal 0 eller 1,

15 R_1 är en väteatom eller en metylgrupp,

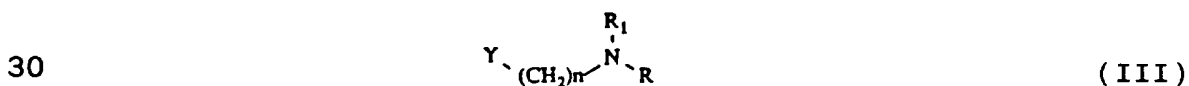
X_m står för en eller flera av följande atomer eller grupper: väte, fluor, klor, metoxi, isopropyl och cyklopropyl,

20 k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening, som har den allmänna formeln (II):



25

(där X_m och p är ovan definierade), omsätts med ett halogenreagens, som har den allmänna formeln (III):

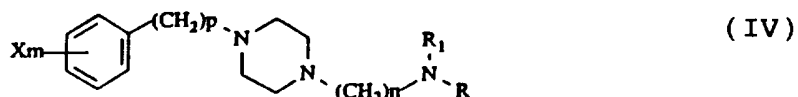


(där Y är en halogenatom, n är ovan definierad och R_1 betecknar samma som ovan, varvid R är en aminoskyddsgrupp, till exempel en trifenylmetylgrupp, eller R_1 och R tillsammans bildar en skyddsgrupp, såsom en ftalimidogrupp) i

35

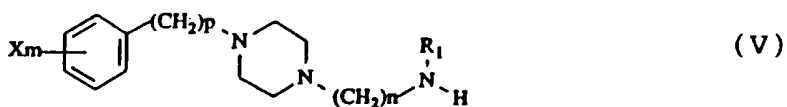
ett aprotiskt lösningsmedel i närvaro av en organisk eller oorganisk bas vid en temperatur av 40 - 80 °C för erhållande av en förening, som har den allmänna formeln (IV):

5



10 från vars terminala alkylamin därefter avlägsnas skyddsgruppen så att ifall R är en trifenylmetylgrupp, utförs behandling med gasformig klorvätesyra i en alifatisk alkohol vid en temperatur av 0 - 40 °C, och ifall R och R₁ tillsammans bildar en ftalimidogrupp, utförs behandling
15 med hydrazin, för erhållande av en förening, som har den allmänna formeln (V):

20



som omsätts med en förening, vilken har den allmänna formeln (VI):

25



30 i ett aprotiskt lösningsmedel i närvaro av en bas vid en temperatur av 20 - 80 °C.